

**RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI SITAXETAN ATC C02KX03
(THELIN®)**

Presentata da *Dr Gavino Casu UOC Cardiologia Nuoro*

In data *Gennaio 2010*

Per le seguenti motivazioni:

Trattamento di pazienti affetti da ipertensione arteriosa polmonare (PAH) di classe funzionale III

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

L'ipertensione polmonare (PH) è una patologia rara (prevalenza stimata in Europa da 15 a 50 casi per milione) caratterizzata da una pressione arteriosa polmonare media superiore a 25 mmHg a riposo. L'ipertensione arteriosa polmonare è caratterizzata da PH pre-capillare in assenza di altre cause che possono determinare l'aumento della pressione a livello precapillare (malattie dei polmoni, ipertensione polmonare cronica trombo embolica o altre patologie rare). La dispnea è il sintomo più frequente, insieme ad affaticabilità, angina e sincope, in particolare durante l'esercizio fisico.

E' caratterizzata da un progressivo e sostenuto incremento delle resistenze vascolari polmonari che portano a scompenso del cuore destro. E' inoltre associata a un'elevata mortalità: in assenza di terapia il tempo medio di sopravvivenza dalla diagnosi è di 2,8 anni.

L'ipertensione arteriosa polmonare viene classificata in 5 classi: idiopatica, ereditaria (causata da mutazioni genetiche), indotta da farmaci (anoressizzanti), associata ad altre patologie (malattie del tessuto connettivo, HIV, ipertensione portale, cardiopatie congenite, schistosomiasis, anemia emolitica cronica) e l'ipertensione polmonare persistente dei neonati.

La classe funzionale misura il grado di limitazione funzionale secondo i sintomi, ed è indicata con la scala del WHO, che suddivide i pazienti con PAH, in 4 classi.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

I primi farmaci ad essere utilizzati per il trattamento della PAH sono stati i calcioantagonisti (nifedipina, diltiazem e amlodipina i più usati) i pazienti che rispondono al test di vasoreattività vanno trattati con un calcioantagonista. Principali effetti collaterali sono l'ipotensione ed edema periferico agli arti inferiori.

I pazienti che non rispondono al trattamento o quelli in cui il test di vasoreattività dà un risultato negativo, devono essere trattati con uno dei farmaci delle altre classi a disposizione.

Secondo le Linee Guida ESC 2009 per il trattamento di pazienti con PAH di **classe funzionale II** che hanno mostrato una risposta non adeguata o non sono candidabili al trattamento con calcio antagonisti sono

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

raccomandati i seguenti farmaci: sildenafil os, ambrisentan os, bosentan os, (grado di raccomandazione I-A), tadalafil (grado di raccomandazione I-B) e sitaxentan (grado di raccomandazione IIa-C).

Per il trattamento di pazienti con PAH di **classe funzionale III** che hanno mostrato una risposta non adeguata o non sono candidabili al trattamento con calcio antagonisti sono raccomandati i seguenti farmaci: bosentan os, sildenafil os, ambrisentan os, sitaxentan os, epoprostenolo i.v, iloprost inalato (grado di raccomandazione: I-A); tadalafil os, treprostinil sc o inalato (grado di raccomandazione I-B), iloprost i.v, treprostinil i.v. (grado di raccomandazione IIa-C), beraprost (grado di raccomandazione IIb-B).

Per i pazienti con PAH di **classe funzionale IV** sono raccomandati epoprostenolo iv (grado di raccomandazione: I-A), ambrisentan, bosentan, sitaxetan, tadalafil, iloprost per inalazione o iv, treprostinil sc o iv o per inalazione.

In caso di risposta clinica inadeguata, sebbene non esistano dati di efficacia e sicurezza a lungo termine, è raccomandato l'utilizzo di terapia d'associazione a base di un inibitore della 5-fosfodiesterasi + un antagonista del recettore dell' endotelina (oppure un prostanoide) oppure un prostanoide + un antagonista del recettore dell' endotelina (grado di raccomandazione IIa-B).

Inoltre è raccomandata la terapia di supporto in alcune categorie di pazienti con anticoagulanti orali, ossigeno, diuretici e digossina.

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Indicazioni

Trattamento di pazienti affetti da ipertensione arteriosa polmonare (PAH) di classe funzionale III (secondo la classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità – OMS) per migliorare la capacità di fare esercizio fisico. È stata dimostrata l'efficacia nei pazienti che presentano ipertensione polmonare primaria e ipertensione polmonare associata a patologie del tessuto connettivo.

Somministrazione

Thelin deve essere assunto per via orale alla dose di 100 mg una volta al giorno. Può essere assunto con o senza cibo e a qualsiasi ora del giorno.

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

Il sitaxetan è un antagonista altamente selettivo dei recettori A per l'endotelina (situati nelle cellule della muscolatura liscia, la cui attivazione genera vasocostrizione e rimodellamento muscolare), mentre sembra non agisca sui recettori di tipo B (presenti nell'endotelio vascolare, la cui attivazione determina effetti vasodilatatori e antiproliferativi). L'endotelina è un potente peptide presente nei polmoni, la cui concentrazione è molto elevata nei pazienti con PAH.

La valutazione dell'efficacia è stata effettuata con due studi principali multicentrici randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo (STRIDE-1 e STRIDE-2), mentre la sicurezza è stata valutata anche con i dati relativi all'estensione dello STRIDE2 e ai dati di follow-up a lungo termine di questo studio.

Lo studio STRIDE-1 condotto su 178 pazienti per 12 settimane, ha messo a confronto 2 dosi orali di Thelin (100 mg una volta al giorno e 300 mg una volta al giorno) con il placebo. Dopo 12 settimane, l'end point principale,

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

rappresentato dalle variazioni del picco di ossigeno inspirato rispetto al basale (di incerta utilità clinica), è stato raggiunto solo dai pazienti trattati con 300 mg/die di sitaxentan (+3,1%). Entrambe le dosi del farmaco hanno migliorato la distanza percorsa a piedi in 6 minuti: gli aumenti corretti rispetto al placebo sono stati rispettivamente di 35 e 31 metri (100 mg/die e 300 mg/die). Sitaxentan ha portato ad un miglioramento significativo anche della classe funzionale NYHA (25% dei pazienti vs. 8% con placebo) e della maggior parte dei parametri emodinamici, ma non del tempo al peggioramento clinico e della qualità di vita. Anche la riduzione della pressione polmonare arteriosa (3 mmHg = 6%) non è risultata statisticamente significativa.

I pazienti che hanno portato a termine lo studio hanno preso parte ad una estensione in aperto (STRIDE-1X) e sono stati tutti trattati con sitaxentan ai dosaggi di 100 mg (n=77) o 300 mg (n=91). Un'analisi condotta su 11 pazienti che hanno completato l'anno di trattamento ha mostrato un miglioramento sostenuto nella classe funzionale e nella resistenza polmonare periferica.

Una analisi post-hoc condotta su un sottogruppo di 42 pazienti dello studio STRIDE-1 con PAH associata a malattie del tessuto connettivo ha evidenziato un miglioramento del 6MWT (endpoint II) alla settimana 12 nel gruppo sitaxentan rispetto al placebo (+ 20m vs - 38 m, p=0.037).

Il secondo studio (STRIDE-2), della durata di 18 settimane, condotto su 245 pazienti sintomatici nonostante il trattamento in corso (38% in classe II, 59% in classe III e 3% in classe IV) ha incluso 4 gruppi: placebo, sitaxentan 50 mg/die, sitaxentan 100 mg/die e bosentan in aperto (62,5 mg due volte al giorno per 4 settimane, poi 125 mg due volte al giorno). Nei 240 pazienti valutabili si è osservato un miglioramento significativo della distanza percorsa a piedi in 6 minuti (principale misura di esito) solo nel gruppo sitaxentan 100 mg/die: l'aumento corretto rispetto al placebo è stato di 31,4 metri con sitaxentan 100 mg/die e 29,5 metri con bosentan. Nessuno degli endpoint secondari (tempo al peggioramento clinico e punteggio per la dispnea di Borg) è stato raggiunto, tranne il miglioramento della classe funzionale NYHA/OMS ottenuto con sitaxentan 100 mg/die (12% vs. -3% con placebo). In questo studio il braccio con bosentan è stato aggiunto solo a scopo descrittivo: lo studio infatti non aveva potenza sufficiente a dimostrare la non inferiorità rispetto al bosentan.

I pazienti che hanno portato a termine lo studio hanno preso parte ad una estensione in aperto (STRIDE-2X) e sono stati tutti trattati con sitaxentan 100 mg (n=145) o bosentan (n=84). I pazienti in trattamento con sitaxentan che hanno completato l'anno di trattamento hanno mostrato un miglioramento non significativo nella sopravvivenza rispetto a bosentan (HR 0.34; IC 95% [0.11, 1.10]), un minor rischio di peggioramento clinico ma comunque non significativo (HR 0.73; IC 95% [0.45, 1.21]). La percentuale di pazienti che ad un anno hanno sospeso il trattamento è stata del 30% per il sitaxentan e del 43% per il bosentan (HR 0.58; IC 95% [0.35, 0.97]). Il rischio di aumento delle transaminasi, AST e/o ALT, tre volte al di sopra del limite normale è dell' 6% nel gruppo sitaxentan e del 14% nel gruppo bosentan.

Nel terzo studio, realizzato su 98 pazienti con malattia meno grave (per lo più appartenenti alla classe funzionale NYHA II), dopo 18 settimane di trattamento, la distanza percorsa a piedi in 6 minuti (misura di esito principale) è stata di 33,7 metri con placebo, 22,1 metri con sitaxentan 50 mg/die e 58,0 metri con sitaxentan 100 mg/die. In un altro studio, in doppio cieco, 48 pazienti con ipertensione polmonare che avevano sospeso il bosentan per

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

ragioni di sicurezza o comparsa di effetti indesiderati dose-limitanti sono stati randomizzati a sitaxentan 50mg/die o 100 mg/die. Dopo 12 settimane, tra i 35 pazienti che avevano interrotto il trattamento con bosentan per inefficacia, ad aumentare la distanza percorsa in 6 minuti di almeno il 15% sono stati 5 pazienti su 15 (33%) nel gruppo sitaxentan 100 mg/die e 2 pazienti su 20 (10%) nel gruppo sitaxentan 50 mg/die. Un peggioramento della stessa entità (-15%) della distanza di marcia è stato osservato nel 15% (50mg/die) e 20% (100 mg/die) dei pazienti. Per le dimensioni del campione e l'assenza di un gruppo di controllo attivo o del placebo, non è possibile interpretare in alcun modo i risultati. Inoltre, i pazienti che avevano sospeso il bosentan per ragioni di sicurezza (n=13) sono troppo pochi per consentire qualsiasi conclusione sul profilo di rischio comparativo tra i due farmaci.

Non ci sono studi sugli effetti del sitaxentan sulla sopravvivenza.

In tutti gli studi il farmaco è stato aggiunto alla terapia alla quale il paziente era già sottoposto che poteva includere una combinazione di digossina, anticoagulanti, diuretici, ossigeno e vasodilatatori (ad es., calcio antagonisti, ACE-inibitori).

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

Non esistono studi di confronto con gli altri farmaci con le stesse indicazioni.

Recentemente è stata pubblicata una revisione della Cochrane che ha analizzato l'efficacia e la sicurezza degli antagonisti del recettore dell' endotelina (ARE) nel trattamento dell'PAH. Complessivamente sono stati inclusi 11 studi clinici randomizzati di cui 10 controllati verso placebo ed uno che ha confrontato il bosentan con il sildenafil; i dati sono stati analizzati in 2 sottogruppi in base alle caratteristiche del farmaco ovvero in antagonisti non selettivi (bosentan) ed antagonisti selettivi dell' endotelina (sitaxentan e ambrisentan).

Gli outcome primari analizzati sono stati:

- 1) Miglioramento della 6MWT: sia gli antagonisti non selettivi che quelli selettivi determinano un miglioramento significativo della 6MWT (34.82 m vs. 33.19 m a favore dei non selettivi).
- 2) Miglioramento della classe funzionale: l' Odds Ratio per il bosentan è 1.92 [1.20; 3.06] vs. 1.43 [0.99; 2.07] per gli ARE selettivi; il bosentan sembra determinare una maggiore probabilità di miglioramento rispetto al sitaxentan ed ambrisentan.
- 3) Variazione dell' indice di dispnea di Borg: riduzione di -0.67 (IC 95% [-1.24, -0.11]) fra i pazienti trattati con un ARE non selettivo vs. -0.63 (IC 95% [-1.11, -0.14]) dei pazienti trattati con un ARE selettivo; fra questi l'unico studio incluso con sitaxentan determina un lieve miglioramento statisticamente non significativo -0.2 (IC 95% [-0.9, 0.52]), mentre negli studi con ambrisentan è risultato sempre significativo.
- 4) Mortalità: gli inibitori selettivi determinano una riduzione della mortalità significativa (OR: 0.28; IC 95% [0.09, 0.83]) a differenza degli inibitori non selettivi (OR: 1.07; IC 95% [0.28, 4.04]). Un'ulteriore analisi indica che non vi è una chiara differenza tra gli effetti sulla mortalità dei due gruppi (inibitori selettivi del recettore dell'endotelina e quelli non selettivi).
- 5) Tossicità epatica: nell' analisi sono stati esclusi gli studi relativi all'ambrisentan in quanto non sono stati registrati aumenti delle transaminasi >3 volte il limite normale. Per il sitaxentan l'Odds Ratio per epatotossicità è

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

0.89 (IC95% [0.31, 2.51]) per il bosentan è di 3.12 (IC 95% [0.76, 12.82]) a favore del gruppo placebo. Complessivamente negli studi clinici con bosentan si sono verificati 37 eventi avversi di tipo epatotossico su 317 (11.7%) pazienti trattati vs. 4/200 (2%) del placebo; mentre con il sitaxentan si sono verificati 11 eventi su 241 (4.5%) pazienti vs. 6 su 121 (5%) del gruppo placebo..

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

La molecola in esame manca di studi comparativi per l'indicazione oggetto di valutazione e i dati di efficacia ad oggi disponibili sono solo vs placebo (così come per bosentan, ambrisentan e sildenafil).

Il farmaco è stato raccomandato nelle recenti linee guida come trattamento della IPA in pazienti che hanno mostrato una risposta non adeguata o non sono candidabili al trattamento con calcio antagonisti (grado di raccomandazione IA). Sitaxentan presenta un ridotto rischio d'interazione, limitato a farmaci come warfarin e ciclosporina, rispetto a bosentan e al sildenafil. Sembra inoltre che abbia una minore incidenza di alterazione dei parametri epatici (3-5%) rispetto al bosentan (10%) e superiore a quanto riportato per ambrisentan (0,8-3%) ma per tutti e tre i farmaci viene richiesto il controllo mensile della funzione epatica.

Non esistono studi di confronto con gli altri farmaci e anche le recenti linee guida ESC non raccomandano l'uso di un farmaco rispetto ad un altro.

Il sitaxentan rispetto al bosentan presenta il vantaggio di una sola somministrazione giornaliera e una minor incidenza di alterazione dei parametri epatici.

Non sembra invece avere nessun vantaggio rispetto all'ambrisentan.

Il NICE ha effettuato una valutazione economica dalla quale sembrerebbe che la terapia orale è più costo-efficace della terapia inalatoria e parenterale; ma viene precisato che sono necessari ulteriori studi di confronto per confermare questa ipotesi.

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

PRINCIPIO ATTIVO	NOME COMMERCIALE	DOSAGGIO	COSTO TERAPIA/ANNO	NOTE
Sitaxentan	Thelin®	100 mg/die	€ 29.682	
Bosentan	Tracleer®	62.5 mg bid x 4 settimane (dose iniziale) 125 mg bid x giorni successivi (dose di mantenimento)	€ 28.740,59	
Ambrisentan	Volibris®	5-10 mg/die	€ 28.233,60	
Sildenafil	Revatio®	20 mg tid	€ 6.250	
Iloprost inalante	Ventavist®	2.5-5 µcg 6-9 volte/die	€ 54.000-81.000	

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

Treprostinil sc	Remodulin®	1°anno: 26 ng/kg/min 2°anno: 36 ng/kg/min 4°anno: 42ng/kg/min	1°anno: € 127.100 2°anno: € 178.250 4°anno: € 209.250	Costo per pz di 60 kg
Epoprostenolo ev	Flolan®	20-40 ng/kg/min	€ 65.000-131.000	Costo per pz di 60 kg

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

☐ proposta di inserimento **accolta**

☐ proposta di inserimento **non accolta**

☒ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

“il farmaco può essere prescritto esclusivamente dopo accertamento diagnostico invasivo della pressione arteriosa polmonare (cateterismo cardiaco destro)” E’ istituita la scheda di monitoraggio del paziente.

MOTIVAZIONI

Il sitaxetan rispetto al bosentan presenta il vantaggio di una sola somministrazione giornaliera e un ridotto rischio d'interazione, limitato a farmaci come warfarin e ciclosporina, rispetto a bosentan e al sildenafil. Ha una minore incidenza di alterazione dei parametri epatici (3-5%) rispetto al bosentan (10%). Il farmaco è stato raccomandato nelle recenti linee guida come trattamento della IPA in pazienti che hanno mostrato una risposta non adeguata o non sono candidabili al trattamento con calcio antagonisti (grado di raccomandazione IA).

10. BIBLIOGRAFIA

1. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension - The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) - European Heart Journal (2009) 30, 2493–2537;
2. Riassunto delle caratteristiche del prodotto;
3. EMEA Assessment report for Thelin – 17 dicembre 2009;
4. Barst RJ et al. Sitaxentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Resp Crit Care Med* 2004; 169:441-7;
5. Barst RJ et al. Sitaxentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Resp Crit Care Med* 2004; 169:441-7;
6. Barst RJ et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxentan. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:2049-56;
7. Benza RL et al. Sitaxentan treatment for patients with pulmonary arterial hypertension discontinuing bosentan. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26:63-9;
8. Anderson JR. – Nawaeskas JJ Pharmacotherapeutic Management of Pulmonary Arterial Hypertension

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

9. Liu C, Chen J, Gao Y, Deng B, Liu K - Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension (Review) – The Cochrane Library luglio 2009;
10. Langleben D. et al. Chest 2004; 126: 1377-81 ;
11. Reda E. et al, Ann Rheum Dis 2007; 66: 1467 – 1472;
12. Benza R. et al, CHEST 2008; 134:775–782;