

RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI SILDENAFIL G04BE03 (REVATIO®)

Presentata da Commissione Terapeutica Provinciale Sassari

In data novembre 2008

Per le seguenti motivazioni (sintesi)

Trattamento di pazienti con ipertensione arteriosa polmonare di classe funzionale III dell'OMS, al fine di migliorare la capacità di fare esercizio fisico.

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

L'ipertensione polmonare primaria è una patologia poco frequente, caratterizzata da livelli elevati di pressione arteriosa polmonare (>25 mmHg a riposo, >30 mmHg sotto sforzo), senza una causa dimostrabile: la dispnea è il sintomo più frequente, insieme ad affaticabilità, angina e sincope, in particolare durante l'esercizio fisico.

La malattia evolve progressivamente con i sintomi quali dispnea dopo sforzi minimi (classe III NYHA) o a riposo (classe IV NYHA). Il periodo medio di sopravvivenza è inferiore a tre anni di diagnosi.

L'ipertensione polmonare secondaria è quella correlata a patologie sistemiche come sclerodermia o lupus eritematoso sistemico, o conseguente all'uso di farmaci anoressizzanti, in particolare fenfluramina e dexfenfluramina.

L'ipertensione polmonare è caratterizzata da vasocostrizione, rimodellamento della parete vascolare e trombosi in situ.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

Le Linee Guida della European Society of Cardiology (2004) sulla diagnosi e sul trattamento dell'ipertensione polmonare arteriosa raccomandano sildenafil come una delle possibili opzioni terapeutiche di prima linea per il trattamento di pazienti con ipertensione polmonare di classe III NYHA con grado di raccomandazione I (evidenze e/o riconoscimento generale del beneficio di un determinato trattamento, della sua utilità e efficacia) e livello di evidenza A (dati derivanti da RCT multicentrici e meta-analisi).

Altre possibili strategie terapeutiche da utilizzare come prima linea per questa tipologia di pazienti includono bosentan (classe di raccomandazione IA) oppure analoghi dei prostanoidei quali iloprost, treprostinil, beraprost (classe di raccomandazione IIa B) oppure epoprostenolo sodico endovena (IA).

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

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

Classe H - OSP 2

Indicazioni

Trattamento dei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare di classe funzionale III dell'OMS, al fine di migliorare la capacità di fare esercizio fisico. L'efficacia è stata dimostrata nell'ipertensione polmonare primaria e nell'ipertensione associata a malattia del tessuto connettivo.

Somministrazione

Il farmaco viene somministrato per via orale, la dose raccomandata è 20 mg tre volte al giorno.

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

Uno studio randomizzato controllato, multicentrico, in doppio cieco (studio SUPER-1) valuta l'efficacia e la tollerabilità di sildenafil nel trattamento della ipertensione arteriosa polmonare (definita come una pressione arteriosa polmonare media di 25 mmHg o superiore ed una pressione capillare polmonare di 15 mmHg o inferiore a riposo). Nello studio 278 pazienti affetti da ipertensione polmonare sintomatica (ipertensione polmonare primaria, ipertensione arteriosa polmonare associata a malattia del tessuto connettivo e ipertensione arteriosa polmonare successiva a riparazione chirurgica di lesioni cardiache congenite) sono stati randomizzati a ricevere placebo oppure sildenafil (20, 40, 80 mg) per via orale tre volte al giorno per 12 settimane. E' registrata solo il dosaggio da 20 mg.

La randomizzazione è stata stratificata in base alla distanza percorsa a piedi in sei minuti al baseline (<325 m o ≥ 325 m), misurata con il Six Minute Walk Test, e in base alle cause di ipertensione polmonare.

I pazienti che completavano lo studio randomizzato di 12 settimane potevano entrare in uno studio di estensione a lungo termine. Il trattamento di sildenafil o placebo è stato aggiunto alla terapia convenzionale; non era consentito l'uso di epoprostone ev, iloprostone inalatorio, bosentan os, treprostone sc o arginina.

Caratteristiche dei pazienti randomizzati:

1. sesso femminile 75% (n=209)
2. ipertensione polmonare primaria 63% (n=175), ipertensione polmonare associata a malattia del tessuto connettivo 30% (n=84); ipertensione arteriosa polmonare conseguente a intervento chirurgico riparativo di malformazioni cardiache congenite 6% (n=18).
3. classe funzionale OMS III 58%, classe II 39%, classe I 0,45% e classe funzionale IV 3%.
4. la distanza media percorsa a piedi in 6 minuti al basale era 345 m circa.

Endpoint primario di efficacia era la variazione, rispetto ai valori basali, nella distanza percorsa a piedi in 6 minuti alla dodicesima settimana; gli end-points secondari comprendevano la variazione della pressione arteriosa polmonare media, la variazione nella classe funzionale secondo l'OMS e l'incidenza del peggioramento clinico.

Lo studio non era stato progettato per valutare la mortalità. L'analisi di efficacia è stata effettuata sulla popolazione "intention to treat". L'analisi ITT ha dimostrato che il trattamento con sildenafil somministrato a tre differenti dosaggi ha un effetto significativo sull'endpoint primario rispetto al placebo: gli aumenti medi dei pazienti sottoposti a trattamento, rispetto al placebo, sono risultati di 45 metri (+13%), 46 metri (+13,3%) e 50 metri (+14,7%) per i dosaggi di 20, 40 e 80 mg di sildenafil, rispettivamente (p<0,001) per tutti i confronti. I

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

risultati sono stati generalmente in linea nei sottogruppi definiti in base alla distanza percorsa a piedi in sei minuti misurata al vaseline, eziologia, classe funzionale OMS, sesso, razza e area geografica del paziente, pressione arteriosa polmonare media e Indice di Resistenza Vascolare Polmonare (PVRI).

In relazione agli endpoint secondari, in tutti i gruppi trattati con sildenafil sono stati riscontrati una riduzione statisticamente significativa della pressione arteriosa polmonare media (rispettivamente: $p=0,04$ per 20 mg/tid, $p=0,01$ per 40 mg/tid e $p<0,001$ per 80 mg/tid) rispetto ai pazienti trattati con placebo, ed un miglioramento della classe funzionale OMS (rispettivamente $p=0,003$ per 20 mg/tid, $p<0,001$ per 80 mg/tid). L'incidenza di peggioramento clinico non è risultato significativamente differente nei pazienti trattati con il sildenafil rispetto al placebo.

La maggior parte dei pazienti arruolati nello studio (259) sono stati successivamente inseriti in un "open label extension study" a lungo termine (12 mesi) in cui il dosaggio di sildenafil è stato portato progressivamente a 80 mg in tutti i soggetti, se tollerato: era prevista l'associazione con iloprost ed epoprostenolo, quando clinicamente necessaria, ma non con bosentan. L'obiettivo primario dello studio di estensione era valutare la sicurezza del sildenafil.

Endpoint secondari erano le variazioni del "6 minutes walk test" della classe funzionale e della qualità della vita. Dopo 12 settimane di trattamento in monoterapia con sildenafil la variazione media dal vaseline nel "6 minutes walk test" era 48 m (OIC 95%, 40-55) e ai 12 mesi 51 m (IC 95%, 41-60).

L'efficacia del sildenafil in monoterapia nell'indicazione in oggetto è stata valutata anche nello studio clinico randomizzato controllato, in doppio cieco, con un disegno di crossover.

Lo studio ha arruolato 22 pazienti di età compresa fra 16-55 anni di entrambi i sessi (10 maschi e 12 femmine), con PPH di classe II NYHA (n. 18) e classe III (n. 4).

Dopo un'iniziale valutazione clinica (Doppler Ecocardiografia e test cardiopolmonare con l'esercizio al treadmill secondo il protocollo di Naughton) i pazienti sono stati randomizzati a 1° gruppo placebo (n. 12) o a 1° gruppo sildenafil con dosaggi da 25 a 100 mg tre volte al giorno, a seconda del peso corporeo (n. 10). L'end-point primario era il miglioramento della capacità di esercizio col treadmill, secondo il protocollo di Naughton.

Gli endpoint secondari erano la variazione dell'indice cardiaco, della pressione sistolica arteriosa polmonare e della qualità della vita (QOL), misurata con un questionario.

La valutazione finale veniva effettuata di nuovo dopo sei settimane di trattamento. Risultati: capacità di esercizio aumentata del 44% da 475 ± 168 s alla fine della fase placebo a 686 ± 224 s alla fine della fase sildenafil ($p<0,0001$).

Con il sildenafil, l'indice cardiaco è aumentato da $2,80 \pm 0,9$ l/m² a $3,45 \pm 1,1$ l/m² ($p<0,001$), mentre la pressione arteriosa polmonare sistolica è diminuita significativamente da $105,23 \pm 98,50$ mmHg.

Ci sono stati significativi miglioramenti anche in due componenti (dispnea e fatica) del questionario Qol. Nella fase placebo, un paziente è morto e un altro ha avuto una sincope; non ci sono stati seri effetti collaterali col sildenafil:

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

Un limite di questo studio è che, trattandosi di uno studio con disegno di crossover, sarebbe stato necessario un periodo di sospensione, per evitare che i benefici del trattamento del 1° gruppo sildenafil influenzassero la successiva fase-placebo, alterando l'interpretazione del beneficio complessivo del sildenafil.

Altro limite di questo studio è la durata, troppo breve, e il fatto che la valutazione emodinamica è stata effettuata con metodi non invasivi. Da questo studio non possono derivare conclusioni sulla sicurezza a lungo termine e sull'aumento della sopravvivenza.

Viene anche presentato un case-serie condotto su 9 pazienti con PPH (n. 7 classe III e n. 2 classe IV, NYHA) trattati, dopo fallimento della terapia con bosentan, con terapia combinata sildenafil-bosentan. L'aggiunta di sildenafil ha determinato dopo tre mesi un miglioramento della distanza percorsa a piedi in 6 minuti (da 277 ± 80 m a 392 ± 61 m) e questi valori sono rimasti stabili nel successivo follow-up di 6-12 mesi.

Dopo tre mesi di terapia combinata la V O₂, peak misurata col CPET aumenta da $10,4 \pm 2,3$ mL min⁻¹ Kg⁻¹ a $13,8 \pm 0,5$ mL min⁻¹ Kg⁻¹.

Per i limiti propri di questo report osservazionale (assenza di un gruppo di controllo, campione ridotto, periodo di osservazione limitato e mancanza di un protocollo di studio formale per il trattamento sildenafil-bosentan) non è possibile stabilire un ruolo in terapia dell'associazione sildenafil-bosentan.

I primi risultati circa l'efficacia dell'associazione sildenafil-bosentan (vs placebo come terapia add-on) sono attesi per il 2010 (studio COMPASS 2).

Tollerabilità

Negli studi controllati verso placebo le reazioni avverse sono state generalmente di entità da lieve a moderata per entrambi i bracci di trattamento. L'incidenza di effetti avversi era simile tra i pazienti con i diversi tipi di ipertensione polmonare arteriosa: le reazioni avverse segnalate più comunemente (frequenza maggiore o uguale al 10%) nel braccio trattato con sildenafil rispetto al placebo sono state cefalea, rossore al viso, dispepsia, diarrea e dolore agli arti.

Poiché la sicurezza e l'efficacia di sildenafil in pazienti pediatrici con ipertensione polmonare non sono state ancora valutate in ampi studi clinici controllati, l'uso di sildenafil in questi pazienti non è raccomandato.

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSIE INDICAZIONI

Non esistono studi di confronto.

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO:

Consente un'alternativa terapeutica per i pazienti.

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Tenuto conto degli attuali costi d'acquisto SSN, il costo terapia/anno con il sildenafil è pari a circa 5.037 euro, cifra nettamente inferiore al costo della terapia con iloprost, bosentan e epoprostolo.

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

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

Motivazione per l'inserimento

I trials clinici dimostrato che il farmaco è in grado di migliorare la qualità di vita e la sopravvivenza dei pazienti, è un farmaco di prima scelta sicuramente più sicuro e meglio tollerato degli antagonisti dell'endotelina.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Galie N. et al., Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension – N. Engl. J. Med. 2005; 353: 2148-57;
2. Sastry BK, Narasimhan C., Reddy NK, Raju BS – Clinical Efficacy of sildenafil in Primary Pulmonary Hypertension – J. Am. Coll Cardiol. 2004 April 7; 43 (7): 1149-53.