

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

RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI EPOPROSTENOLO B01AC09

(CARIPUL®)

Presentata da: Dott. Gavino Casu – Dir U.O. Cardiologia P.O. San Francesco ASL 3 Nuoro

In data: maggio 2014

Per le seguenti motivazioni:

La nuova formulazione di epoprostenolo ha una migliore stabilità e una maggiore termostabilità agevolando la preparazione del farmaco e la somministrazione continua. Inoltre, non è necessario utilizzare supporti di refrigerazione ed si può utilizzare un minor numero di materiali di consumo.

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

L'ipertensione arteriosa polmonare (PAH) è una malattia rara definita come una elevazione patologica della pressione arteriosa polmonare media al di sopra di 25 mmHg. Si tratta di una condizione che può presentarsi associata a diverse condizioni come: cardiopatie, patologie connettivali, infezioni.

Sono disponibili i dati di due registri di patologia (Registro Francese e Scozzese) che riportano una prevalenza di PAH che varia tra 25 e 50 pazienti per milione, in Italia dovrebbero esserci 1500-3000 pazienti affetti da PAH.

L'Organizzazione Mondiale di Sanità ha inquadrato la patologia identificando 5 gruppi distinti in base ad aspetti istopatologici, fisiopatologici e terapeutici.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

Sono disponibili i seguenti farmaci:

- Gli analoghi della prostaciclina che viene prodotta principalmente dalle cellule endoteliali e determina un potente effetto di vasodilatazione a livello di tutti i distretti vascolari. La via metabolica della prostaciclina risulta alterata nei pazienti affetti da PAH
- Antagonisti recettoriali della endotelina. È stato dimostrato che nei pazienti affetti da PAH vi è una attivazione del sistema della endotelina. Questi dati suggeriscono che tale sistema svolga un ruolo determinante nella patogenesi della PAH anche se non è chiaro se gli elevati livelli di endotelina-1 rappresentino una causa o una conseguenza della patologia
- Inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5. L'inibizione della fosfodiesterasi di tipo 5, considerevolmente presente a livello della circolazione polmonare, determina un effetto di vasodilatazione mediato dall'attivazione della via metabolica dell'ossido nitrico/guanosin-monofosfato ciclico

Secondo le linee guida della European Society of Cardiology (ESC) e della European Respiratory Society (ERS) l'infusione di epoprostenolo è il trattamento più efficace delle forme più gravi di PAH, avendo dimostrato di migliorare la sopravvivenza in uno studio randomizzato controllato verso placebo (massima classe di raccomandazione e livello di evidenza).

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Indicazioni

Epoprostenolo coniugato ad arginina e saccarosio (Epoprostenolo AS) è indicato nel trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare (PAH), idiopatica o ereditaria e PAH associata a malattie del tessuto connettivo) per migliorare la capacità di fare esercizio fisico nei pazienti con sintomi riferibili alle Classi Funzionali WHO III- IV

Somministrazione

La somministrazione a lungo termine di epoprostenolo deve essere effettuata per via endovenosa attraverso un catetere venoso centrale utilizzando una pompa per infusione ambulatoriale che prevede preparazione asettica della soluzione iniettabile endovenosa, sostituzione del serbatoio del sistema di erogazione della pompa per infusione e del relativo set di estensione.

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

Lo studio EPITOME-2, di fase IIIb prospettico, multicentrico, a braccio singolo, in aperto, condotto in pazienti con ipertensione arteriosa polmonare, ha valutato il passaggio dalla formulazione tradizionale di epoprostenolo GM alla nuova formulazione contenente epoprostenolo AS. Sono stati arruolati 41 pazienti affetti da ipertensione polmonare arteriosa e seguiti per 3 mesi.

Gli obiettivi dello studio EPITOME-2 sono: valutare gli aggiustamenti della dose, l'efficacia, la sicurezza, la tollerabilità e la qualità della vita dei pazienti affetti da PAH che passano dalla formulazione tradizionale di epoprostenolo GM alla nuova formulazione contenente epoprostenolo AS.

Gli endpoint di efficacia includevano tra gli altri, la distanza percorsa a piedi in 6 minuti misurata al basale e a tre mesi, l'emodinamica valutata con cateterismo cardiaco destro, e la classe funzionale New York Heart Association. La qualità della vita è stata valutata utilizzando il questionario "Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM-9)".

Per quanto riguarda i risultati, I pazienti che sono passati alla nuova formulazione non hanno mostrato dei cambiamenti nei parametri emodinamici dal basale al terzo mese.

Tutti i pazienti che sono passati alla nuova formulazione di epoprostenolo hanno completato lo studio. La maggior parte degli eventi avversi sono stati di intensità lieve (63,0%) o moderata (32,0%). La maggior parte degli eventi avversi più comuni erano tipici della terapia con prostacicline.

In conclusione, i dati dello studio EPITOME-2 ha mostrato che il passaggio alla nuova formulazione di epoprostenolo avviene senza problemi di sicurezza o tollerabilità e senza rilevanti variazioni delle condizioni cliniche.

Il passaggio alla nuova formulazione di epoprostenolo non è stato clinicamente o statisticamente rilevante in termini di cambiamento dell'endpoint 6MWD, indicando che la capacità di esercizio dei pazienti è rimasta stabile dopo lo switch.

Inoltre, le valutazioni della qualità della vita mediante il questionario TSQM-9 hanno mostrato che i pazienti hanno una percezione della maggiore convenienza del trattamento con la nuova formulazione di epoprostenolo.

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

Tuttavia, un confronto diretto tra gli effetti clinici delle due formulazioni di epoprostenolo non può essere eseguito perché si tratta di uno studio in aperto a braccio singolo con un numero limitato di pazienti. Inoltre, il periodo di osservazione dello studio EPITOME-2 è troppo breve per valutare gli effetti a lungo termine. I risultati di questo studio supportano la sicurezza a breve termine e l'efficacia dell'epoprostenolo AS, che sembra essere simile alle altre formulazioni di epoprostenolo.

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

Non sono disponibili studi di confronto dell'epoprostenolo nella nuova formulazione con altri farmaci per la stessa indicazione.

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

La soluzione preparata con l'epoprostenolo tradizionale (coniugato a glicina e mannitolo) deve essere somministrata entro 12 ore quando usata a temperatura ambiente (tra 15°C e 25°C). Deve essere mantenuta al di sotto di 25°C e protetta dalla luce. Qualora la pompa infusoria consenta l'uso di una tasca refrigerata, la soluzione deve essere usata entro 24 ore, a condizione che la tasca refrigerata venga cambiata come necessario durante il giorno.

Le soluzioni ricostituite appena preparate della nuova formulazione di epoprostenolo (coniugato ad arginina e saccarosio), possono essere immediatamente somministrate a 25°C oppure conservate protette dalla luce nell'apposito serbatoio del sistema di erogazione del farmaco fino ad un massimo di 8 giorni a temperatura compresa tra 2° e 8°C.

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

	Prezzo ex-factory	Prezzo al pubblico Classe	Classe di rimborsabilità
Flolan 0,5 mg + 50 ml sol		231,12 €	C/osp
Flolan 1,5 mg + 50 ml sol	156,05	343,31 €	H
Epoprostenolo PH 0,5	66,41	109,61	H
Caripul 0,5 mg + 1 fl	63,09	104,13	H
Caripul 1,5 mg + 1 fl	108,21	178,59	H

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

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

MOTIVAZIONI

Il passaggio alla nuova formulazione non è stato clinicamente o statisticamente rilevante in termini di cambiamento dell'endpoint, indicando che la capacità di esercizio dei pazienti è rimasta stabile dopo lo switch.

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

Epoprostenolo AS presenta un prezzo inferiore ed una maggiore praticità d'uso, infatti la soluzione ricostituita può essere immediatamente somministrata a 25°C oppure conservata protetta dalla luce nell'apposito serbatoio del sistema di erogazione del farmaco fino ad un massimo di 8 giorni a temperatura compresa tra 2° e 8°C.

9. BIBLIOGRAFIA

- Riassunto delle caratteristiche del prodotto AIFA
- Sitbon O, Delcroix M, Bergot E, et al., EPITOME-2: An open-label study assessing the transition to a new formulation of intravenous epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension. Am Heart J. 2014; 167(2):210-7
- Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. J Am Coll Cardiol. 2002; 40(4):780-8.
- Tamura Y, Ono T, Fukuda K, Satoh T, Sasayama S. Evaluation of a New Formulation of Epoprostenol Sodium in Japanese Patients with Pulmonary Arterial Hypertension (EPITOME4). Adv Ther. 2013;30(5):459-71