

Principio attivo (nome commerciale)	Bedaquilina (SIRTURO)	
Forma farmaceutica e dosaggio, posologia, prezzo, regime di rimborsabilità, ditta	<p>188 cpr da 100 mg</p> <p>Posologia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Settimane 1-2: 400 mg (4 compresse da 100 mg) una volta al giorno • Settimane 3-24: 200 mg (2 compresse da 100 mg) tre volte la settimana (con almeno 48 ore di distanza tra le dosi). La durata totale del trattamento con SIRTURO è di 24 settimane. I dati sulla durata più lunga della terapia sono molto limitati. <p>SIRTURO deve essere usato in associazione con almeno 3 medicinali ai quali l'isolato del paziente si sia dimostrato sensibile in vitro. Dopo il completamento del trattamento con SIRTURO, il trattamento con gli altri medicinali del regime di associazione deve essere continuato.</p> <p>Prezzo al pubblico: 33.109,50 Euro Prezzo ex-factory: 20.061,50 Euro</p>	
Indicazione terapeutica	SIRTURO è indicato per l'uso negli adulti come parte di un appropriato regime di associazione per la tubercolosi polmonare multiresistente (MDR-TB) quando non può essere utilizzato altro efficace regime terapeutico per motivi di resistenza o tollerabilità. Si devono prendere in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.	
Spesa per paziente trattato (euro, posologia/durata)	Somministrando 4 compresse al giorno per 2 settimane e 2 compresse per tre giorni alla settimana per 22 settimane, il dosaggio totale corrisponde a 188 compresse, contenute in una confezione di farmaco. Il costo della terapia corrisponde quindi a 20.061,50 Euro	
Fonte dei dati: scheda tecnica se non diversamente indicato.		
Uso potenziale in Area Vasta	Numero di pazienti (anno)	Non disponibile
	Ipotesi di spesa annua (euro)	Non disponibile
Comparator	Moxifloxacina, Pirazinamide, Capreomicina, Amikacina, Kanamicina	

Analisi degli studi clinici: confronti diretti

Indicazione	Trattamento sperimentale (numero pazienti)	Comparator (numero pazienti)	End-point	Risultato	Autore (anno)
Pazienti affetti da tubercolosi con resistenza multi-farmaco	bedaquilina + terapia di background# (79)	placebo + terapia di background# (81)	Tempo di conversione delle colture di saliva*	83 vs 125 giorni HR= 2,44(95%CI: 1,57 – 3,80) p<0,001	Diacon 2014 ¹
			Percentuale di conversione delle colture di saliva a 24 e a 120 settimane	24 settimane: 52/66 (79%) vs 38/66 (58%) p=0,008 120 settimane: 41/66 (62%) vs 29/66 (44%) p=0,04	
			Percentuale di pazienti curati	38/66 (58%) vs 21/66 (32%) p=0,003	

NOTA: relativamente al profilo di sicurezza le reazioni avverse più comuni, riportate in entrambi i gruppi di pazienti sono state: nausea, artralgia, cefalea, vomito e capogiri.

*Per tempo di conversione delle colture di saliva si intende il tempo necessario per accertare l'assenza di Mycobacterium tuberculosis nei campioni di saliva messi in coltura.

#La terapia di background era costituita da un'associazione di 5 farmaci costituiti da etionamide e kanamicina, e da altri tre farmaci tra i quali: ofloxacina, etambutolo, terizidone-cicloserina, dapsona, capreomicina, claritromicina, eritromicina e isoniazide.

Confronti indiretti

Non sono disponibili confronti indiretti



ESTAV Centro ● Sede legale 50125 Firenze Viale Michelangiolo 41 ● Telefono 055 6577 328-453 ● Fax 055 6577547

P.I. e C.F. 05577300485 ● www.estav-centro.toscana.it ● direzione@estav-centro.toscana.it

Spesa per paziente (posologia/durata) con la nuova terapia

Principio attivo (SPECIALITA')	Confezione	Prezzo ex-factory (euro/confezione)	Numero di confezioni per l'intera durata del trattamento	Costo terapia per paziente (euro)	Situazione contrattuale/modalità di acquisto
Bedaquilina (SIRTURO)	188 cpr da 100 mg	20.061,50	1	20.061,50	Nuovo prodotto

La terapia di background è costituita da una poli-terapia multistep. Secondo le Linee guida dell'Organizzazione Mondiale per la Sanità (OMS),² il primo step è rappresentato dalla somministrazione di un aminoglicoside iniettabile (tra amikacina, kanamicina e capreomicina), seguito da un fluorochinolone (tra levofloxacin e moxifloxacin), poi da due farmaci orali batteriostatici (tra etionamide, protionamide, cicloserina, terizidone, acido para-amino salicilico e para-amino salicilato di sodio), oltre ad un farmaco orale di prima linea (isoniazide, rifampicina, etambutolo, pirazinamide, rifabutina o rifapentina) ed in conclusione, il quinto step è rappresentato dall'aggiunta di farmaci corredati da scarsi dati di efficacia o di sicurezza nel lungo termine tra cui la bedaquiline, delamanid, linezolid, clofazimina, amoxicillin/ acido clavulanico, imipenem/cilastatina, meropenem, isoniazid alto dosaggio, tioacetazone, claritromicina.

Spesa per paziente (posologia/durata) con il trattamento di riferimento

Il regime terapeutico di riferimento è costituito dalla terapia di background, senza l'aggiunta della bedaquilina. Il calcolo del costo di trattamento di tale regime è molto complesso poiché le associazioni possono essere molteplici e la durata ed il dosaggio di ogni singolo farmaco variano in funzione delle condizioni del paziente.



ESTAV Centro ● Sede legale 50125 Firenze Viale Michelangiolo 41 ● Telefono 055 6577 328-453 ● Fax 055 6577547

P.I. e C.F. 05577300485 ● www.estav-centro.toscana.it ● direzione@estav-centro.toscana.it

Rapporto costo-efficacia (se applicabile)	<p>La ricerca ha individuato 33 studi, di cui solo 1 pertinente alla realtà Europea ed adattabile al contesto Italiano.³</p> <p>Si tratta di un'analisi, condotta in Germania, sui costi diretti ed indiretti correlati al trattamento della tubercolosi resistente a più farmaci, sulla base di 65 casi trattati in una clinica berlinese per una durata complessiva di 20 mesi.³ Considerando i vari schemi di trattamento, secondo il calcolo degli autori, il costo medio della terapia è di 51.113,12 Euro (95%CI: 50.172, 53 – 52.053,90) con un range di valori compresi tra 19.586 e 94.767,9 Euro. All'interno di questi regimi terapeutici non è stata mai considerata la bedaquilina. Il costo totale del trattamento, compresa la diagnosi, il monitoraggio e l'ospedalizzazione della coorte di pazienti trattati è stata di 64.429, 23 Euro per paziente.</p> <p>I costi indiretti, calcolati come giornate lavorative perse, sono stati valutati per due casistiche di pazienti: pazienti che raggiungono la guarigione dopo un periodo di terapia intensiva (corrispondente ai primi 240 giorni), e pazienti trattati con l'intero ciclo terapeutico (600 giorni). Nel primo caso i costi indiretti ammontano a 17.721,60 Euro, mentre nel secondo caso sono pari a 44.304 Euro.</p> <p>Ricerca Medline condotta il 12/02/2015 con le parole chiave: "MDR TB AND (cost[titl] OR economic[titl]).</p>
Report di HTA (se applicabile)	Nessun report di HTA disponibile
Classificazione innovazione⁶⁻⁷	Non innovativo
Sperimentazioni in corso in ESTAV-Centro	Non disponibile
Data di redazione della scheda	20/02/2015
Estensore della scheda	Valeria Fadda
Commenti dell'estensore della scheda	<p>La bedaquilina ha ricevuto un'approvazione condizionata nella MDR-TB principalmente sulla base dei dati dello studio di fase IIb(C208).¹ L'approvazione definitiva è legata al risultato positivo di uno studio di fase III di efficacia e sicurezza che la Ditta si è impegnata ad effettuare.⁴</p> <p>L'evidenza di efficacia si basa su un end-point surrogato e su un ridotto numero di pazienti pertanto il "place in therapy" della bedaquilina non è ancora compiutamente definito. Esistono aree di incertezza a riguardo della sicurezza del farmaco rappresentati da una accertato prolungamento dell'intervallo QT e da informazioni limitate riguardanti il</p>



	<p>rischio di mortalità a lungo termine associato all'impiego del farmaco.</p> <p>Il costo della terapia per paziente con bedaquilina è molto elevato, circa 20.000 euro, e non proporzionato al suo beneficio clinico.</p>
Deliberazione del collegio tecnico ed eventuali restrizioni di impiego	
Richiesta portale numero:	15344

Abbreviazioni: ND, non disponibile.

NOTA: L'innovazione può essere classificata in: 1) Innovazione ("Assoluta") Tipo A (studio comparativo che documenta la superiorità del nuovo prodotto rispetto all'intervento di riferimento); 2) Innovazione ("Me-Too") Tipo B (studio comparativo che documenta la equi-efficacia tra il nuovo prodotto e l'intervento di riferimento); 3) Non Innovativo Tipo C (nessuno studio comparativo).

BIBLIOGRAFIA

1. Diacon AH, Pym A, Grobusch MP, et al. TMC207-C208 Study Group. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. *N Engl J Med.* 2014 Aug 21;371(8):723-32. World Health Organisation.
2. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. November 2014. Available at: http://www.who.int/tb/publications/pmdt_companionhandbook/en/ Last access: 20/20/2015
3. Diel R, Nienhaus A, Lampenius N, Rüscher-Gerdes S, Richter E. Cost of multi drug resistance tuberculosis in Germany. *Respir Med.* 2014 Nov;108(11):1677-87. doi: 10.1016/j.rmed.2014.09.021
4. European Medicines Agency. Bedaquiline risk management plan. May 2014. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Risk-management-plan_summary/human/002614/WC500162201.pdf Last accessed: 20/02/2015



ESTAV Centro ● Sede legale 50125 Firenze Viale Michelangioli 41 ● Telefono 055 6577 328-453 ● Fax 055 6577547

P.I. e C.F. 05577300485 ● www.estav-centro.toscana.it ● direzione@estav-centro.toscana.it