

RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI RANOLAZINA (RANEXA®, LATIXA®)

Richiesta da: Dott. P. Terrosu – Dir. S.C. cardiologia P.O. SS. Annunziata ASL 1 Sassari

In data: novembre 2010 e richiesta rivalutazione a maggio 2013

Per le seguenti motivazioni (sintesi):

"Nonostante la disponibilità di trattamenti farmacologici ed il crescente sviluppo e affinamento degli approcci di rivascolarizzazione, un numero significativo di pazienti con cardiopatia ischemica ed angina pectoris non riesce ad essere controllato in maniera efficace".

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

Con il termine angina pectoris si è soliti definire quei casi in cui questa sindrome è causata da ischemia miocardica, ovvero dalla discrepanza fra l'apporto e il consumo di ossigeno a livello miocardico, sebbene sintomi sostanzialmente simili possono essere provocati da disturbi all'esofago, ai polmoni o alla parete toracica. Per quanto l'ischemia miocardica sia più comunemente secondaria ad aterosclerosi coronarica, il suo riscontro può anche essere dovuto alla presenza di cardiomiopatia dilatativa o ipertrofica, stenosi aortica o altre rare condizioni cliniche in assenza di aterosclerosi ostruttiva.

L'angina stabile è una sindrome clinica tipicamente caratterizzata da dolore al torace, alla mascella, alle spalle, alla schiena o alle braccia, che insorge generalmente in seguito a sforzo fisico o stress emotivo e cessa con il riposo o l'assunzione di nitroderivati. Meno tipica è la localizzazione del dolore nella zona epigastrica.

La prevalenza dell'angina aumenta drasticamente in entrambi i sessi con l'avanzare dell'età, da 0.1-1% nelle donne di età 45-54 anni a 10-15% in quelle di età 65- 74 anni e da 2-5% negli uomini di età 45-54 anni a 10-20% in quelli di età 65-74 anni. Pertanto, si calcola che nella maggior parte dei paesi europei 20 000-40 000 soggetti per milione di abitanti siano affetti da angina.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

Linee guida di trattamento esistenti

Gli obiettivi del trattamento farmacologico dell'angina pectoris stabile sono il miglioramento della qualità della vita, attraverso una riduzione della severità e/o della frequenza dei sintomi, e il miglioramento della prognosi dei pazienti. La scelta del trattamento è stabilita in relazione al tipo di angina diagnosticato e dall'eventuale compresenza di altre malattie.

Importanza primaria, oltre che profilattica, riveste l'immediata cessazione di comportamenti a rischio coronarico (fumo e sovrappeso) oltre che il controllo della pressione arteriosa, del colesterolo, dello stress e di situazioni predisponenti quali vizi valvolari, aritmie, malattia diabetica e patologia tiroidea.

La terapia medica dell'angina pectoris si avvale di numerosi farmaci operanti a livello sintomatico, emodinamico o ritmico, da assumere in via continuativa o preventiva o al momento della crisi: i nitroderivati assunti per via

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

sublinguale sono il trattamento generalmente usato per alleviare il dolore; betabloccanti e calcioantagonisti sono usati per un trattamento continuativo.

Nei casi di angina stabile può essere indicata l'assunzione di nitroderivati prima di sottoporsi a sforzi o altri comportamenti che potrebbero scatenare la crisi anginosa.

Anche l'acido acetilsalicilico trova impiego nella terapia di questa patologia in particolare nell'angina instabile e generalmente nei casi in cui ci sia un maggior rischio d'infarto.

L'associazione con farmaci ipocolesterolemizzanti può essere indicato nell'angina stabile.

Il trattamento chirurgico, quando necessario, è orientato all'angioplastica coronarica, in particolare con l'impianto di stent, e al bypass aorto-coronarico.

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Indicazioni registrate: Terapia aggiuntiva nel trattamento sintomatico dei pazienti con angina pectoris stabile non adeguatamente controllati con le terapie antianginose di prima linea come beta-bloccanti e/o calcio antagonisti, o che non le tollerano.

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

La richiesta di inserimento di ranolazina è stata già valutata, la Commissione non ha approvato l'inserimento con la seguente motivazione:

“Ranolazina non sembra ridurre il rischio di eventi cardiovascolari maggiori come la morte, infarto o ischemia recidivante dopo sindrome coronarica acuta, presenta un modesto effetto sintomatico in pazienti con angina pectoris stabile, a fronte di una tossicità cardiovascolare non ancora chiara. Mostra inoltre un profilo farmacocinetico che rende il farmaco a rischio d'interazione con alcuni tra i medicinali più prescritti negli anziani”.

La nuova richiesta è supportata dallo studio *Terisa Randomized Clinical Trial* (maggio 2013), randomizzato vs placebo eseguito su circa 950 pazienti diabetici di tipo II con angina stabile.

Un totale di 949 pazienti sono stati randomizzati in 104 centri di 14 paesi. L'età media era 64 anni, il 61% erano uomini, durata media del diabete era di 7,5 anni e la base media di HbA1c è stata del 7,3%. Acquisizione dati diario elettronico 98% in entrambi i gruppi. L'RCT ha dimostrato che la frequenza di angina settimanale era significativamente inferiore con ranolazina rispetto al placebo (3,8 [intervallo di confidenza 95% (CI): 3,6-4,1] episodi vs 4,3 [95% CI: 4,0-4,5] episodi, $p = 0,008$), e all'uso settimanale sublinguale di nitroglicerina (1,7 [IC 95%: 1,6-1,9] dosi vs 2,1 [IC 95%: 1,9-2,3] dosi, $p = 0,003$). Non vi è stata alcuna differenza nell'incidenza di eventi avversi gravi tra i gruppi.

Tra i pazienti con diabete ed angina cronica, nonostante il trattamento con un massimo di 2 agenti, ranolazina riduce l'angina e l'uso di nitroglicerina sublinguale ed è stato ben tollerato.

E' importante sottolineare però che le differenze rilevate tra i due gruppi appaiono significative da un punto di vista statistico, ma poco rilevanti da un punto di vista clinico, tenendo conto anche che gli episodi anginosi e l'uso di nitroglicerina venivano registrati in un diario elettronico dagli stessi pazienti mediante una procedura di self-reporting, quindi con rilevazioni scarsamente oggettivabili e difficilmente uniformabili.

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

Si sottolinea che anche in questo studio non sono stati individuati outcome robusti come il rischio di eventi cardiovascolari maggiori (morte, l'infarto o l'ischemia recidivante dopo sindrome coronarica acuta) ma sono stati verificati solo outcome surrogati come la frequenza settimanale di episodi anginosi e l'uso di nitroglicerina sublinguale.

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

Non risultano studi diretti di confronto con altri antianginosi.

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

La ranolazina non appare ridurre il rischio di eventi cardiovascolari maggiori (morte, infarto o ischemia recidivante dopo sindrome coronarica acuta) e presenta un modesto effetto sintomatico in pazienti con angina pectoris stabile, a fronte di una tossicità cardiovascolare non ancora chiara.

Mostra inoltre un profilo farmacocinetico che rende il farmaco a rischio d'interazione con alcuni tra i medicinali più prescritti negli anziani. Il suo rapporto beneficio/rischio negativo limita fortemente la popolazione di pazienti eleggibili al trattamento e il suo uso viene pertanto raccomandato unicamente come sintomatico con particolare attenzione agli eventi avversi.

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

60 compresse 375 mg R.P.	€ 75,96
60 compresse 500 mg R.P.	€ 75,96
60 compresse 750 mg R.P.	€ 75,96

Alle dosi raccomandate, il costo annuale della ranolazina è 912 euro.

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

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

MOTIVAZIONI

Dalle evidenze scientifiche finora disponibili ranolazina non sembra ridurre il rischio di eventi cardiovascolari maggiori e presenta solo un modesto effetto sintomatico in pazienti con angina pectoris stabile, a fronte di una tossicità cardiovascolare non ancora chiara. Il profilo farmacocinetico rende il farmaco a rischio d'interazione con alcuni tra i medicinali più prescritti nei pazienti anziani.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Antzelevitch et al. Electrophysiological effects of ranolazine, a novel antianginal agent with antiarrhythmic properties. *Circulation* 2004; 110:904-10.
2. Belardinelli L et al. Inhibition of late (sustained/persistent) sodium current; a potential drug target to reduce sodium-dependent calcium overload and its detrimental effects on cardiomyocyte function. *Eur Heart J* 2004; 6 (suppl. 1):13-7.
3. Ranexa. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.
4. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR) for Ranexa: Scientific Discussion: 54 pages. Procedure No. H/C/805 published 07/06/2010.
5. Chaitman BR et al. for the Monotherapy Assessment of Ranolazine In Stable Angina (MARISA) Trial investigators. Anti-ischemic effects and long term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina: a randomized controller trial. *JAMA* 2004; 29:309-16.
6. Chaitman BR et al. for The Combination Assessment of Ranolazine In Stable Angina (CARISA) investigators. Effects of ranolazina with atenolol, amlodipina, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic stable angina: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:309-16.
7. Stone PH et al. for the ERICA investigators. Antianginal efficacy of ranolazina when added to treatment with amlodipina: the ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:566-75.
8. Morrow DA et al. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *JAMA* 2007; 297:177-83.
9. Wilson SR et al. Efficacy of ranolazina in patients with chronic angina: observations from the randomized, double-blind, placebo-controlled MERLIN-TIMI 36 Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:1510-6.
10. Koren MJ et al. Long-term safety of a novel antianginal agent in patients with severe stable angina: the Ranolazine Open Label Experience (ROLE). *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:1027-34.
11. Goswami R et al. Ranazoline-related dyspnea on exertion. *Am J Geriatr Pharmacother* 2010; 8:73-6.
12. Task Force per il trattamento dell'angina pectoris stabile della Società Europea di Cardiologia. *G Ital Cardiol* 2006; 7: 535-83.
13. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2007. Management of stable angina. www.sign.ac.uk (accesso del 14.06.2010).
14. Fox K et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris. European Society of Cardiology; 2006. www.guideline.gov/ (accesso 14.06.2010).
15. Ivabradina. Dialogo sui Farmaci 2008; 4: 190-1.
16. Aslam S, Gray D. Ranolazine (Ranexa®) in the treatment of chronic stable disease. *Adv Ther* 2010; 27: 193-201.

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

17. Chaitman B et al. Anti- ischemic effects and long- term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angine. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 1375-82.
18. Stone PH et al. Antianginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipine. J Am Coll Cardiol 2006; 48:566-75.
19. CHMP 2006. Guideline on clinical investigation of antianginal medicinal products in stable angina pectoris.CPMP/EWP/234/95/rev.1.
20. Morrow DA et al. Evaluation of a novel anti-ischemic agent I acute coronary syndromes: design and rationale for the metabolic efficiency with ranolazine for loss ischemia in non-Stevelavion acute coronary syndromes (MERLIN)_TIMI 36 trial. Am Hearth J 2006; 151: 1186e1-e9.
21. Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the Adverse Event Reporting System (AERS) January - March 2010. www.fda.gov (accesso del 14.07.2010).
22. Mikhail Kosiborod, Suzanne V. Arnold, John A. Spertus, Darren K. McGuire, Yan Li, Patrick Yue, Ori Ben-Yehuda, Amos Katz,Philip G. Jones, Ann Olmsted, Luiz Belardinelli, Bernard R. Chaitman, Evaluation of Ranolazine in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Stable Angina: Results From the TERISA Randomized Clinical Trial (Type 2 Diabetes Evaluation of Ranolazine in Subjects With Chronic Stable Angina) Journal of the American College of Cardiology, Volume 61, Issue 20, 21 May 2013, Pages 2038–2045
23. Kosiborod M , Arnold SV , Spertus JA , McGuire DK , Li Y , Yue P , Ben-Yehuda O , Katz A , Jones PG , Olmsted A , Belardinelli L , Chaitman BR - Terisa Randomized Clinical Trial - dell'American College of Cardiology Foundation. Pubblicato da Elsevier Inc.