

*Commissione Regionale Farmaco*  
(D.G.R. 2330/2008)

*Documento relativo a:*

ETRAVIRINA

Dicembre 2009

## Etravirina

### Indicazioni registrate

Etravirina è indicata, in associazione a un inibitore della proteasi potenziato e altri antiretrovirali, nel trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1), in pazienti adulti precedentemente trattati con antiretrovirali. Questa indicazione si basa sull'analisi dei dati a 48 settimane, derivanti da 2 studi clinici di Fase III, randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo, condotti in pazienti fortemente pretrattati, con virus recante mutazioni che conferiscono resistenza agli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa e agli inibitori della proteasi, in cui è stato sperimentato il farmaco in associazione a un regime terapeutico di base ottimizzato (OBR), che includeva darunavir/ritonavir.<sup>9</sup>

### Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

Gli NNRTI di prima generazione (efavirenz e nevirapina) sono farmaci ampiamente studiati. Nei pazienti naive, i regimi contenenti efavirenz + 2 NRTI hanno dimostrato efficacia comparabile ai regimi composti da 2 NRTI + PI. Alla luce di questi risultati efavirenz è raccomandato nelle Linee Guida, sia italiane che internazionali, come trattamento di prima linea. Nevirapina si è dimostrata di efficacia sovrapponibile ad efavirenz, ma viene indicata come trattamento alternativo per i fenomeni tossici riscontrati (tossicità epatica, eruzione cutanea, ipersensibilità), che ne limitano l'uso nelle donne con CD4 < 250/mmc e negli uomini con CD4 < 400/mmc. <sup>(1,2,3)</sup>

Entrambi i farmaci presentano una bassa barriera genetica: è sufficiente anche una sola mutazione per determinare una resistenza di classe. Un numero rilevante di pazienti in fallimento virologico presenta mutazioni per NNRTI di prima generazione e non può quindi utilizzare questa classe di farmaci nella costruzione di una nuova terapia. La disponibilità di un NNRTI di seconda generazione diventa quindi importante per poter applicare strategie terapeutiche che riportino la viremia plasmatica al di sotto dei limiti di rilevanza, obiettivo da perseguire per qualsiasi linea terapeutica.

### Caratteristiche del farmaco

Etravirina è un antivirale che appartiene alla classe terapeutica degli inibitori non nucleosidici della transcriptasi inversa (NNRTI). E' una molecola a struttura diarilpirimidinica che in vitro si è dimostrata attiva sia nei confronti di HIV wild-type che verso virus ricombinanti resistenti agli NNRTI. Etravirina si lega direttamente alla trascrittasi inversa e blocca le attività della DNA polimerasi RNA-dipendente e DNA-dipendente, provocando la distruzione del sito catalitico dell'enzima. Etravirina è metabolizzata dal citocromo P450 CYP3A4, CYP2C9 e CYP2C19, a cui segue glucuronidazione dei metaboliti ad opera della UDPGT. La somministrazione contemporanea di farmaci induttori di CYP3A4, CYP2C9 e CYP2C19 riduce la concentrazione di etravirina, mentre la somministrazione contemporanea di farmaci inibitori di CYP3A4, CYP2C9 e CYP2C19 aumenta la concentrazione di etravirina. E' quindi raccomandata un'attenta valutazione dei farmaci concomitanti ed una eventuale loro modifica di dosaggio. Etravirina può essere somministrata con tutti i farmaci antiretrovirali ad eccezione di tipranavir; efavirenz, nevirapina, IP non potenziati mentre per il fosamprenavir potrebbe essere necessario una riduzione del dosaggio <sup>(9,8)</sup>.

Non sono necessari aggiustamenti posologici in pazienti con coinfezione da HCV e/o HBV e nei soggetti con insufficienza epatica di grado da lieve a moderato o renale.

### Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

L'efficacia di etravirina è stata principalmente dimostrata negli studi registrativi DUET 1 e 2, della durata di 24 settimane e di cui oggi sono disponibili i dati a 48 settimane <sup>(6,7,7.1)</sup>. Si tratta di studi di fase III, randomizzati, in doppio cieco, controllati versus placebo<sup>(1,2,3,4)</sup>. La distinzione in 1 e 2 è limitata ai paesi di arruolamento: lo studio 1 comprende pazienti di USA, Argentina, Cile, Francia, Messico, Panama, Porto Rico, Tailandia, lo studio 2 pazienti di Europa, Australia e Nord America.

Gli studi hanno avuto come obiettivo la dimostrazione della efficacia di etravirina vs placebo in pazienti in fallimento virologico, multitrattati, con almeno una mutazione di resistenza verso NNRTI al baseline o nel genotipo storico e 3 o più mutazioni primarie associate all'uso di IP allo screening. All'arruolamento i pazienti ricevevano terapia antivirale che comprendeva darunavir + ritonavir + NRTI (scelta ottimizzata secondo test virologici di resistenza OBT) ± enfuvirtide. Venivano inoltre randomizzati ad assumere etravirina o placebo. L'endpoint primario era la misura della carica virale non rilevabile confermata (<50

copie di HIV-1 RNA/ml) dopo 24 settimane di trattamento. A supporto dell'indicazione richiesta all'EMEA sono stati presentati i dati relativi a 1203 pazienti; studio C206 (DUET-1): ha arruolato 612 soggetti (304 nel gruppo trattato con la etravirina e 308 nel gruppo trattato con placebo); studio C216 (DUET-2): ha arruolato 591 (295 nel gruppo trattato con la etravirina e 296 nel gruppo trattato con placebo). Per l'analisi è stata utilizzata la popolazione ITT. In entrambi gli studi, la percentuale di pazienti che aveva raggiunto una carica virale non rilevabile (< 50 copie di HIV-1 RNA/ml) è stata più alta nel gruppo trattato con l'etravirina rispetto a quello che assumeva il placebo, con una differenza di 17,3 punti percentuali nello studio C206 (38,6% nel gruppo placebo e 55,9% nel gruppo con la etravirina) e di 18,4 nel C216 (43,6% nel gruppo del placebo e 62,0% nel gruppo con l'etravirina). Da evidenziare come la proporzione di soggetti che non sono giunti alla settimana 24 di trattamento a causa degli eventi avversi è stata maggiore per il braccio in terapia con l'etravirina (4,3% and 5,8%) rispetto a quello trattato col placebo (2,3% and 1,4%)<sup>(9)</sup>. I dati combinati dei due trial alla 48° settimana confermano i dati di efficacia e sicurezza evidenziati al momento dell'autorizzazione al commercio. Dei 1203 pazienti (599 assumevano OBT + etravirina e 604 OBT + placebo), raggiungevano viremia al di sotto della rilevabilità (<50 copie/ml) il 60,6% dei soggetti in trattamento con etravirina ed il 39,7% in trattamento con placebo (p<0,0001). Tale risultato era indipendente dall'uso concomitante, de novo o ritrattamento, con enfuvirtide.

I pazienti in terapia etravirina hanno inoltre presentato un incremento significativo dei linfociti CD4 rispetto ai soggetti trattati con placebo: 98 vs. 73 cell/mm<sup>3</sup>, p<0,001.

Etravirina ha dimostrato efficacia nei confronti dei virus che presentavano mutazioni per gli NNRTI di prima generazione, in particolare non risente della presenza della K103N. Ulteriori dati sono necessari per una valutazione conclusiva dell'influenza di K103N quando associata ad altre mutazioni da NNRTI<sup>9</sup>. Il profilo di resistenza di etravirina è ancora oggetto di studio: la risposta virologica pare che sia legata più al peso delle mutazioni che al loro numero, per questo motivo è stato elaborato un sistema di valutazione delle mutazioni pesate che può predire la risposta virologica.

Il CHMP ha sottolineato alcuni aspetti: in entrambi i bracci di trattamento i pazienti hanno ricevuto l'associazione darunavir/ritonavir come terapia di base ottimizzata (OBT), che è una associazione piuttosto insolita dato che la OBT prevede dei componenti pre-definiti. Inoltre, lo studio è stato disegnato con una potenza tale da individuare una differenza del 20% in termini di percentuale di soggetti responders (<50 copie/ml) rispetto al braccio del placebo. Tale disegno è piuttosto impegnativo per la dimostrazione di efficacia dell'etravirina poiché il suo contributo aggiuntivo deve essere dimostrato in combinazione con due antiretrovirali potenti (darunavir/ritonavir ed enfuvirtide).

Per consentire la valutazione del mantenimento della risposta virologica, della comparsa di resistenza e della sicurezza a lungo termine, la durata dello studio è stata estesa da 48 a 96 settimane.

### **Tollerabilità**

La valutazione delle reazioni avverse si basa principalmente sui dati degli studi registrativi DUET 1 e 2. Gli effetti collaterali che sono stati segnalati più frequentemente ( $\geq 10\%$ ) sono stati eruzione cutanea, nausea e diarrea. L'evento che ha portato più frequentemente alla interruzione del trattamento è stata l'eruzione cutanea, che si presenta in genere nella seconda settimana di trattamento, è infrequente dopo la quarta settimana e si autolimita. Un'incidenza  $\geq 2\%$  di alterazioni degli esami di laboratorio di grado 3-4 si ha per AST, ALT, amilasi, lipasi, colesterolo totale, trigliceridi, glucosio, conteggio neutrofili. Negli studi DUET gli eventi a carico del fegato tendevano ad essere più numerosi nei soggetti coinfecti con HBV e/o HCV, il suo impiego è sconsigliato nei soggetti con insufficienza epatica grave.

Nell'agosto 2009 sul sito del FDA è apparsa una nota relativa alla presenza di segnalazioni di casi di reazioni avverse cutanee gravi (sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica ed eritema multiforme) nonché di reazioni di ipersensibilità e anche disfunzioni d'organo, inclusa l'insufficienza epatica<sup>(10)</sup>.

L'Agenzia Italiana del Farmaco, in collaborazione con l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMEA), ha emanato il 19/10/2009 una nota informativa importante<sup>(11)</sup> che riporta che sono stati recentemente riportati casi talvolta fatali di sindrome da ipersensibilità grave, inclusi casi di eruzione cutanea da farmaco con eosinofilia e sintomatologia sistemica (sindrome DRESS) e casi di necrolisi epidermica tossica (TEN) associati all'uso di etravirina. Data l'importanza clinica di tali reazioni avverse, nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di etravirina, sono state incluse le seguenti informazioni relative alle gravi reazioni cutanee e da ipersensibilità.

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

### Costo

Etravirina è in commercio come compresse (120) da 100 mg con classe/regime H OSP2 e un prezzo ExF di 450 euro. Il range di costo/die (calcolato considerando le dosi giornaliere raccomandate in scheda tecnica) per i farmaci antivirali (ATC J05A) varia tra 6,45-43,39 euro e il costo medio per l'ATC J05AE-J05AX è di 11,36 euro (per i singoli principi attivi). Il costo/die per etravirina è 15 euro, mentre per nevirapina è 7,39 e per efavirenz è 8,48 euro.

### Conclusioni

Il farmaco è stato autorizzato con “approvazione condizionata” (rinnovata il 3/08/2009 per un ulteriore anno), cioè devono essere fornite ulteriori prove su questo medicinale prima di potergli attribuire una approvazione definitiva.

Alla luce delle evidenze disponibili, la CRF ritiene che il farmaco debba essere temporaneamente inserito in PTR con RMP, con un attento monitoraggio degli effetti avversi riportati e delle possibili interazioni sia con altri farmaci antiretrovirali che nel mantenimento di terapie concomitanti. La CRF raccomanda che l'utilizzo del farmaco sia supportato dallo studio del profilo di resistenza di HIV, per garantire la costruzione di una terapia di sicura efficacia. La CRF inoltre prevede una rivalutazione dell'inserimento del farmaco in PTR sulla base dell'iter di approvazione EMEA.

### Bibliografia

1. Ministero della Salute - Aggiornamento delle conoscenze sulla terapia dell'infezione da HIV - Indicazioni principali per soggetti adolescenti e adulti - 31 marzo 2008
2. US Department of Health and Human Services. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accessed June 15, 2009.
3. Hammer SM, Eron JJ Jr, Reiss P, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. JAMA. 2008;300:555-570.
4. Madruga JV., Cahn P., Grinsztejn R et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine ) in treatment-experienced HIV-1 infected patients in DUET-1:24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial . Lancet 2007; 370:29-38
5. Lazzarin A., Campbell T, Clotet B.et.al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine ) in treatment-experienced HIV-1 infected patients in DUET-2:24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial . Lancet 2007; 370:39-48
6. Haubrich R, Cahn P, Grinsztejn B, et al. DUET-1: week 48 results of a phase III randomized double-blind trial to evaluate the efficacy and safety of etravirine (ETR; TMC125) versus placebo in 612 treatment-experienced HIV-1-infected patients. Program and abstracts of the 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 3-6, 2008; Boston, Massachusetts. Abstract 790.
7. Johnson M, Campbell T, Clotet B, et al. DUET-2: week 48 results of a phase III randomized double-blind trial to evaluate the efficacy and safety of TMC125 vs placebo in 591 treatment-experienced HIV-1-infected patients. Program and abstracts of the 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 3-6, 2008; Boston, Massachusetts. Abstract 791.
- 7.1. Katlama C, Haubrich R, Lalezari J, Lazzarin A, Madruga JV, Molina JM, Schechter M, Peeters M, Picchio G, Vingerhoets J, Woodfall B, De Smedt G; on behalf of the DUET-1, DUET-2 study groups. Efficacy and safety of etravirine in treatment-experienced, HIV-1 patients: pooled 48 week analysis of two randomized, controlled trials. AIDS. 2009 Aug 25 [Epub ahead of print]
- 8 Schiller DS, Youssef-Bessler M Etravirine: a second-generation nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) active against NNRTI-resistant strains of HIV. Clin Ther. 2009 Apr;31(4):692-704.
- 9 <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/intelence/intelence.htm>
10. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm180579.htm>
11. [http://www.agenziafarmaco.it/REGISTRAZIONE\\_FARMACO/registrazione\\_farmaco267.html](http://www.agenziafarmaco.it/REGISTRAZIONE_FARMACO/registrazione_farmaco267.html)