

### **RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI CLOPIDOGREL/ACIDO ACETILSALICILICO B01AC30 (DUOPLAVIN®)**

**Presentata da** dott. Gavino Casu – Direttore U.O. Complessa Cardiologia -Nuoro

**In data** marzo 2011

**Per le seguenti motivazioni** (sintesi)

*Duoplavin può migliorare la compliance in pazienti in politerapia che già devono assumere quotidianamente un numero elevato di compresse per controllare la patologia cardiaca ed evitare l'ulteriore instaurarsi di complicanze cerebro-vascolari.*

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

L'infarto miocardico è la causa più frequente di mortalità e morbidità nel mondo. In Italia la mortalità per cardiopatia ischemica rappresenta il 12% di tutte le morti, l'infarto acuto l'8%, nella popolazione di età compresa tra 35 e 74 anni. L'occlusione parziale o completa del vaso coronarico epicardico dovuto alla rottura di una placca vulnerabile è il meccanismo fisiopatologico che sta alla base dell'evento coronarico acuto. La conseguenza è la riduzione della perfusione coronarica e quindi il danno miocardico. La definizione di sindrome coronaria acuta (SCA) è ampia e articolata e comprende pazienti con sintomi riconducibili ad un'ischemia miocardica che hanno un infarto miocardico acuto o sono ad elevato rischio di sviluppare una necrosi cardiaca nell'immediato futuro. Le SCA si distinguono in due grandi categorie, a seconda dell'aspetto elettrocardiografico: l'infarto miocardico con sopraslivellamento persistente del tratto ST (STEMI), causato da un'occlusione in genere acuta e totale del vaso coronarico colpevole, e le SCA senza sopraslivellamento persistente del tratto ST (NSTEMI) determinate da un'occlusione coronarica parziale o intermittente. Le SCA NSTEMI a loro volta si suddividono in due categorie: l'angina instabile, in cui i marcatori di necrosi miocardica sono negativi, e l'infarto NSTEMI in cui i marcatori sono aumentati. Sicuramente lo STEMI rappresenta la forma più grave di SCA, con una mortalità a breve termine superiore alle SCA NSTEMI. Tuttavia la mortalità delle SCA NSTEMI a medio-lungo termine si avvicina a quella dello STEMI e si tratta generalmente di pazienti con un profilo di rischio cardiovascolare più elevato.

Gli eventi coronarici acuti condividono un meccanismo fisiopatologico comune: l'aterotrombosi, un processo che nasce dalla rottura della placca aterosclerotica, attivazione delle piastrine e sovrapposizione di un trombo, parzialmente o totalmente occludente il vaso coronarico. La terapia delle SCA si basa quindi sui farmaci antiaggreganti piastrinici e anticoagulanti e sulla riperfusione coronarica mediante la PTCA. Negli ultimi 10 anni il trattamento delle SCA ha compiuto importanti passi avanti. Da un lato si sono affacciati sulla scena nuovi farmaci, come il clopidogrel, le eparine a basso peso molecolare, gli inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa, e dall'altro la rivascolarizzazione coronarica mediante PTCA ha trovato un sempre più ampio utilizzo.

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

### 2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

La terapia a base dell'associazione dei principi attivi clopidogrel e acido acetilsalicilico (ASA) è già in uso con i singoli farmaci per il trattamento di condizioni cardiache gravi.

### 3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

#### Indicazioni

L'associazione clopidogrel/acido acetilsalicilico è indicato nella prevenzione di eventi di origine aterotrombotica in pazienti adulti già in trattamento con clopidogrel e acido acetilsalicilico (ASA). E' un medicinale composto da una combinazione a dose fissa indicato per la prosecuzione della terapia nella:

- sindrome coronarica acuta senza innalzamento del tratto ST (angina instabile o infarto miocardico senza onde Q), inclusi pazienti sottoposti a posizionamento di stent in seguito a intervento coronarico per cutaneo
- sindrome coronarica acuta con innalzamento del tratto ST nei pazienti in terapia farmacologica candidati alla terapia trombolitica.

#### Posologia e modo di somministrazione

DuoPlavin va somministrato in dose giornaliera singola di 75 mg (CLOPIDOGREL)/100 mg (ASA). (una compressa al giorno).

E' inserito nell'elenco PHT – FASCIA A

Con Determinazione n. 2708/2011 (pubblicata in GU n. 273 del 23-11-2011 ) l'AIFA ha deliberato l'abolizione del Piano Terapeutico per tutte le specialità medicinali a base di clopidogrel.

### 4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

Il dossier clinico presentato a supporto della richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio ha indagato principalmente i parametri di farmacocinetica che hanno dimostrato la bioequivalenza tra l'associazione precostituita e le due compresse separate.

Tre studi in doppio-cieco hanno valutato la sicurezza e l'efficacia di clopidogrel + ASA coinvolgendo circa 62000 pazienti: lo studio CURE, CLARITY e COMMIT, di confronto tra clopidogrel + ASA vs ASA da solo, entrambi somministrati in associazione con altre terapie standard.

Lo studio CURE ha arruolato 12.562 pazienti con **sindrome coronarica acuta senza innalzamento del tratto ST** che avevano presentato l'inizio del loro più recente episodio di dolore toracico o sintomi coerenti con ischemia nelle 24 ore precedenti. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere clopidogrel (dose di carico 300 mg seguita da 75 mg/die, N=6.259) + ASA (75-325 mg una volta al giorno) o ASA da solo (N=6.303) (75-325 mg una volta al giorno), e altre terapie standard per un periodo non superiore ad un anno. Una percentuale dei pazienti ha ricevuto una terapia concomitante:

- 6,6% hanno ricevuto antagonisti dei recettori GPIIb/IIIa.
- più del 90% dei pazienti hanno ricevuto Eparine a basso peso molecolare.

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

L'endpoint primario composito [morte cardiovascolare, infarto miocardico (IM), o ictus] è stato raggiunto da 582 (9,3%) nel gruppo trattato con clopidogrel + ASA e da 719 (11,4%) nel gruppo trattato con ASA da solo, con una riduzione del rischio relativo del 20% (RRR) (IC 95% da 10% a 28%;  $p=0,00009$ ) per il gruppo clopidogrel + ASA.

Il numero di pazienti che ha mostrato l'endpoint co-primario (morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus o ischemia refrattaria) è stato di 1.035 (16,5%) nel gruppo trattato con clopidogrel + ASA e di 1.187 (18,8%) nel gruppo trattato con ASA da solo, con una riduzione del rischio relativo del 14% (IC 95% da 6% a 21%,  $p=0,0005$ ) per il gruppo trattato con clopidogrel + ASA.

Nei pazienti con **IM acuto con innalzamento del tratto ST**, la sicurezza e l'efficacia di clopidogrel sono state valutate in 2 studi, CLARITY e COMMIT, randomizzati, in doppio-cieco, controllati con placebo.

Lo studio CLARITY ha valutato l'efficacia dell'associazione arruolando 3.491 pazienti che si presentavano entro 12 ore dall'esordio di un IM con innalzamento del tratto ST ed erano candidati alla terapia trombolitica. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere clopidogrel (dose di carico di 300 mg, seguita da 75 mg/die,  $n=1.752$ ) + ASA oppure ASA da solo ( $n=1.739$ ) (dose di carico da 150 a 325 mg, seguita da 75-162 mg/die). Come endpoint primario si è valutata la comparsa di uno dei seguenti eventi: occlusione dell'arteria correlata all'infarto, riscontrabile all'angiografia pre-dimissione, oppure la morte, oppure una recidiva di IM prima della coronarografia. Se i pazienti venivano sottoposti a coronarografia l'endpoint primario era rappresentato da morte o recidiva di IM entro il giorno 8 oppure entro la dimissione dall'ospedale. Una percentuale dei pazienti ha ricevuto una terapia concomitante:

- il 99,7% dei pazienti ha ricevuto fibrinolitici, - l'89,5% eparina, - il 78,7% beta bloccanti, - il 54,7% ACE inibitori e il 63% statine.

L'incidenza dell'endpoint primario è stata del quindici per cento (15,0%) nei pazienti del gruppo trattato con clopidogrel + ASA e del 21,7% nei pazienti del gruppo trattato con ASA da solo, con una riduzione assoluta del 6,7% ed una riduzione del rischio del 36 % a favore di clopidogrel (95% CI: 24, 47%;  $p<0,001$ ), principalmente correlata ad una riduzione delle occlusioni delle arterie correlate all'infarto.

Lo studio COMMIT ha arruolato 45.852 pazienti con **sintomi di sospetto IM, (con innalzamento del tratto ST, o abbassamento del tratto ST oppure blocco di branca sinistro)**. I pazienti sono stati randomizzati al trattamento con clopidogrel (75 mg/die,  $n=22.961$ ) in associazione con ASA (162 mg/die), oppure ASA da solo (162 mg/die) ( $n=22.891$ ) per 28 giorni o fino alla dimissione dall'ospedale. Sono stati valutati come endpoint co-primari la morte da qualsiasi causa e la prima comparsa di re-infarto, ictus o morte. Il 54,5% di pazienti ha ricevuto fibrinolitici. Clopidogrel + ASA ha dimostrato di poter ridurre del 7% ( $p = 0,029$ ) il rischio relativo di morte da qualsiasi causa, e del 9% ( $p = 0,002$ ) il rischio relativo della combinazione di re-infarto, ictus o morte, con una riduzione assoluta dello 0,5% e dello 0,9%, rispettivamente.

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

La specialità Duoplavin® ha le stesse indicazioni terapeutiche della specialità originale a base di clopidogrel, Plavix®, che è prodotta dalla stessa Azienda farmaceutica. Il clopidogrel ha perso la copertura brevettale e

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

numerosi farmaci equivalenti sono stati autorizzati, anche se la gran parte hanno un numero ridotto di indicazioni terapeutiche registrate rispetto alla specialità originale. E' disponibile comunque un farmaco equivalente che ha esattamente le stesse indicazioni registrate di Plavix per il quale il prezzo di vendita corrisponde al prezzo di riferimento di 16.36 euro per una confezione con 28 dosi giornaliere.

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

Il nuovo farmaco va assunto in una singola dose giornaliera e questo può facilitare la compliance e l'adesione al trattamento del paziente.

### 7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Duoplavin® 28cpr riv 75mg/100mg ha un prezzo al pubblico di 23 euro iva inclusa (28 giorni di terapia)\*

Se si confronta tale prezzo con quello del prezzo di riferimento del clopidogrel 28 cp:

- 16.36 euro\* (28 giorni di terapia)

sommato a quello della cardioaspirina 30 cp

- 2, 40 euro\* (30 giorni di terapia)

si arriva alla conclusione che la specialità Duoplavin® è più costosa della somma dei singoli principi attivi del 18,43%.

\* da CFO aggiornato al 06/12/2011

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

☐ proposta di inserimento **accolta**

☒ proposta di inserimento **non accolta**

☐ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

### MOTIVAZIONI

Considerando il prezzo di riferimento del clopidogrel, il costo del Duoplavin® è superiore alla somma dei prezzi al pubblico di clopidogrel e acido acetilsalilico.

### 9. BIBLIOGRAFIA

1. Perugini et al Epidemiologia delle sindromi coronariche acute in Italia G Ital Cardiol Vol 11 Ottobre 2010 718-729.
2. Dialogo sui farmaci • n. 3/2011 PRESCRIVERE NEWS - NET IN TERRITORIO. Clopidogrel/ASA pag132
3. Duoplavin®. Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
4. Duoplavin®. EPAR.  
[www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Public\\_assessment\\_report/human/001143/WC500087028.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/001143/WC500087028.pdf)
5. Steinhubl et al JAMA 2002 288:2411-2420
6. Yusuf et al Circulation 2003, 107: 966-972
7. Zhengming et al, Lancet 2005, 366:1607-1621
8. Verheugt et al J Thromb Thrombolysis 2007, 23:173-179.