

## **RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI PRASUGREL ATC B01AC22 (EFIENT®)**

**Presentata da** DOTT. PIERFRANCO TERROSU - Direttore Dip. Cuore ASL 1 Sassari

**In data** marzo 2010

**Per le seguenti motivazioni (sintesi):**

*Trattamento dell'infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST [UA/NSTEMI] o infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST [STEMI] sottoposti a intervento coronarico percutaneo (PCI) primario o ritardato.*

### **1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE**

Lo sviluppo della placca ricca in colesterolo all'interno delle pareti delle arterie coronarie (aterosclerosi) è il processo patologico che sta alla base della malattia coronarica. Quando si verifica questo processo il lume di un'arteria coronarica si riduce progressivamente compromettendo l'afflusso di sangue al miocardio (ischemia). In qualunque fase dello sviluppo dell'aterosclerosi, soprattutto quando il lume coronarico è molto ridotto o è occluso, una placca instabile può sviluppare una lacerazione dello strato più interno delle cellule dell'intima della coronaria, esponendo al sangue che scorre nel lume il sottostante ateroma di colesterolo all'interno della parete dei vasi. Questa esposizione stimola l'aggregazione piastrinica e la successiva formazione di trombi.

Se il volume del trombo è sufficiente ad occludere il lume dell'arteria, e questo è persistente, ne deriva l'infarto acuto del miocardio con sopraslivellamento del tratto ST (un'anomalia dell'elettrocardiogramma) (STEMI) con necrosi progressiva del tessuto muscolare del cuore. Se il volume del trombo è insufficiente a occludere l'arteria o lo è solo temporaneamente, la carenza di afflusso di sangue al miocardio è meno grave o è intermittente. In queste circostanze vi è spesso necrosi miocardica, evidenziata da un aumento nel siero di biomarcatori cardiaci specifici come la troponina. Questa sindrome è descritta come infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI). Quando l'ischemia del miocardio è presente, ma senza la prova della effettiva necrosi miocardica (normale livello sierico della troponina), la sindrome clinica è descritta come angina instabile (UA).

Tra le malattie cardiovascolari le sindromi coronariche acute sono quelle maggiormente associate ad un alto tasso di mortalità e morbidità.

### **2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE**

Le linee guida del 2008 dell'American College of Chest Physicians (ACCP) includono il trattamento per le sindromi coronariche STEMI e NSTEMI. In queste situazioni patologiche l'inibizione dell'aggregazione piastrinica è ampiamente raccomandata e prende in considerazione un antagonismo sinergico all'azione dei trigger piastrinici (acido acetilsalilico + clopidogrel). Il doppio antagonismo dell'attività piastrinica (inibizione della cicloossigenasi in associazione con antagonismo dell'azione dell'ADP) è raccomandato anche dall'American College of Cardiology (ACC), dall'American Heart Association (AHA) e dall'European Society of Cardiology.

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

Nell'intervento di riperfusione coronarica le linee guida dell'American College of Cardiology/American Heart Association/Society for Cardiovascular Angiography and Interventions raccomandano che il carico di 300-600 mg di clopidogrel venga effettuato quanto prima le linee guida europee raccomandano la somministrazione di 300 mg di clopidogrel almeno 6 ore prima della PCI.

L'AIFA, con determinazione dello scorso anno, ha preso atto di alcune evidenze dalla letteratura scientifica recente e ha esteso le indicazioni e la durata del trattamento con clopidogrel a carico del SSN.

### 3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

In associazione con acido acetilsalicilico (ASA) per la prevenzione di eventi di origine aterotrombotica in pazienti con sindrome coronarica acuta (ACS) (angina instabile, infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST [UA/NSTEMI] o infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST [STEMI] sottoposti a intervento coronarico percutaneo (PCI) primario o ritardato.

La dose di carico è di 60mg per via orale seguita da 10 mg una volta al di.

E' classificato in classe A, con piano terapeutico.

### 4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

Lo studio TRITON-TIMI38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction) è un trial randomizzato, in doppio cieco, multinazionale che ha valutato l'attività di prasugrel vs clopidogrel in 13.608 pazienti (25% donne). L'età mediana dei pazienti arruolati era di 61 anni. Per l'arruolamento sono stati selezionati soggetti con sindrome coronarica acuta (ACS) che necessitava di un intervento di angioplastica coronarica percutanea (PTCA) (il 75% dei pazienti presentavano un'angina instabile [UA] o un infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST [NSTEMI], e il restante 25% aveva infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST [STEMI]). In particolare:

- UA/NSTEMI entro 72 ore dalla comparsa dei sintomi con TIMI risk-score  $\geq 3$ ;
- STEMI entro 12 ore dell'insorgenza dei sintomi con pianificata PTCA primaria;
- STEMI da 12 a 14 ore dall'insorgenza dei sintomi sottoposti a trattamento medico (trombolisi o terapia conservativa) per i quali erano programmate indagini angiografiche.

Il trattamento è stato assegnato solo dopo aver ottenuto la certezza di poter eseguire PTCA (esame del circolo coronarico con coronarografia). Solo nel caso dei pazienti con STEMI, entro 12 ore dalla comparsa dei sintomi, programmati per un PCI primaria, l'assegnazione del trattamento con randomizzazione è avvenuta senza eseguire precedentemente una coronarografia.

I pazienti ad alto rischio di sanguinamento (anemia, trombocitopenia, patologia intracranica, grave disfunzione epatica, impiego di anticoagulanti orali, uso cronico di FANS o di qualsiasi tienopiridina nei 5 giorni precedenti l'arruolamento) sono stati esclusi dall'arruolamento.

La somministrazione di prasugrel è iniziata con una dose di carico di 60 mg e successivamente si è passato a 10 mg al di. La somministrazione di clopidogrel è iniziata con una dose di carico di 300 mg e successivamente di

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

75 mg al di. La durata media della terapia per entrambi i farmaci è stata di 14,5 mesi. I pazienti hanno ricevuto anche ASA (da 75 a 162 mg al giorno) e in alcuni casi, a discrezione del medico, possono essere stati somministrati anche eparina (frazionata e non) inibitori di GPIIb/IIIa e la bivalirudina.

L'endpoint primario, che è stato valutato da 6-15 mesi dopo la PTCA, comprendeva tre componenti: morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale e ictus non fatale.

Mentre l'endpoint secondario valutava la trombosi dello stent e un endpoint composito che raggruppava la riospedalizzazione per evento cardiaco ischemico, l'infarto miocardico non fatale e la morte cardiovascolare.

L'analisi intention-to-treat ha dimostrato che un miglior esito rispetto all'endpoint composito primario si realizza nel gruppo prasugrel [9.9% (n=643/6813) vs 12.1% (n=781/6795) nel gruppo clopidogrel (hazard ratio (HR): 0.81; 95% confidence interval (CI): 0.73 -0.9;  $p < 0,001$ ], portando a una riduzione del rischio relativo del 19%.

La riduzione dell'end point primario si ottiene in 3 giorni e persiste nel periodo del follow-up. La maggiore efficacia del prasugrel nel ridurre significativamente i valori dell'esito primario si è osservata sia nei pazienti con UA/NSTEMI che in quelli con STEMI. Tuttavia valutando singolarmente le singole componenti di questo end point si evidenzia che il beneficio principale del prasugrel è dovuto alla riduzione dell'infarto non fatale, senza alcun vantaggio nella frequenza di ictus e senza differenze significative nella frequenza di morte cardiovascolare. In un'analisi ad hoc la FDA ha evidenziato una maggiore incidenza di mortalità nel gruppo prasugrel nei pazienti con angina instabile e infarto NSTEMI (il 74% di tutti i pazienti arruolati), mentre nei pazienti con STEMI si registra per il prasugrel un beneficio nella mortalità precoce. Infatti tra gli arruolati con UA/NSTEMI ci sono stati 113 decessi nel gruppo prasugrel e 83 nel gruppo clopidogrel (differenza + 30), mentre nei soggetti con STEMI i decessi sono stati 49 nel gruppo prasugrel e 58 nel gruppo clopidogrel (differenza - 9)(Serebruany, 2010).

Al follow-up il prasugrel ha dimostrato una maggiore efficacia anche nell'endpoint secondario composito (evento cardiaco ischemico, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale e morte cardiovascolare).

La trombosi dello stent (sia metallici che medicati) si è verificata nell'1,1% dei pazienti trattati con prasugrel vs 2,4% dei trattati con clopidogrel. Il tasso di vascolarizzazioni urgenti è stato significativamente inferiore con prasugrel rispetto al clopidogrel (2,5% vs 3,7%).

Anche al termine del follow-up si è osservata una riduzione della trombosi dello stent che era significativa considerando sia singolarmente (metallico o medicato) che entrambe le tipologie assieme.

Una sottoanalisi dello studio TRITON-TIMI 38 ha evidenziato che il prasugrel porta a una riduzione degli eventi ischemici incluso la trombosi dello stent, indipendentemente dal tipo di stent utilizzato, rispetto al clopidogrel. (Wiviott et al, 2008a).

Da un'analisi dei sottogruppi emerge che il prasugrel non ha modificato l'esito primario nelle donne, nei pazienti di età > 65 anni e in quelli con una clearance della creatinina < 60ml/min.

L'incidenza di sanguinamenti maggiori (definito secondo TIMI: con diminuzione di emoglobina, emorragia intracranica), non correlati a bypass coronarico, è stata maggiore con il prasugrel (2,4% rispetto al clopidogrel 1,8%). Si sottolinea che tra i trattati con prasugrel l'aumento è stato significativo in tutti i tipi di sanguinamento, in particolare per i sanguinamenti mortali, per i sanguinamenti minaccianti la vita, e per i sanguinamenti maggiori

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

(con diminuzione di emoglobina, emorragia intracranica). Tra i pazienti sottoposti a bypass coronarico l'incidenza dei sanguinamenti maggiori è stata del 13,4% nel gruppo prasugrel e del 3,2% nel gruppo clopidogrel.

Secondo un'analisi per sottogruppi, il rischio emorragico sembra essere particolarmente elevato nei pazienti con età pari  $\geq 75$  anni, nei pazienti con peso  $< 60$  kg e in quelli con storia pregressa di TIA o ictus. Per questo motivo la scheda tecnica del prasugrel riporta la raccomandazione del non utilizzo del farmaco in queste categorie di pazienti.

Nonostante la maggiore significatività dei sanguinamenti con il prasugrel, l'analisi dell'EMA sul beneficio netto (definito da morte per tutte le cause, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale e sanguinamento maggiore secondo TIMI non correlato a bypass coronarico) è risultata più favorevole per prasugrel rispetto a clopidogrel (EPAR Efient).

L'interruzione del trattamento per eventi avversi è stata del 7,2% per prasugrel e del 6,3% per clopidogrel; per entrambi i farmaci l'effetto indesiderato più frequente, che ha portato ad interrompere l'assunzione del farmaco, è stato il sanguinamento (2,5% vs 1,4% con clopidogrel).

### **5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI**

I principali antiaggreganti orali impiegati nella pratica clinica sono acido acetilsalicilico, ticlopidina e clopidogrel. Gli ultimi due sono tienopiridine come il prasugrel e condividono lo stesso meccanismo d'azione (antagonismo nei confronti dell'ADP piastrinico) del farmaco in studio ma il diretto antagonista del prasugrel è sicuramente il clopidogrel in quanto ricalca molte delle indicazioni terapeutiche registrate per prasugrel. E' stata tuttavia dimostrata una maggiore incidenza del sanguinamento nei pazienti trattati con prasugrel e anche se questo non modifica i maggiori benefici terapeutici del farmaco ne limita l'utilizzo almeno nelle seguenti condizioni di rischio: età  $>75$  anni, peso  $<60$ kg.

Nessuno studio ha dimostrato una differente capacità di interazioni farmacologiche del prasugrel rispetto al clopidogrel in virtù del meccanismo di metabolizzazione del farmaco che coinvolge gli isoenzimi CYP3A4 e CYP2B6. Infatti i poliformismi genetici associati ad una riduzione dell'attività enzimatica potenzialmente interferenti con la conversione del clopidogrel nella forma attiva da parte del CYP2C19, potrebbero interferire anche con la conversione di prasugrel nella sua forma attiva da parte del CYP2B6.

Nei pazienti con angina instabile e infarto NSTEMI, l'uso del prasugrel è stato associato ad una maggiore incidenza di mortalità rispetto a clopidogrel (Serebruany, 2010).

### **6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO**

Prasugrel è un antiaggregante piastrinico simile al clopidogrel per caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche. Tuttavia il farmaco in esame viene metabolizzato più velocemente e con meno variabilità interindividuale rispetto al clopidogrel. Questo potrebbe essere correlato al più rapido inizio e alla più pronunciata azione farmacologica del farmaco in studio rispetto al clopidogrel.

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

Lo studio TRITON-TIMI38 infatti ha dimostrato una maggiore efficacia del prasugrel rispetto al clopidogrel sia per l'endpoint primario composito (la valutazione delle singole componenti ha evidenziato che l'efficacia è significativa solo nella riduzione dell'IMA non fatale e non della morte cardiovascolare e nell'ictus non fatale) che per quelli secondari. Il maggior beneficio terapeutico del farmaco è dimostrato per il trattamento di pazienti con STEMI, sottoposti a angioplastica primaria.

### 7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Il costo di un anno di trattamento con prasugrel (60 mg come dose carico seguiti da 10 mg) è di 953 euro (prezzo al pubblico), mentre un anno di trattamento con clopidogrel (300 mg come dose carico seguiti da 75 mg al di), che ha recentemente perso il brevetto, costa da 303 euro (prezzo al pubblico del generico) a 354 euro (costo della specialità Plavix).

### 8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

- ☒ proposta di inserimento **accolta**, con Piano Terapeutico AIFA
- ☐ proposta di inserimento **non accolta**
- ☐ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

### MOTIVAZIONI

Il farmaco in esame viene metabolizzato più velocemente e con meno variabilità interindividuale rispetto al clopidogrel, ha dimostrato una maggiore efficacia rispetto al clopidogrel nella riduzione dell'IMA non fatale e in particolare nel trattamento di pazienti con STEMI, sottoposti a angioplastica primaria.

### 9. BIBLIOGRAFIA

1. Hulot JS et al. Cytochrome P450C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood* 2006; 108:2244-7. Prasugrel versus clopidogrel. *The Medical Letter* 2009; XXXVIII:93-4.
2. Anderson JL et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/NON-ST-elevation myocardial infarction: executive summary. *Chest* 2007; 116:803-77.
3. -Kushner FG, Hand M, Smith SC, et al: 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (Updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update): A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2009; 120(22):2271-2306
4. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al: Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373(9665):723-731.
5. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, Murphy SA, Bates ER, Rozenman Y, Michelson AD, Hautvast RW, Ver Lee PN, Close SL, Shen L, Mega JL, Sabatine MS, Wiviott SD. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet*. 2009 19;374(9694):989-97.
6. Wiviott SD , Braunwald E , Angiolillo DJ , et al: Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation* 2008; 118(16):1626-1636.
7. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al: Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomised trial. *Lancet* 2008a; 371(9621):1353-1363.
8. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al: Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357(20):2001-2015.
9. Efiert. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).
10. Mega JI et al. Cytochrome P450 genetic polymorphism and the response to prasugrel: relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes. *Circulation* 2009; 119:2553-60.
11. Small DS et al. Prasugrel pharmacokinetics and pharmacodynamics in subjects with moderate renal impairment and end-stage renal disease. *J Clin Pharm Ther* 2009; 34:585-94. -Small DS et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel in subjects with moderate liver disease. *J Clin Pharm Ther* 2009; 34:575-83.

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

12. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR) for Efient. Procedure No. H/C/000984.
13. Serebruany VL. Mortality in the TRITON trial: Update from the FDA prasugrel action package. *Am J Cardiol* 2010; DOI:10.1016/j.amjcard.2009.12.052. Available at: [www.AJConline.org](http://www.AJConline.org).