

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

RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI ASA/DIPIRIDAMOLO ATC B01AC30

(AGGRENOX®)

Presentata da dott. G.M. Baule, Direttore 3°Divisione Medicina ASL1 Sassari

In data febbraio 2009, integrazione del luglio 2010

Per le seguenti motivazioni (sintesi):

“Prevenzione dell'ictus in pazienti con precedenti attacchi ischemici transitori o ictus ischemico completo dovuto a trombosi (prevenzione secondaria). Trattamento ospedaliero degli attacchi ischemici entro 24h dall'insorgenza per minimizzare danni neurologici”.

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

L'incidenza dell'ictus cerebrale in Italia è di 196.000 nuovi casi all'anno. Circa il 20% di questi pazienti decede entro il primo mese e nel 30% si verificano dei deficit neurologici invalidanti. L'ictus cerebrale rappresenta la seconda causa di morte a livello mondiale e la terza causa di morte nei paesi industrializzati, dopo le malattie cardiovascolari ed i tumori. Circa il 15%-30% dei pazienti con ictus ischemico riferisce in anamnesi un pregresso attacco ischemico transitorio (TIA). Un attacco ischemico transitorio può precedere l'ictus ischemico, e pur non portando disabilità, incrementa il rischio vascolare fino a portarlo a un valore valutabile intorno al 4% come riportato dall'*American Heart Association/American Stroke Association*.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

L'American College of Chest Physicians (ACCP) ha raccomandato nel 2008 il trattamento antiaggregante nella prevenzione dell' ictus in pazienti con precedenti attacchi ischemici transitori o ictus (Classe I, livello di evidenza A). Anche le società scientifiche italiane (SPREAD 2007) si esprimono in favore dell'inibizione dell'attività piastrinica per la prevenzione e trattamento dell'ictus e raccomandano il trattamento con ASA 100-325 mg/die, con clopidogrel 75 mg/die, o con la combinazione dei due principi attivi ASA + dipiridamolo (50 mg/die + 400 mg/die) con un grado di evidenza A; i dosaggi sono stati stabiliti sulla base di Good Practice Point. Anche la ticlopidina, nonostante un profilo di sicurezza più basso rispetto al clopidogrel, è raccomandata con un livello di evidenza A.

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Indicazioni registrate:

Prevenzione dell'ictus in pazienti con precedenti attacchi ischemici transitori o ictus ischemico completo dovuto a trombosi (prevenzione secondaria).

Fascia di rimborsabilità: A

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA DEL FARMACO

I due studi clinici ESPS-2 e ESPRIT sono i principali trial che hanno valutato l'efficacia dell'associazione dipiridamolo/acido acetilsalicilico (ASA/DP).

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

Nel trial ESPS-2 sono stati randomizzati 6602 pazienti, con precedenti attacchi ischemici transitori (TIA) o con ictus ischemico completo, a ricevere acido acetilsalicilico (ASA 25mg 2 volte al dì) oppure dipiridamolo (200 mg a rilascio modificato) oppure l'associazione fra dipiridamolo (formulazione a rilascio modificato) ed ASA oppure placebo. Con un follow up di 2 anni si è considerato come end point primario l'incidenza di ictus, morte e ictus/morte insieme (endpoint primario), come end point secondario è stata valutata l'incidenza di TIA ed altri eventi vascolari.

L'analisi degli esiti primari dell'associazione ASA-Dipiridamolo ha dimostrato i seguenti risultati:

- una maggiore riduzione del rischio di ictus (OR 0.59; IC 95% [0.48 - 0.73] N. EVENTI=157) rispetto al trattamento con ASA (OR 0.79; IC 95% [0.65 - 0.97] N. EVENTI=206) o con dipiridamolo (OR 0.81; IC 95% [0.67-0.99] n.eventi=211) (n. eventi nel gruppo placebo=250).
- una maggiore riduzione del rischio di ictus/morte (OR 0.71; IC 95% [0.59 - 0.84] N.EVENTI=20) rispetto al trattamento con ASA (OR 0.84; IC 95% [0.71 - 0.99] N.EVENTI=20) o con dipiridamolo (OR 0.81; IC 95% [0.68 - 0.96] n.eventi=28). (n. eventi nel gruppo placebo=22).

Se si considera l'incidenza di mortalità (da ogni causa) non si è osservata nessuna differenza significativa fra i vari trattamenti. I casi registrati sono stati 182 nel gruppo aspirina, 185 nel gruppo associazione ASA/DP, 188 nel gruppo dipiridamolo, e 202 tra i trattati con placebo.

Anche la misura di esito secondario, l'incidenza di TIA, è risultata ridotta nel trattamento con l'associazione tra i due principi attivi rispetto al trattamento con la sola aspirina o il solo dipiridamolo. La riduzione del rischio relativo vs placebo è risultata rispettivamente del 36%, 24%, e 20%.

Il trial ESPRIT è uno studio randomizzato controllato in aperto che ha valutato l'efficacia dei trattamenti con ASA da solo (dosaggio medio 75 mg) o in associazione a dipiridamolo (200 mg/bid) nella prevenzione secondaria di eventi vascolari dopo ictus ischemico di presunta origine arteriosa. Nel 83% dei casi il trattamento con dipiridamolo aveva una formulazione a rilascio modificato.

I 2763 pazienti arruolati avevano riportato, negli ultimi sei mesi, un evento di TIA o un ictus ischemico minore (grado ≤ 3 della scala Rankin modificata). L'esito primario valutato è stato l'incidenza di morte dovuta a cause vascolari, ictus non fatale, infarto non fatale o sanguinamenti maggiori. Durante un follow up di 3 anni e mezzo il 13% dei pazienti trattati con ASA-DP vs il 16% di quelli trattati con solo ASA (HR 0.8; IC 95% [0.66 - 0.98]) hanno riportato almeno un evento primario. La riduzione assoluta del rischio è del 1.0% all'anno e il Number Needed To Treat con la terapia ASA-DP è di 104.

Un'analisi post-hoc dello studio ESPS-2 che ha riesaminato i risultati dei trattamenti nei pazienti con vari fattori di rischio (età >65 anni, precedenti ictus ed ipertensione) ha evidenziato una maggiore efficacia della terapia d'associazione in questi sottogruppi.

I risultati di questi ed altri studi clinici sono stati oggetto di una metanalisi del 2008 che ha dimostrato che nei pazienti trattati con ASA-DP (n=3800) esiste un minor rischio d'incidenza di un evento composito costituito da morte vascolare, infarto miocardico non fatale ed ictus non fatale rispetto ai 3812 trattati con il solo ASA (HR 0.82, IC 95% [0.72 - 0.92]). La terapia d'associazione è risultata più efficace rispetto al solo ASA nel prevenire l'ictus ricorrente (HR 0.78, IC 95% [0.68 - 0.9]).

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

Il trial in doppio cieco PROFESS (Prevention for Effectively Avoiding Second Strokes), ha valutato l'efficacia di dipiridamolo/acido acetilsalicilico a rilascio prolungato vs clopidogrel nella prevenzione dell'ictus. I 20.332 pz arruolati sono stati randomizzati a ricevere ASA (25 mg) + dipiridamolo a rilascio prolungato (200 mg) (n=10.181) o clopidogrel 75mg/die (n=10.151). E' uno studio fattoriale 2x2, con un follow up medio di 2 anni e mezzo. La misurazione di esito primario si è ottenuta attraverso un'analisi di non inferiorità della valutazione della recidiva di stroke; come end-point secondario si sono valutati stroke, infarto miocardico e morte da cause vascolari. Nel gruppo ASA/dipiridamolo si sono verificati recidive di ictus per il 9% e nel gruppo del clopidogrel per l'8,8% (HR 1,01; 0,92-1,11).

L'associazione in studio è risultata non inferiore al clopidogrel anche nelle misure di esito secondario:

- le ricorrenze di ictus che si sono verificati nel 13,1% di ciascun gruppo (HR 0,99; [0,92-1,07]);
- il rischio di recidiva di stroke e di emorragia che si è dimostrata simile nei due gruppi (11,7% vs 11,4%; HR 1,03; [0,95-1,11]).

Nell'analisi dei risultati gli autori concludono che non vi sono evidenze che uno dei due regimi terapeutici sia superiore all'altro nella prevenzione secondaria degli eventi ischemici.

Nello studio randomizzato open label EARLY TRIAL 548 pazienti, con sintomi di ictus ischemico acuto, generante un deficit neurologico misurabile, sono stati randomizzati a ricevere l'associazione tra ASA+ dipiridamolo a rilascio prolungato entro le prime 24 ore (gruppo EARLY) dall'insorgenza dell'attacco o una terapia antiaggregante con ASA precoce in cui l'associazione con dipiridamolo veniva effettuata a partire dall'ottavo giorno (gruppo LATER). La terapia associativa è proseguita per 90 giorni. L'end point primario è stato la variazione del punteggio della scala RANKIN. Sono stati inoltre valutati gli eventi avversi vascolari (ictus non fatale, TIA, infarto miocardico non fatale e sanguinamenti maggiori) e la mortalità in un end point composito di efficacia e sicurezza. Relativamente all'end point primario i due regimi terapeutici non hanno sortito differenze significative di risultati (56% del gruppo EARLY vs 52% del gruppo LATER; 95%CI: 4,5-12,6; p=0,45). Anche nell'end point composito i due regimi terapeutici non hanno avuto differenze significative: infatti è stato raggiunto da 28 pazienti del gruppo EARLY e da 38 del gruppo LATE (HR 0,73; 95% CI: 0,44-1,19; P=0,2). Gli autori concludono che i due regimi terapeutici precoce e tardivo si dimostrano ugualmente sicuri ed efficaci nel prevenire disabilità.

Dati di sicurezza

Gli eventi avversi registrati nello studio ESPS-2 in più del 10% dei pz sono stati cefalee e problemi gastrointestinali (vomito, diarrea, nausea, dispepsia). L'interruzione anticipata del trattamento si è verificata in particolar modo nel gruppo in trattamento con dipiridamolo. I sanguinamenti sia lievi che di grado moderato/severo-fatale, sono stati più frequente nei pazienti che assumevano ASA: gli episodi di grado lieve sono stati registrati nel 8,2% dei pazienti trattati con solo ASA vs 8,7% del gruppo ASA/dipiridamolo vs il 4,7 % del gruppo solo dipiridamolo e il 4,5% del gruppo placebo (p>0,05).

Nello studio ESPRIT il 34% dei pz ha dovuto interrompere il trattamento a causa di eventi avversi (in prevalenza cefalea), la maggiore percentuale dei quali si è concentrata nel gruppo ASA/dipiridamolo (26%), mentre nel gruppo ASA sono stati riportati un numero maggiore di sanguinamenti.

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

Anche nello studio versus clopidogrel gli eventi emorragici del gruppo ASA/ dipiridamolo sono stati importanti (4,1% vs 3,65%) Il gruppo ASA/dipiridamolo ha registrato in misura maggiore eventi avversi (tra i quali in prevalenza cefalea) che hanno causato l'interruzione del trattamento (16.4% vs 10.6%).

5. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

L'associazione ASA-Dipiridamolo ha dimostrato i seguenti risultati:

- una maggiore riduzione del rischio di ictus rispetto al trattamento con solo ASA o con solo dipiridamolo.
- una maggiore riduzione del rischio di ictus/morte rispetto al trattamento con solo ASA o con solo dipiridamolo.
- nessuna differenza significativa fra i vari trattamenti relativamente all'incidenza di mortalità da ogni causa.

L'associazione ASA/DP è risultata NON inferiore al clopidogrel e l'introduzione precoce del dipiridamolo al regime terapeutico con solo ASA per la prevenzione del danno neurologico non mostra risultati migliori rispetto all'introduzione tardiva (dopo 7 giorni) del principio attivo.

La migliore compliance nei confronti di una formulazione di due principi attivi in un'unica compressa rispetto alla somministrazione di due compresse e il minor costo dell'aggrenox rispetto a cardioaspirin+persantin è a favore del trattamento in esame. E' da sottolineare che a livello territoriale la non concedibilità SSN del dipiridamolo (persantin è in fascia C) sia presumibilmente un elemento che scoraggia l'uso dell'associazione somministrata in due diverse compresse.

6. VALUTAZIONE DEI COSTI

Sulla base del prezzo al pubblico il costo giornaliero e mensile per l'ospedale della formulazione dei due principi attivi in associazione è inferiore rispetto al costo delle due specialità Cardioaspirina® e Persantin®. Da sottolineare che Persantin® cp non è concedibile da SSN perciò l'adozione in prontuario di aggrenox comporta un aumento dei costi della spesa farmaceutica territoriale. Il costo della terapia con il competitor clopidogrel, principio attivo ormai genericato, è inferiore.

Principio attivo	Dosaggio	Costo al pubblico* per un mese di trattamento	Costo al pubblico* al giorno
ASA 25mg - Dipiridamolo 200mg	2 cps al gg	€22,73	€ 0,7576 (vs 0.976 se i principi attivi sono separati)
<u>Costo della alternative</u>			
Clopidogrel	1 cpr al gg	€ 16,36 (28gg) Rimborso max	€ 0,5842
Dipiridamolo	300-400 mg al gg	€ 26,88 FASCIA C NON CONCEDIBILE	€ 0,896
Acido acetil-salicilico	100 mg al gg	€ 2,40	€ 0.08

*prezzi da bancadati Farmadati CFO giugno 2011.

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

7. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

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

Per le seguenti motivazioni:

La maggior parte degli studi clinici presentati confronta l'associazione ASA/dipiridamolo con i singoli principi attivi, il vero competitor è il clopidogrel, principio attivo ormai genericato, il cui costo giornaliero è inferiore.

L'associazione ASA/dipiridamolo è un farmaco di uso prevalentemente territoriale dove se prescritto determinerebbe un aggravio di spesa rispetto alla prescrizione dei singoli principi attivi.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Riassunto delle caratteristiche del prodotto;
2. Gregory W.A. *et al.*- Antithrombotic and Thrombolytic Therapy for Ischemic Stroke: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guideline (8th edition) Chest 2008; 133: 630 S – 669;
3. Diener H.C. *et al.* - J Neurol Sci 1996; 143:1-13
4. Halkes PHA *et al.* - Lancet 2006; 367:1665-73
5. Sacco R.L *et al.* - Arch. Neurol. 2005;62: 403-408
6. Halkes PHA *et al.* - J.Neurosurg.Psychiatry 2008
7. Sacco R.L. *et al.* - NEJM 2008; 359:1238-51
8. Sarasin F.P. *et al.* - Arch. Intern. Med. 2000; 160: 2773-2778
9. Shah H. *et al.* - Clinical Therapeutics 2000; 22 (3): 362-370
10. Dengler R. *et al.*- Lancet Neurol 2010; 9:159-166.