

Il governo della spesa farmaceutica per la
sostenibilità del SSN:
focus sui nuovi farmaci per Epatite C
Bologna, 18 settembre 2015



I farmaci disponibili e loro criticità

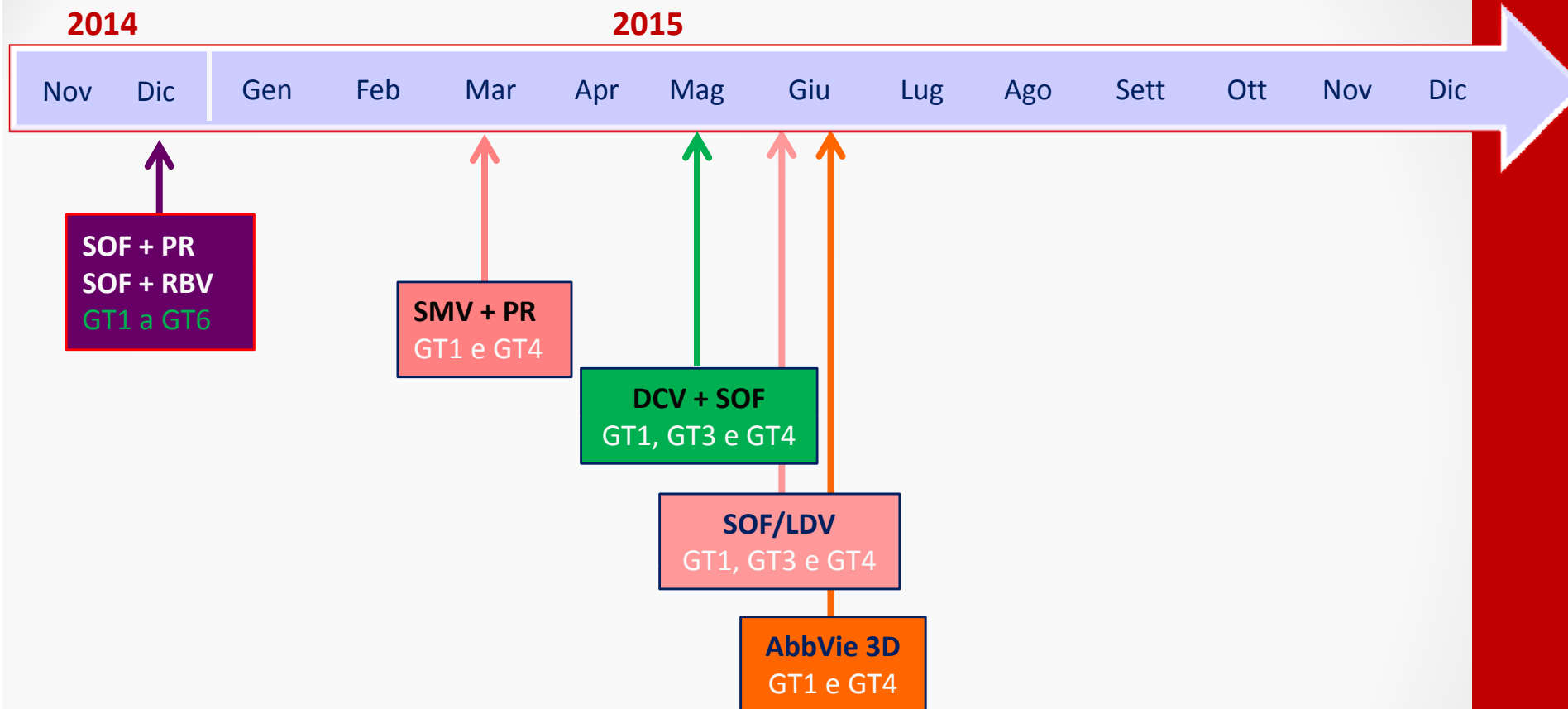
Anna Maria Marata



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA

Servizio Assistenza Territoriale
Area Farmaco e Dispositivi Medici

Nuovi DAA in Italia ad oggi



SOF sofosbuvir (Sovaldi®, GILEAD)

SMV simeprevir (Olysio®, JANSSEN)

DCV daclatasvir (Daklinza®, BMS)

SOF/LDV sofosbuvir/ledipasvir (Harvoni®, GILEAD)

3D paritaprevir/ritonavir/ombitasvir + dasabuvir (Viekirax® + Exviera®, AbbVie)

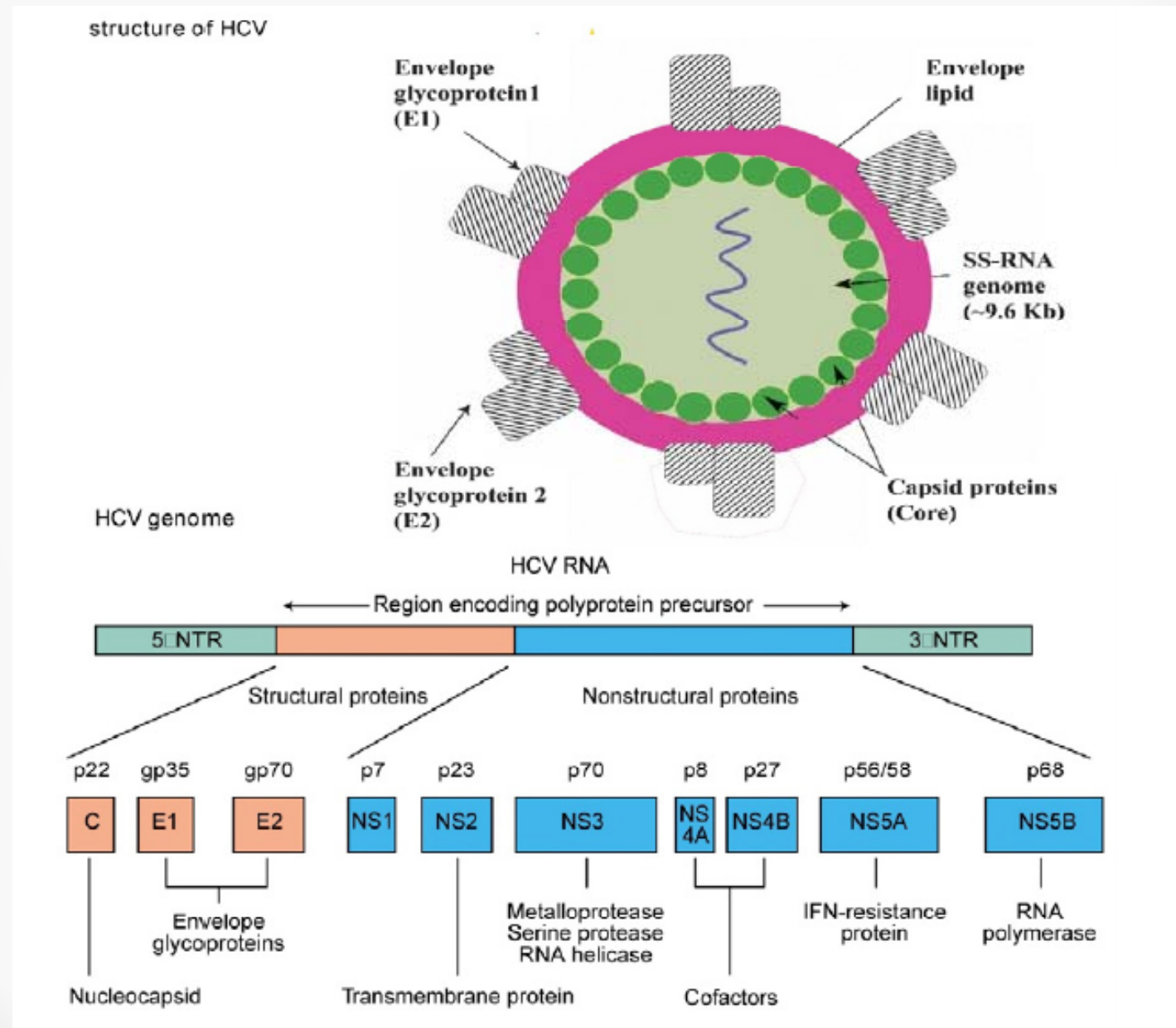
PR peg-interferon + ribavirina; RBV ribavirina

Prezzo di sofosbuvir: 12 settimane di trattamento

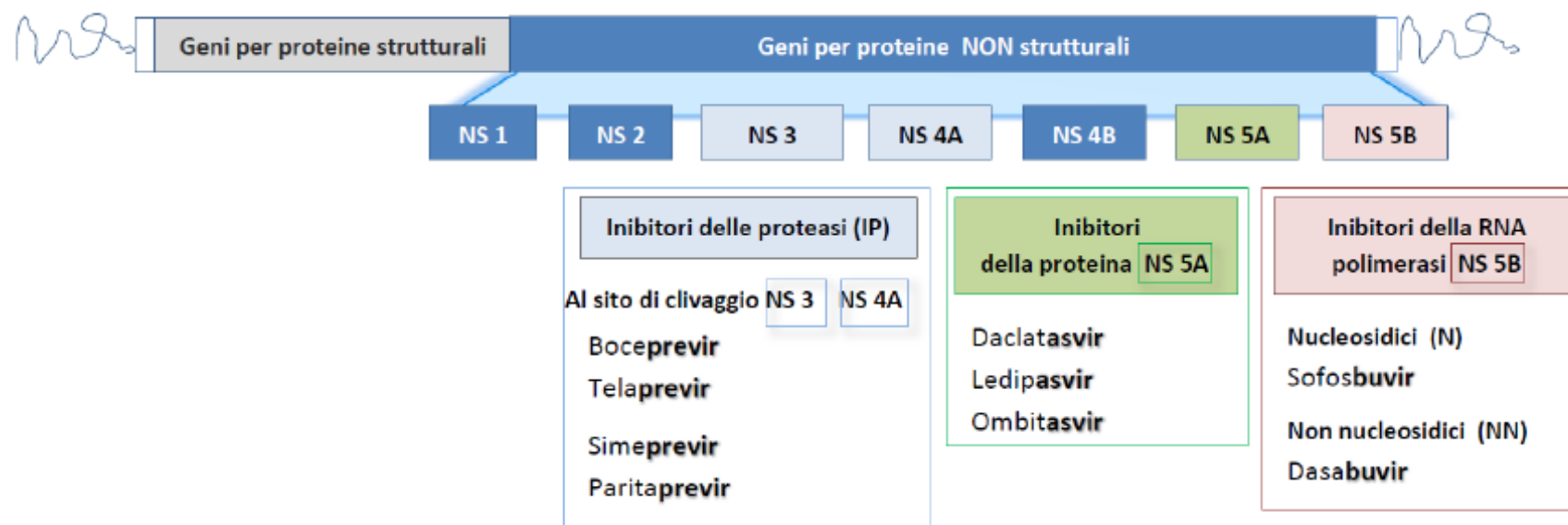
paese	€	USA \$
USA	61.700	84.000
Regno Unito	41.900 35.000	57.000
Germania	48.500	66.000
Francia	56.000	76.000
Egitto	660	900
Mozambico, Kenya, Myanmar,	660	900
India	660	900
Generico	95 - 198	130-270
Prezzo di produzione (stimato)	50 - 99	



Il virus HCV: struttura e modalità di replicazione



Nuovi DAA - come funzionano?

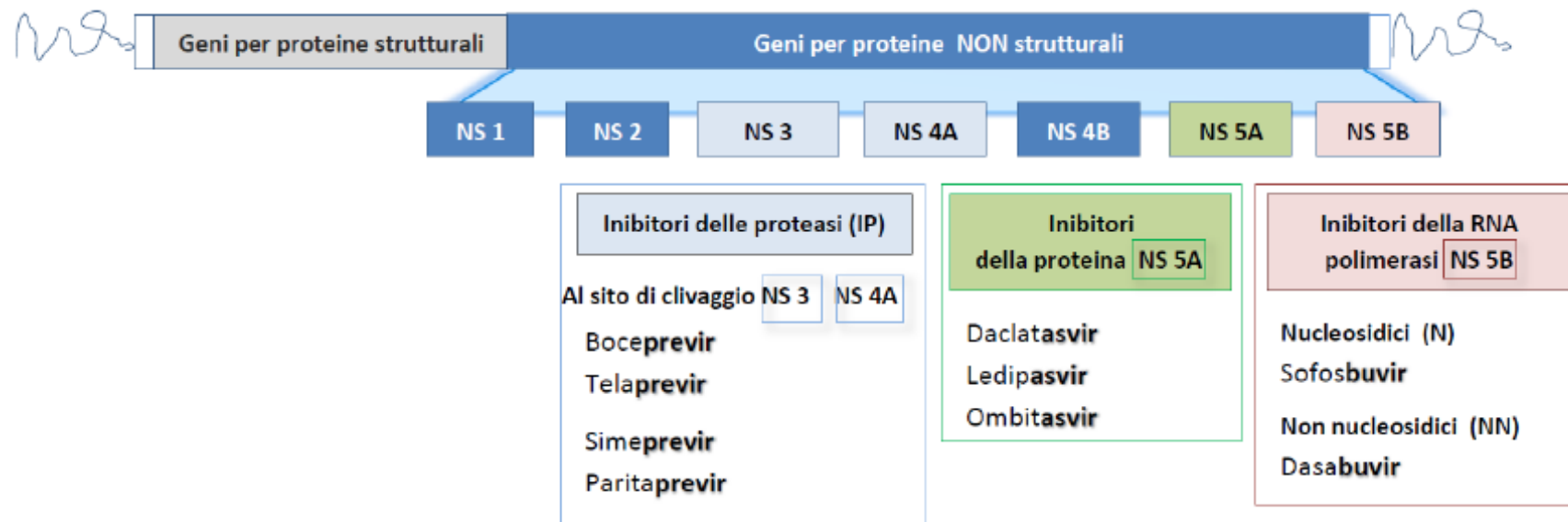


3 classi:

- Inibitori delle proteasi
- Inibitori della proteina NS 5A
- Inibitori della RNA polimerasi NS 5B

Le combinazioni di DAA prevedono l'uso in associazione di 2 o più farmaci di classi diverse

Nuovi DAA - come funzionano?



3 classi:

- Inibitori delle proteasi
- Inibitori della proteina NS 5A
- Inibitori della RNA polimerasi NS 5B

Le combinazioni di DAA prevedono l'uso di più farmaci di classi diverse

I vari DAA differiscono per l'entità della barriera genetica

Le varianti genetiche del virus per la velocità di replicazione

Inibitori delle proteasiPREVIR

Inibitori delle proteasi (IP)

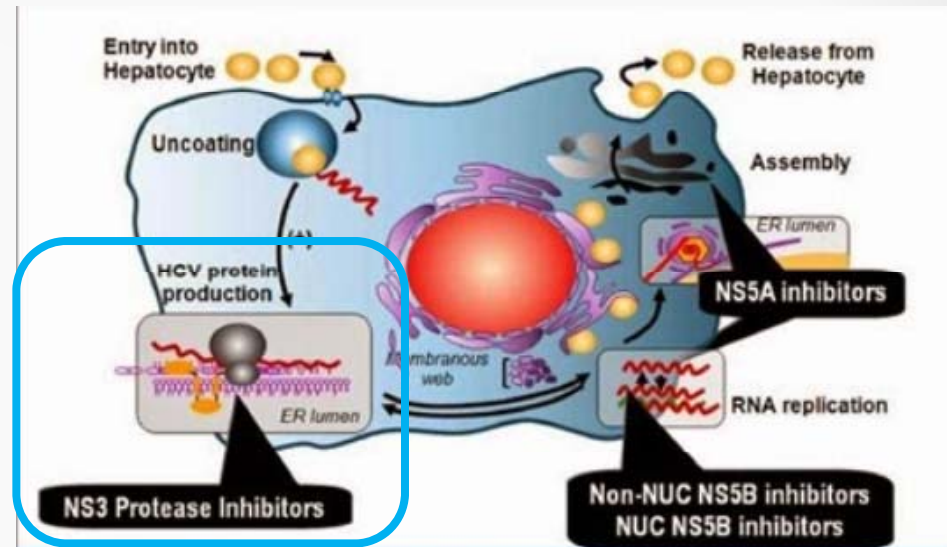
Al sito di clivaggio NS 3 NS 4A

Boceprevir

Telaprevir

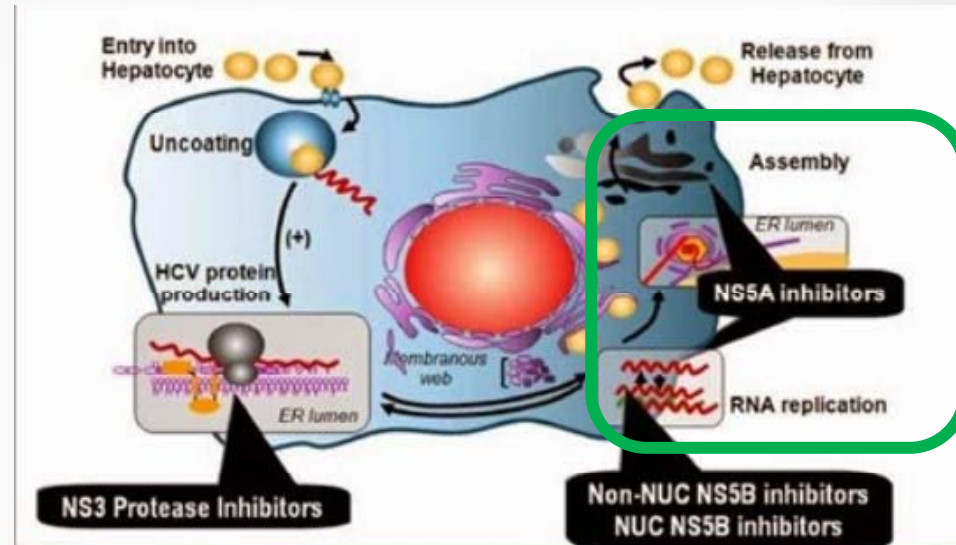
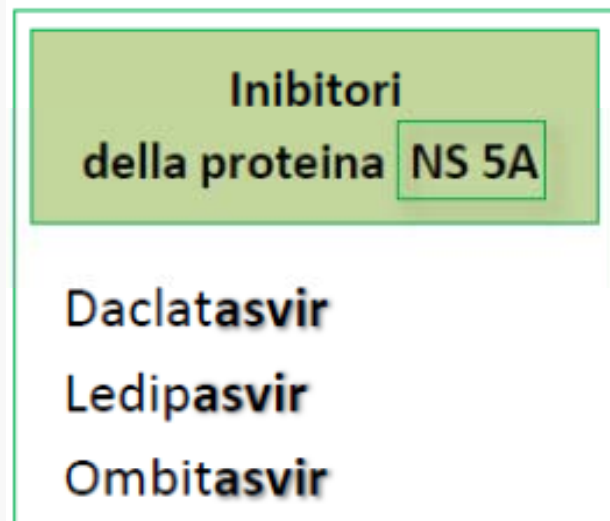
Simeprevir

Paritaprevir



Gli IP si legano alla proteasi che taglia la poliproteina virale tra NS 3 e NS 4A, impedendo la processazione della poliproteina virale.

Inibitori della proteina NS 5A**ASVIR**



La proteina NS 5A svolge molteplici funzioni nella replicazione del virus, di cui solamente alcune sono note (es. ruolo nell'assemblaggio delle particelle del virus e come parte del «complesso di replicazione» insieme alla RNA polimerasi NS 5B). Gli inibitori della proteina NS 5A bloccano la sua capacità di regolare la replicazione inibiscono l'assemblaggio e il rilascio delle particelle virali.

Inibitori della RNA polimerasi NS 5B ..**BUVIR**



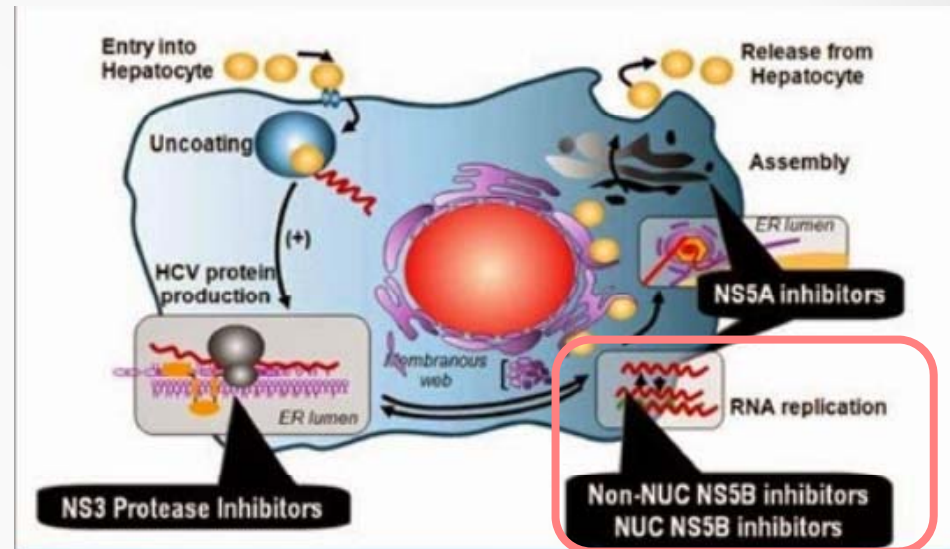
Inibitori della RNA
polimerasi **NS 5B**

Nucleosidici (N)

Sofosbuvir

Non nucleosidici (NN)

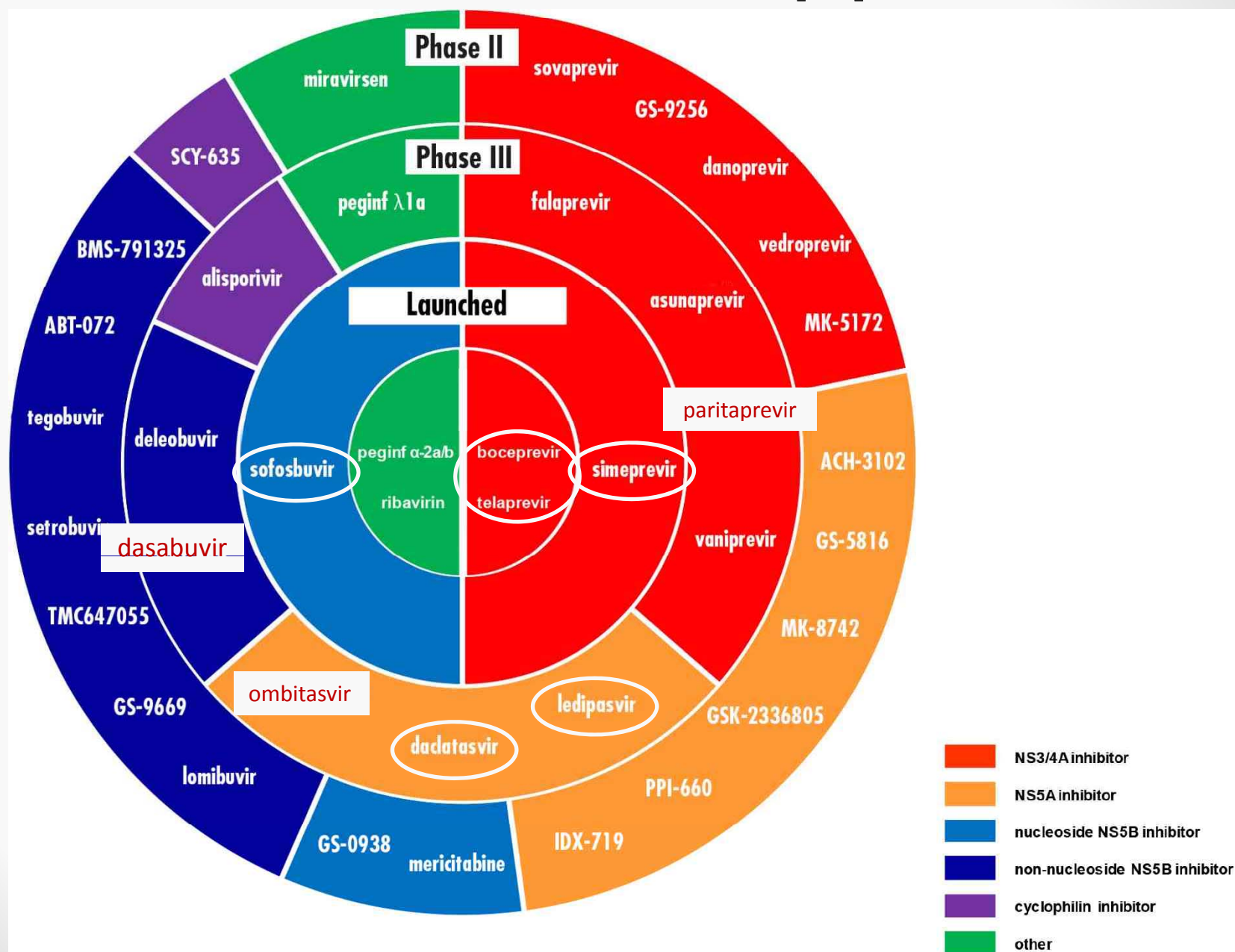
Dasabuvir



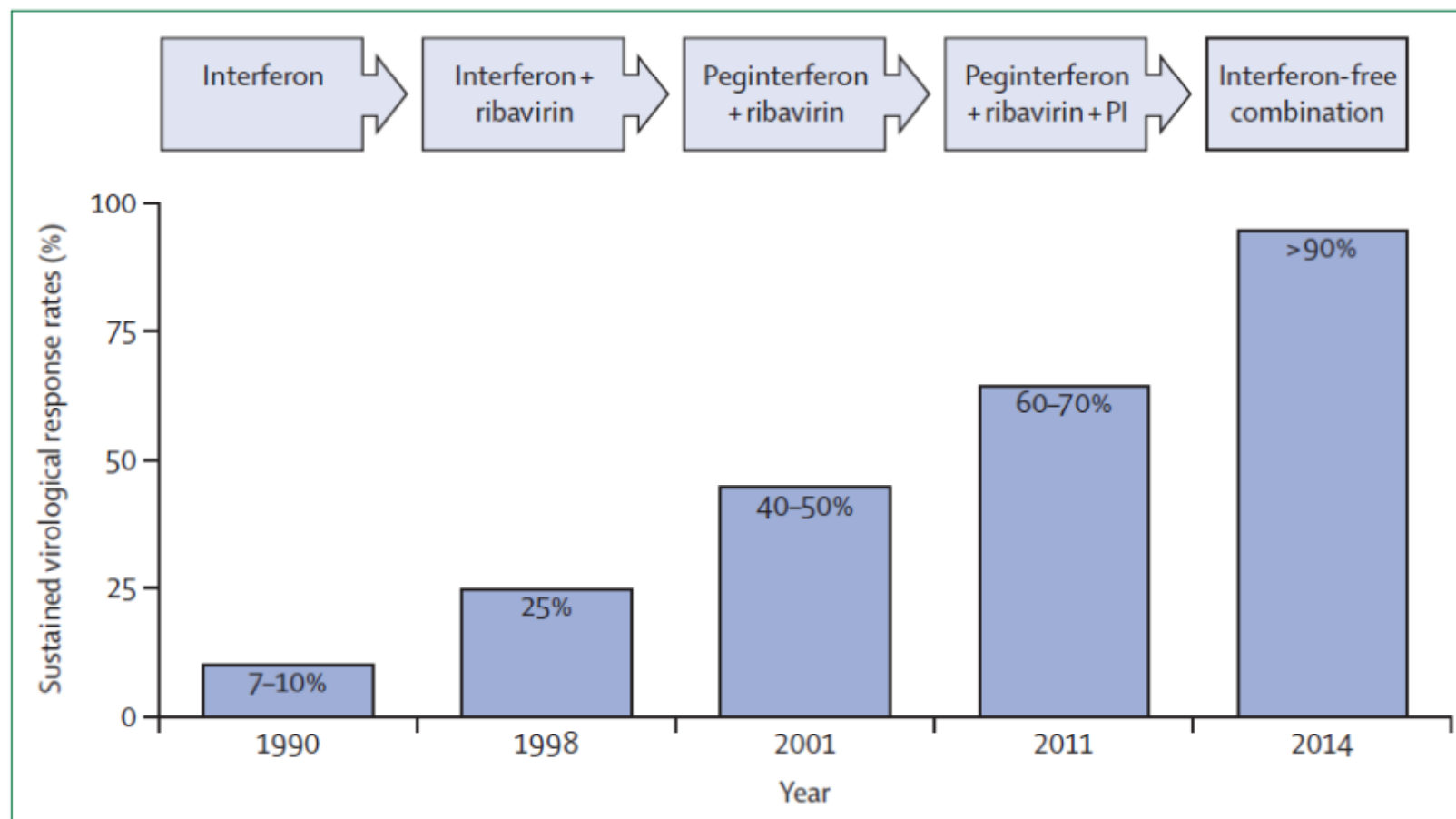
Gli inibitori della RNA polimerasi (nucleosidici o non nucleosidici) agiscono come falso substrato di NS 5B portando alla terminazione precoce del processo di replicazione dell'RNA virale.

Il futuro.....

i DAAs « in sviluppo »



Come è cambiata la terapia



Le percentuali si riferiscono alla risposta virologica.

Esiti clinicamente rilevanti rispetto a cui mancano ancora dati

- percentuali di guarigione clinica
- ripercussioni cliniche del raggiungimento della clearance virale anche in rapporto al grado di fibrosi
- effetti sulla mortalità

..... anche se si assume che una risposta sostenuta a 12 settimane dalla fine della terapia sia un buon proxy della guarigione clinica



Le principali criticità

..... le criticità

Economiche

- Prezzo dei farmaci
- Sistema dei rimborsi
- Sostenibilità (fondo dedicato)

Etiche

- Priorità di trattamento/ritrattamento

Cliniche

- Compliance
- Interazioni
- Follow-up (fallimenti/resistenze)
- Significato clinico dei test di resistenza

Organizzative

- Programmazione degli accessi (pz. da convocare.....)
- compilazione dei Registri AIFA e SOLE
- follow up dei pz trattati

La compliance

Elementi determinanti per il successo della terapia

PRO

- terapia relativamente breve
- miglior tollerabilità dei nuovi DAA rispetto a quelli di precedente generazione
- forte motivazione del pz., a fronte della prospettiva di una guarigione completa dall'infezione

CONTRO

- schemi terapeutici domiciliari variamente complessi
- dove è previsto l'uso di interferone + ribavirina, si mantengono i problemi di tollerabilità legati a questi farmaci

QUINDI È necessario monitorare strettamente i pz. per ridurre il rischio che non assumano/assumano male la terapia, con un conseguente fallimento e rischio di comparsa di resistenze.

La tollerabilità

Regimi con:

DAA 1° gen

+

ribavirina

+

interferone

1 DAA

+

ribavirina

+

interferone

1 o 2 DAA

+

ribavirina

(interferon free)

2 o 3 DAA

(ribavirina e interferon free)

Le interazioni

HEP-Druginteractions.org - Windows Internet Explorer fornito da Regione Emilia-Romagna

http://www.hep-druginteractions.org/interactions.aspx

HEP-Druginteractions.org

Google Siti suggeriti Ausl Modena - Biblioteca - Ac... Home Page - Internos Malattie infettive - EpiCentro 3° Programma sperimentale r... Home page - Comitato Etico ... Raccolta Web Slice File ownCloud (annamaria.m...

 www.hep-druginteractions.org

Interaction Charts News & Archive Interaction Query Service About Us Pharmacology Resources Links Meetings Feedback

Drug Interaction Charts

Printable Charts | View All | View all HCV DAAs | View all Interferons | View all Nucleoside/tide Analogues | Back to start

Step 1	Choose one or more HEP drugs	Next >>
Step 2	Choose one or more combination classes	
Step 3	Choose one or more combination drugs	
Step 4	View results	

HCV DAAs	Interferons	Nucleoside/tide Analogues
☐ Boceprevir	☐ Peg-IFN alfa	☐ Adefovir
☐ Daclatasvir		☐ Entecavir
☐ Ledipasvir/Sofosbuvir		☐ Lamivudine (HBV)
☐ OBV/PTV/r		☐ Ribavirin
☐ OBV/PTV/r + DSV		☐ Telbivudine
☐ Simeprevir		☐ Tenofovir (HBV)
☐ Sofosbuvir		

Sponsors

  GILEAD  MSD  Bristol-Myers Squibb  VERTEX  abbvie

Cookie Policy Privacy Statement Terms & Conditions

Le interazioni



Drug Interaction Charts

[Printable Charts](#) | [View All](#) | [View all HCV DAAs](#) | [View all Interferons](#) | [View all Nucleoside/tide Analogues](#) | [Back to start](#)

Step 1	Searching by: OBV/PTV/r + DSV, Ribavirin	Amend Selection
Step 2	Searching by: Anti-coagulant, Anti-platelet and Fibrinolytic, Hepatitis C Directly Acting Antivirals (DAAs), Hepatitis Nucleoside/tide Analogues	Amend Selection
Step 3	Searching by: Rivaroxaban, OBV/PTV/r + DSV, Ribavirin	Amend Selection
Step 4	View results	

Anti-coagulant, Anti-platelet and Fibrinolytic	OBV/PTV/r + DSV	Ribavirin
Rivaroxaban		
Hepatitis C Directly Acting Antivirals (DAAs)	OBV/PTV/r + DSV	Ribavirin
OBV/PTV/r + DSV	n/a	
Hepatitis Nucleoside/tide Analogues	OBV/PTV/r + DSV	Ribavirin
Ribavirin		n/a

	These drugs should not be coadministered
	Potential interaction – may require close monitoring, alteration of drug dosage or timing of administration
	No clinically significant interaction expected
	This interaction has not been assessed
n/a	Data not available

If a drug is not listed it cannot automatically be assumed it is safe to coadminister.

Clicking on a solid symbol within a table will give further information on the interaction. Empty symbols indicate that the combination has not been assessed (either by study or within the product label) and an interaction has been predicted based on the metabolic profiles of the drugs

Le interazioni

Drug Interaction Details

Class:	Drug:	HEP Drug:
Anti-coagulant, Anti-platelet and Fibrinolytic	Rivaroxaban	OBV/PTV/r + DSV

 Potential interaction that may require close monitoring, alteration of drug dosage or timing of administration



Quality of Evidence:

Summary

Coadministration has not been studied. Rivaroxaban is a substrate of CYP3A4, P-gp and BCRP. Ritonavir increased rivaroxaban AUC and Cmax by 150% and 60%, respectively. Similar increases in pharmacodynamic effects (i.e., factor Xa inhibition and PT prolongation) were also observed. Significant increases in rivaroxaban exposure may increase bleeding risk. Rivaroxaban label recommends avoiding use with ritonavir. Use alternative if possible.

Description

(See Summary)

Alcune interazioni tipiche

Table 4C. Drug-drug interactions between HCV DAAs and lipid lowering drugs.

	SIM	DCV	SOF	SOF/ LDV	3D
Atorvastatin	•	•	•	•	•
Bezafibrate	•	•	•	•	•
Ezetimibe	•	•	•	•	•
Fenofibrate	•	•	•	•	•
Fluvastatin	•	•	•	•	•
Gemfibrozil	•	•	•	•	•
Lovastatin	•	•	•	•	•
Pitavastatin	•	•	•	•	•
Pravastatin	•	•	•	•	•
Rosuvastatin	•	•	•	•	•
Simvastatin	•	•	•	•	•

Verde : non interazioni di rilevanza clinica

Arancio: interazioni potenziali che potrebbero richiedere un aggiustamento della dose e dei tempi di somministrazione o un monitoraggio aggiuntivo

Rosso: farmaci **NON** associabili

Table 4E. Drug-drug interactions between HCV DAAs and cardiovascular drugs.

		SIM	DCV	SOF	SOF/ LDV	3D
Antiarrhythmics	Amiodarone	•	•	•	•	•
	Digoxin	•	•	•	•	•
	Flecainide	•	•	•	•	•
	Vernakalant	•	•	•	•	•
Antiplatelet and anticoagulants	Clopidogrel	•	•	•	•	•
	Dabigatran	•	•	•	•	•
	Warfarin	•	•	•	•	•
Beta blockers	Atenolol	•	•	•	•	•
	Bisoprolol	•	•	•	•	•
	Propranolol	•	•	•	•	•
Calcium channel blockers	Amlodipine	•	•	•	•	•
	Diltiazem	•	•	•	•	•
	Nifedipine	•	•	•	•	•
Hypertension and heart failure agents	Aliskiren	•	•	•	•	•
	Candesartan	•	•	•	•	•
	Doxazosin	•	•	•	•	•
	Enalapril	•	•	•	•	•

Alcune interazioni tipiche

Table 4A. Drug-drug interactions between HCV DAAs and HIV antiretrovirals.

		SIM	DCV	SOF	SOF/ LDV	3D
NRTIs	Abacavir	.	.	.	.	.
	Didanosine	.	.	.	.	.
	Emtricitabine	.	.	.	.	.
	Lamivudine	.	.	.	.	.
	Stavudine	.	.	.	.	.
	Tenofovir	.	.	.	.	.
	Zidovudine	.	.	.	.	.
NNRTIs	Efavirenz	.	.	.	*	.
	Etravirine	.	.	.	.	.
	Nevirapine	.	.	.	.	.
	Rilpivirine	.	.	.	*	.
Protease inhibitors	Atazanavir; atazanavir/ritonavir	.	.	.	*	.
	Darunavir/ritonavir; darunavir/cobicistat	.	.	.	*	.
	Fosamprenavir	.	.	.	*	.
	Lopinavir	.	.	.	*	.
	Saquinavir	.	.	.	*	.
Entry/ Integrase inhibitors	Dolutegravir	.	.	.	.	.
	Elvitegravir/cobicistat	.	.	.	*	.
	Maraviroc	.	.	.	.	.
	Raltegravir	.	.	.	.	.

Table 4B. Drug-drug interactions between HCV DAAs and illicit recreational drugs.

	SIM	DCV	SOF	SOF/ LDV	3D
Amphetamine	.	.	.	.	.
Cannabis	.	.	.	.	.
Cocaine	.	.	.	.	.
Diamorphine	.	.	.	.	.
Diazepam	.	.	.	.	.
Gamma-hydroxybutyrate	.	.	.	.	.
Ketamine	.	.	.	.	.
MDMA (ecstasy)	.	.	.	.	.
Methamphetamine	.	.	.	.	.
Phencyclidine (PCP)	.	.	.	.	.
Temazepam	.	.	.	.	.

Verde : non interazioni di rilevanza clinica

Arancio: interazioni potenziali che potrebbero richiedere un aggiustamento della dose e dei tempi di somministrazione o un monitoraggio aggiuntivo

Rosso: farmaci **NON** associabili

In conclusione

- Farmaci di sintesi chimica, molto costosi,
- molto efficaci anche se con differenze in rapporto alla “gravità” della malattia epatica,
- da utilizzare scegliendo la strategia terapeutica più opportuna per limitare al massimo i fallimenti /l’insorgenza di resistenze,
- maneggevoli e sostanzialmente ben tollerati, ma con alcuni problemi di tollerabilità e alcune interazioni di rilevanza clinica da valutare attentamente



Grazie per l'attenzione