

DARUNAVIR

**RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI DARUNAVIR ATC J05AE10
(PREZISTA®)**

Presentata da

Commissione Terapeutica Provinciale di Cagliari

In data Novembre 2007

Per le seguenti motivazioni:

“Gli inibitori delle proteasi (IP) hanno determinato una svolta nel trattamento dei pazienti affetti da HIV, fin dalla loro introduzione nel 1996, diventando presto un elemento fondamentale nella composizione della terapia antiretrovirale altamente efficace (HAART) e riportando migliaia di pazienti ad una condizione di non rilevanza della carica virale. Tuttavia anche gli IP non sono scevri da problemi legati alla tossicità a breve e lungo termine, al numero di pillole da assumere giornalmente (in particolare per quanto riguarda i primi IP utilizzati), e soprattutto l'insorgenza di resistenza. La percentuale di pazienti resistenti ad uno o più farmaci antiretrovirali è in aumento dalla fine degli anni '90 ad oggi, pertanto c'è una quota di pazienti che sono rimasti senza opzioni terapeutiche realmente efficaci, per i quali Prezista rappresenta una nuova opportunità terapeutica.”

INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

I virus dell'immunodeficienza umana (HIV) sono del genere lentivirus, una famiglia di retrovirus di mammifero che causano un'infezione cronica con un graduale aumento delle manifestazioni 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'HIV è diviso in due famiglie: HIV 1 che causa la maggior parte delle epidemie e consiste di 5 distinte sottofamiglie e HIV 2, che è strettamente correlato a HIV 1 ma è distribuito esclusivamente in Africa occidentale. Subito dopo il contatto con il virus e quindi l'infezione, si ha un rapido aumento della replicazione che raggiunge il massimo tra le 2 e 4 settimane dal contagio. Questo picco è associato ad una diminuzione transitoria del numero di linfociti T (helper) CD4+ periferici. In questa fase si attiva la risposta immunitaria che porta ad una diminuzione della concentrazione plasmatica di HIV-RNA (carico virale). Dopo questa risposta immunitaria iniziale il numero di CD4+ comincia a diminuire costantemente, contemporaneamente si ha un aumento della concentrazione di RNA di HIV nel plasma. Quando la quantità di linfociti CD4 periferici scende sotto il valore di 200 cellule/mm³ aumenta il rischio di malattie opportunistiche e di morte. Alcuni pazienti, definiti long-term non

DARUNAVIR

progressors, possono essere sieropositivi per più di vent'anni senza manifestare una significativa diminuzione dei linfociti periferici CD4 o immunodepressione; questa lenta progressione potrebbe essere attribuita a fattori genetici che influenzano la capacità del sistema immunitario di contrastare l'infezione virale. In ogni caso oggi la terapia dell'infezione da HIV si basa sull'inibizione della replicazione del virus, mentre trattamenti mirati a incrementare il sistema immunitario dei pazienti senza determinare un effetto antivirale diretto non hanno avuto alcun beneficio clinico attendibile.



STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

Oggigiorno sono disponibili tre classi di sostanze:

1. **Inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI)** (zidovudina, stavudina, didanosina, lamivudina, abacavir, emtricitabina, tenofovir disoproxil);
2. **Inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI)** (nevirapina, efavirenz);
3. **Inibitori della proteasi (PI)** (atazanavir, fosamprenavir, indinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir, lopinavir + ritonavir)

Le linee guida internazionali consigliano di utilizzare una terapia di combinazione (HAART "Highly Active Antiretroviral Therapy") comprendente tre o più farmaci appartenenti ad almeno due differenti classi di sostanze, ossia uno o due NRTI, uno o due PI e/o un NNRTI. Combinazioni senza NRTI non sono ancora state sperimentate a sufficienza. La scelta dei singoli farmaci dipende da svariati fattori, come ad esempio la terapia concomitante, le patologie sottogiacenti (interazioni, effetti collaterali), gli intervalli di somministrazione dei farmaci e le resistenze.

La combinazione antiretrovirale deve indurre una rapida diminuzione della viremia e ottenere in ogni caso un valore < 400 copie/ml dopo 12 settimane e < 50 copie/ml dopo 24 settimane. Se questo obiettivo non è raggiunto si parla di un insuccesso terapeutico. Il risultato della terapia antiretrovirale deve essere monitorizzato con misurazione ad intervalli regolari della viremia (determinazione HIV RNA almeno una volta ogni tre mesi) e linfociti CD4 (di regola ogni 3-6 mesi).

Le linee guida emanate nel 2006 dall'International AIDS Society-USA, presentano come obiettivo della terapia, anche nei pazienti fortemente protrattati, l'ottenimento del successo virologico (HIV-RNA < 50 copie/ml) con indicazione specifica di utilizzare quando possibile, almeno due (preferibilmente 3) molecole a cui il virus non è resistente ed, in particolare, di utilizzare tipranavir o darunavir come IP del nuovo regime terapeutico nei pazienti fortemente protrattati.

I risultati meglio documentati a lungo termine sono stati ottenuti con la combinazione di 1 PI e 2 NRTI.

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

DARUNAVIR

Tabella I. Principali caratteristiche dei regimi HAART disponibili per l'impiego iniziale.

Regime	Possibili vantaggi	Possibili svantaggi	Interazioni farmacologiche	Sequenziabilità
2 Inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI) + 1 o 2 Inibitori della proteasi (PI)	• Efficacia clinica e viroimmunologica ben dimostrate • Agisce su due bersagli molecolari distinti del ciclo replicativi di HIV • Barriera genetica nei confronti dell'emergenza di resistenze • Evita effetti collaterali degli NNRTI	• Complessità posologica (elevato numero di pastiglie) • Effetti collaterali a lungo termine	• Frequenti a livello di CYP 450-3A	• Preserva l'opzione di impiego di NNRTI • Possibile sequenzialità intraclassa
2 NRTI + 1 Inibitore non-nucleosidico della trascrittasi inversa (NNRTI)	• Efficacia virologica ed immunologica ben documentate • Agisce con due meccanismi molecolari diversi sulla trascrittasi inversa di HIV-1 • Semplicità posologica rispetto ai PI (poche pastiglie) • Evita effetti collaterali a lungo termine dei PI • Alterazioni del metabolismo dei grassi assenti	• Limitata barriera genetica nei confronti dell'emergenza delle resistenze incompleta	• Minori vs PI	• Preserva l'opzione di impiego di PI • Non possibile sequenzialità intraclassa
3 NRTI	• Semplicità posologica rispetto ai PI • Evita gli effetti collaterali delle altre due classi	• Efficacia virologica inferiore specialmente alle viremie elevate • Potrebbe incrementare il rischio di tossicità mitocondriale (acidosi lattica)	• Non interazione a livello di CYP 450-3A	• Preserva le altre 2 classi • Una certa sequenzialità intra-classe è possibile dopo la prima linea di trattamento

DARUNAVIR



INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura centralizzata EMEA (EU/1/06/380/001)

Si tratta di una approvazione condizionata, cioè che sono attesi ulteriori studi per confermarne il profilo di efficacia e sicurezza. L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) revisionerà annualmente le nuove informazioni sul medicinale.

Indicazioni:

Somministrato in associazione a una dose di ritonavir da 100 mg è indicato per il trattamento antiretrovirale dell'infezione da HIV-1 (virus dell'immunodeficienza umana), in combinazione con altri antiretrovirali, in pazienti adulti fortemente pre-trattati che hanno fallito più di un regime terapeutico a base di un inibitore della proteasi (IP).

Questa indicazione si basa sulle analisi a 24 settimane della risposta virologica ed immunologia, proveniente da due studi clinici controllati di fase II per la determinazione del range di dosaggio e da dati supplementari derivati da studi clinici non controllati.

La scelta di iniziare un trattamento con Prezista co-somministrato con 100 mg di ritonavir, deve tenere in attenta considerazione i precedenti trattamenti del singolo paziente e le mutazioni associate ai diversi farmaci. L'analisi del genotipo o del fenotipo (laddove disponibile) e la storia di trattamento devono fungere da guida nell'impiego di Prezista

Somministrazione:

Deve essere sempre somministrato per via orale unitamente a 100 mg di ritonavir quale potenziatore farmacocinetico e in associazione ad altri farmaci antiretrovirali.

Dosaggio:

Adulti:

600 mg due volte al giorno, assunti unitamente a una dose di ritonavir da 100 mg b.i.d. accompagnati dal cibo.

Bambini ed adolescenti:

non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti a causa dell'assenza di dati di sicurezza, efficacia e farmacocinetica.

Anziani:

Le informazioni sull'impiego in pazienti con età superiore a 65 anni sono limitate

Effetti avversi e controindicazioni:

La sicurezza di darunavir è stata verificata in un numero limitato di pazienti in trattamento con farmaci che potenzialmente possono causare interazioni durante gli studi clinici.

DARUNAVIR

La sicurezza di darunavir non è stata verificata in pazienti in trattamento con inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI). Quindi, i dati ottenuti potrebbero non essere completamente applicabili all'uso più generalizzato di darunavir.

E' importante sottolineare inoltre che parecchi studi di interazione sono stati condotti con dosi di darunavir inferiori (darunavir 300-400 mg e ritonavir 100 mg co-somministrati) alla dose raccomandata (darunavir 600 mg e ritonavir 100 mg co-somministrati due volte al giorno). Perciò gli effetti sui farmaci co-somministrati possono risultare sottostimati e quindi può essere indicato il monitoraggio clinico della sicurezza.

I dati sul profilo di sicurezza di darunavir 600 mg – ritonavir 100 mg assunto due volte al giorno, sono derivati da due studi clinici di Fase II b (Power 1 e 2) da cui risulta che gli effetti avversi sono comparabili a quelli osservati in altri trattamenti, inoltre sono indipendenti dalla dose. Gli effetti collaterali più comuni sono mal di testa, nausea, diarrea, affaticamento, infezioni del tratto respiratorio superiore, insonnia, febbre. Tali effetti collaterali per il darunavir solitamente durano più a lungo (nello studio Power 2: 32 settimane versus 20 settimane del braccio CPI).

Il farmaco è controindicato in pazienti con grave insufficienza epatica.

E' controindicata la co-somministrazione di darunavir 600 mg e di ritonavir 100 mg con principi attivi la cui clearance è altamente dipendente dal CYP3A.



EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA:

Gli studi clinici registrativi sono due studi randomizzati, controllati, di fase IIb (Power 1 e Power 2) che hanno confrontato l'efficacia e la sicurezza dell'associazione darunavir/ritonavir a diversi dosaggi (400/100 mg o 800/100 mg una volta al giorno, 400/100 mg o 600/100 mg due volte al giorno) più un regime di base ottimizzato (OBR) verso un regime di IP selezionato dallo sperimentatore (CPI) più OBR. Il regime OBR era costituito da almeno due NRTI con o senza enfuvirtide sulla base delle resistenze genotipiche e dei precedenti trattamenti.

Sia lo studio Power 1 che Power 2 erano costituiti da due fasi, una iniziale individuazione del dosaggio (24 settimane) ed una seconda parte, a lungo termine, in aperto, in cui tutti i pazienti randomizzati a ricevere darunavir/ritonavir sono stati assegnati a ricevere la dose derivante dalla fase di dose-finding 600 mg darunavir/100 mg ritonavir per due volte al giorno. La randomizzazione è stata stratificata per numero di mutazioni agli IP, carica virale allo screening e uso di enfuvirtide.

Per quanto riguarda l'esito principale degli studi- la risposta virologica alle settimane 24 e 48, definita come la riduzione di almeno 1log10 della carica virale rispetto al basale l'analisi combinata degli studi Power 1 e 2 ha a 48 settimane di trattamento ha mostrato che il 61% dei pazienti trattati con darunavir/ritonavir 600/100 mg due volte al giorno ha raggiunto la risposta virologica vs il 15% dei pazienti trattati con CPI ($P<0.001$), tra i pazienti trattati quelli che hanno ricevuto enfuvirtide quale componente del loro regime terapeutico, hanno mostrato

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

DARUNAVIR

migliori percentuali di risposta. Il dato aggiustato per le variabili presenti nella popolazione analizzata ha mostrato una differenza nella risposta virologica fra i due gruppi del 50% (OR=11,72- 95%CI: 5,75-23,89).

L'analisi combinata di due ulteriori studi clinici non randomizzati in aperto (Analisi Power 3) ha confermato, a 24 settimane, l'efficacia di darunavir/ritonavir 600/100 mg bid + OBR nella riduzione della carica virale e nell'aumento delle cellule CD4+ in pazienti protraitati pesantemente e che presentavano resistenze a PI.

Un altro studio randomizzato e controllato di fase III (studio TITAN), in aperto, ha valutato darunavir/ritonavir 600/100 mg bid vs lopinavir/ritonavir 400/100 mg bid più un regime terapeutico di supporto (costituito da almeno due antiretrovirali NRTI con o senza NNRTI), scelto dopo i test di resistenza, in 604 pazienti precedentemente trattati con 3 o più farmaci per almeno 12 settimane, ma non trattati precedentemente con lopinavir.

E' stata testata in prima battuta la non inferiorità (margine del -12%) e successivamente è stata condotta un'analisi di superiorità con un'analisi secondaria stabilita a priori.

La popolazione selezionata in questo studio con patologia in stadio meno avanzato e pretrattati meno pesantemente rispetto agli studi Power, infatti lo 82% dei pazienti inclusi era sensibile ad almeno 4 dei PI disponibili sul mercato; non era stato permesso l'uso di enfuvirtide.

In questo studio dopo 48 settimane di trattamento il 77% dei pazienti trattati con darunavir/ritonavir aveva una carica virale sotto le 400 copie/ml rispetto al 68% di quelli trattati con lopinavir/ritonavir ($P<0.001$). ed ha confermato la superiorità di darunavir/ritonavir rispetto a lopinavir/ritonavir.

Relativamente al profilo di sicurezza si evidenzia:

- dall'analisi combinata degli studi POWER che l'interruzione dello studio a causa di eventi avversi è maggiore nel gruppo darunavir/ritonavir che nel gruppo di controllo (9% vs 5%)
- dallo studio TITAN che l'interruzione del trattamento a causa di eventi avversi è simile nei due gruppi, mentre quello per fallimento virologico è maggiore nel gruppo di controllo (1% vs 11%)
- l'incidenza di diarrea, rash cutaneo è maggiore nel gruppo darunavir/ritonavir (16% vs 7%).



VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

L'infezione da HIV viene trattata, come raccomandano le Linee Guida (International AIDS Society-USA 2006) con associazioni di farmaci antiretrovirali, e la validità della terapia viene valutata periodicamente con il monitoraggio della carica virale e delle cellule CD4+.

In particolare, aumenti della carica virale in corso di terapia possono indicare lo sviluppo di resistenza ai farmaci in uso con conseguente necessità modificare il regime terapeutico. La scelta delle associazioni farmacologiche da utilizzare dovrebbe essere basata sui risultati dei test di resistenza e la terapia dovrebbe comprendere due o più regimi pienamente attivi. I regimi terapeutici contenenti darunavir o tipinavir possono essere particolarmente utili nei pazienti già pesantemente trattati in precedenza.

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

DARUNAVIR



VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO:

Rappresenta una nuova opportunità terapeutica per quei pazienti fortemente pretrattati che a causa dell'insorgenza di resistenze sono rimasti senza opzioni terapeutiche realmente efficaci.



VALUTAZIONE DEI COSTI

Inibitori della proteasi (PI)	Specialità® (via orale)	Dosaggio da scheda tecnica * (adulti)	Classificazione*	Prezzo al pubblico*	Costo giornaliero (calcolato sul prezzo al pubblico)
Darunavir/Ritonavir	PREZISTA 120 cpr riv 300 mg	600 / 100 mg bid 4 cpr al giorno	H/OSP 2	€ 1085, 83	€ 36,19
Fosamprenavir/Ritonavir	TELZIR 60 cpr riv 700 mg + NORVIR 84 cps 100 mg	700 / 100 mg bid 4 cpr al giorno (2 cpr di Telzir e 2 di Norvir)	H/OSP 2	TELZIR € 527,28 NORVIR € 419, 62	€ 17,80 + 10 = 27,80
Lopinavir/Ritonavir	KALETRA 120 cpr 200 mg + 50 mg	400 /100 mg bid 4 cpr al giorno	H/OSP 2	€ 564,79	€ 18,83
Tipranavir/Ritonavir	APTIVUS 120 cps molli 250 mg + NORVIR 84 cps 100 mg	500 / 200 mg bid 6 cps al giorno (2 cpr di Aptivus e 2 di Norvir)	H/OSP 2	APTIVUS € 1269,98 NORVIR € 419, 62	€ 42,33 + 10 = 52,33
Saquinavir / Ritonavir	FORTOVASE 180 cps 200 mg + NORVIR 84 cps 100 mg	1000 / 100 mg bid 12 cps al giorno (10 cps di Fortovase e 2 di Norvir)	H/OSP 2	FORTOVASE € 193,15 NORVIR € 419, 62	€ 10,07 + 10 = 20,07
Saquinavir / Ritonavir	INVIRASE 120 cpr riv 500 mg + NORVIR 84 cps 100 mg	1000 / 100 mg bid 6 cpr al giorno (4 cpr di Invirase e 2 di Norvir)	H/OSP 2	INVIRASE € 485,26 NORVIR € 419, 62	€ 16,17 + 10 = 26,17
Amprenavir / Ritonavir	AGENERASE 240 cps 150 mg + NORVIR 84 cps 100 mg	600 /100 mg bid 10 cps al giorno 8 cps di Agenerase e 2 di Norvir)	H/OSP 2	AGENERASE € 311,84 NORVIR € 419, 62	€ 10,40 + 10 = 20,40
Indinavir / Ritonavir	CRIXIVAN 180 cps 400 mg + NORVIR 84 cps 100 mg	800 /100 mg bid 6 cps al giorno (4 cps di Crixivan e 2 di Norvir)	H/OSP 2	CRIXIVAN € 409,20 NORVIR € 419, 62	€ 9,1 + 10 = 19,10

* FONTE DATI CFT 2000 FARMADATI aggiornato al 23 novembre 2007

Espressione circa l'inserimento in PTR :

= proposta di inserimento **accolta**

Per le seguenti motivazioni:

Ulteriore opportunità terapeutica per i pazienti fortemente pretrattati che mostrano resistenza ad altri trattamenti.

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

DARUNAVIR

BIBLIOGRAFIA

1. Riassunto delle caratteristiche del prodotto;
2. Goodman e Gilman – Le basi farmacologiche della terapia 11°ed. – McGraww-Hill;
3. Ministero della Salute – Commissione Nazionale per la lotta contro l'AIDS – Aggiornamento delle conoscenze sulla terapia dell'infezione da HIV;
4. Linee Guida 2006 dell'International AIDS Society-USA;
5. C. Katalama et al. – Efficacy and safety of TMC114/ritonavir in treatment-experienced HIV patients: 24-week results of Power 1 – AIDS 2007, 21: 295-402;
6. B. Closet et al. – Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomised trials – Lancet 2007; 369: 1169-78;
7. R. Haubrich et al. - Week 24 efficacy and safety of TMC114/ritonavir in treatment-experienced HIV patients – AIDS 2007, 21 F11-F18;
8. V. Sekar et al. – The effect of different meal types on the pharmacokinetics of darunavir (TMC114)/Ritonavir in HIV – Negative Healthy volunteers – The Journal of Clinical Pharmacology 2007; 47; 479;
9. C.F. Shuman et al. – Kinetic and thermodynamic characterization of HIV-1 protease inhibitors – Journal of Molecular recognition 2004; 17: 106-119;
10. N.M. King – Structural and Thermodynamic Basis for the Binding of TMC114, a Next-Generation Human Immunodeficiency Virus Type 1 Protease Inhibitor – Journal of Virology, nov. 2004, p. 12012-12021
11. S. De Meyer et al. – TMC114, a Novel Human Immunodeficiency Virus Type 1 Protease Inhibitor Active against Protease Inhibitor-Resistant Viruses, Including a Broad Range of Clinical Isolates – Antimicrobial Agents and Chemiotherapy, june 2005, p. 2314-2321;