

**RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI TREPROSTINIL ATC B01AC21
(REMODULIN®)**

Presentata da Dott. Gavino Casu UOC Cardiologia P.O. S.Francesco ASL 3

In data Dicembre 2009

Per le seguenti motivazioni:

“Trattamento dell'ipertensione polmonare primaria in pazienti 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 (PAH) è caratterizzata da ipertensione polmonare pre-capillare in assenza di cause che possono determinare l'aumento della pressione a livello precapillare come 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. L'ipertensione arteriosa polmonare è caratterizzata da un progressivo e sostenuto incremento delle resistenze vascolari polmonari che portano a scompenso del cuore destro, ed è associata ad 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:

1. Idiopatica,
2. ereditaria (causata da mutazioni genetiche),
3. indotta da farmaci (anoressizzanti),
4. associata ad altre patologie (malattie del tessuto connettivo, HIV, ipertensione portale, cardiopatie congenite, Schistosomiasis, anemia emolitica cronica)
5. 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 calcio antagonisti (nifedipina, diltiazem e amlodipina i più usati): i pazienti che rispondono al test di vasoreattività vanno trattati con un calcioantagonista. Principali effetti collaterali dei calcio antagonisti sono l'ipotensione ed edema periferico agli arti inferiori.

I pazienti che non rispondono al trattamento con calcio antagonisti o quelli in cui il test di vasoreattività è 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:

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

- di **classe funzionale II**, che hanno una risposta non adeguata o non sono candidabili al trattamento con calcio antagonisti, sono 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);
- 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);
- 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 dell'ipertensione arteriosa polmonare primaria per migliorare la tolleranza all'esercizio fisico e i sintomi della malattia in pazienti classificati come NYHA di classe III (New York Heart Association).

Somministrazione

Solo per uso sottocutaneo.

Il farmaco è somministrato per infusione sottocutanea continua. La velocità di infusione iniziale raccomandata è di 1,25 ng/kg/min.

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

La valutazione del nuovo farmaco si basa su 2 RCT, oggetto di un'unica pubblicazione, in doppio cieco vs placebo della durata di 12 settimane che hanno arruolato complessivamente 470 pazienti affetti da PAH. Il 58% dei pazienti arruolati era affetto da PAH di tipo idiopatico ed il 19% e 23% dei casi rispettivamente da PAH secondaria a sclerodermia a shunt sistemico-polmonare.

L'82% dei pazienti rientrava nella classificazione III NYHA e solo l'8% in classe IV. Gli arruolati ricevevano treprostinil sc ad un dosaggio massimo consentito di 22,5 ng/kg/min oppure placebo. L'endpoint primario era la tolleranza all'esercizio, misurata come distanza di marcia percorsa in 6 minuti. Alla fine della 12° settimana, i pazienti trattati con treprostinil hanno aumentato il percorso di un valore mediano di 10 metri (dai 326 metri iniziali); nel gruppo placebo invece la distanza è rimasta invariata. La differenza mediana tra i due gruppi a

Assessorato alla Sanità e dell'Assistenza Sociale della Regione Autonoma Sardegna

Commissione PTR c/o Via Roma 223 09123 – Cagliari -

Tel. 070-6065336 Fax: 070-6065459

Email: san.segreteriaptr@regione.sardegna.it

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

confronto era di 16 metri ($p=0,006$) ed appariva più consistente nei pazienti a maggior gravità che ricevevano i dosaggi più elevati. Il miglioramento della capacità di esercizio si associava a quello degli indici di dispnea, misurati col test di Borg, dei segni/sintomi dell'insufficienza cardiaca, dei parametri emodinamici, e della qualità di vita nella sua dimensione fisica ($p<0,01$), ma non in quella globale dove il miglioramento è risultato non significativo. Lo studio presenta evidenti bias a favore di treprostinil in quanto, nell'analisi di tipo parametrico dell'endpoint primario, veniva assegnato il punteggio più sfavorevole a coloro che interrompevano lo studio per peggioramento clinico, trapianto polmonare e decesso, ma non ai pazienti che sospendevano a causa di reazioni avverse ai quali veniva invece attribuito lo score dell'ultima rilevazione. In tal modo, non veniva contabilizzato l'insuccesso terapeutico eventualmente concomitante alla sospensione per effetti collaterali e/o quello in divenire durante lo svolgimento dello studio. Tale approccio favorisce il gruppo treprostinil che ha avuto maggiori sospensioni rispetto al placebo (18 vs 1) a causa di reazioni e dolore nel sito di inserzione del catetere; tali reazioni avverse potrebbero aver ostacolato anche il mantenimento della cecità in corso di valutazione degli endpoint secondari quali i segni e sintomi della PAH.

I criteri statistici stabiliti per determinare la significatività statistica non sono stati riscontrati: prevedevano che il valore di p per l'analisi cumulativa dei due studi fosse $<0,01$ e risultasse $<0,049$ in almeno 1 dei 2 singoli studi. Tuttavia, solamente la prima delle condizioni è stata ottemperata ed è anche l'unica ad essere riportata nella pubblicazione.

Il panorama degli studi registrativi è completato da uno studio clinico vs epoprostenolo che ha arruolato 26 pazienti con PAH per 8 settimane; la consistenza numerica ed il tempo di valutazione non permettono di aggiungere alcuna considerazione a quelle esprimibili in base all'analisi dei due RCT precedenti. Altri studi condotti con treprostinil sc, costituiscono esperienze pilota di breve durata su numeri esigui di pazienti, svolte in aperto senza gruppo di controllo, ed allestite per verificare la possibilità di passare, nei pazienti con complicazione da epoprostenolo ev a treprostinil sc, la conversione da treprostinil sc a bosentan, oppure ne esplorano l'associazione con sildenafil. Tutti gli end point prefissati indagano aspetti emodinamici, di tolleranza allo sforzo, e di qualità di vita, senza mai ricomprendere misure sul tempo di sopravvivenza.

Solo uno studio multicentrico di tipo osservazionale descrive tale outcome monitorando per quattro anni una coorte di 860 pazienti affetti da PAH, (classe II, III, IV) di tipo idiopatica od associata ad altre condizioni, trattati in prima linea con treprostinil sc.

Rientrano nell'indagine osservazionale pazienti già precedentemente ricompresi nei due RCT o arruolati ex-novo. Per i 332 pazienti con PAH idiopatica ed una valutazione emodinamica al basale è stato possibile comparare la sopravvivenza osservata, con quella stimata impiegando un algoritmo adottato da un registro del National Institute Health (NIH) statunitense: il gruppo trattato con treprostinil aveva una sopravvivenza del 91%-72% (al tempo 1-4 anni), rispetto al 69%-38% stimata con l'applicazione dell'algoritmo prognostico del NIH.

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

Esiste solo uno studio di confronto con l'epoprostenolo, rispetto a cui il treprostinil si è mostrato parimenti efficace.

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

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

L'uso del farmaco è raccomandato nei pazienti in classe funzionale III (livello raccomandazione I-B) e in classe funzionale IV (livello raccomandazione IIa-C).

I vantaggi rispetto all'epoprostenolo sono limitati a: tempo di emivita più lungo (quindi minori problemi in caso di interruzione della terapia), stabilità a temperatura ambiente e somministrazione per via sottocutanea anziché endovenosa, che riduce le complicanze da catetere venoso centrale.

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	€ 28.233,60	
Sildenafil	Revatio®	20 mg tid	€ 6.250	
Iloprost inalante	Ventavist®	2.5-5 µcg 6-9 volte/die	€ 13.497-40.492	
Treprostinil sc	Remodulin®	1°anno: 26 ng/kg/min	1°anno: € 107.813,38	Costo per pz di 60 kg
Epoprostenolo ev	Flolan®	20-40 ng/kg/min	€ 65.616-131.231	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**

MOTIVAZIONI

Con scheda di monitoraggio ed esclusivamente in seconda linea nei pazienti non responsivi o che presentano controindicazioni al trattamento con gli altri farmaci per l'ipertensione polmonare.

9. 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. Simonneau G et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 800-4;
4. McLaughlin VV et al. Efficacy and safety of treprostinil: an epoprostenol analog for primary pulmonary hypertension. JCardiovasc Pharmacol 2003; 41: 293-9;
5. Barst RJ et al. Long-term outcome in pulmonary arterial hypertension patients treated with subcutaneous treprostinil. Eur Respir J 2006; 28: 1195-203.