

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

### **RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI CANRENONE ATC9 C03DA03 (LUVION®)**

**Presentata da:** dr Carlo Lai – Direttore SC Cardiologia Ospedale SS Trinità - Cagliari

**In data** Maggio 2012

**Per le seguenti motivazioni:**

*"l'uso di canrenone porterebbe a un risparmio della spesa e a un numero inferiore di ospedalizzazioni"*

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

Lo scompenso cardiaco è una patologia caratterizzata da una serie di sintomi (dispnea, caviglie gonfie, affaticamento) e segni (es. elevata pressione giugulare, crepitii polmonari, spostamento del battito apicale) che derivano da un'anomalia della struttura o della funzionalità cardiaca.

Colpisce circa 1-2% della popolazione dei paesi industrializzati, con una prevalenza  $\geq 10\%$  nella popolazione di età  $>70$  anni. Sino a 20 anni fa il 60-70% dei pazienti moriva entro 5 anni dalla diagnosi; con l'introduzione delle terapie più recenti il tasso di ospedalizzazione si è ridotto del 30-50% e vi è stata una riduzione della mortalità.

E' una patologia con elevati costi legati soprattutto ai ricoveri ospedalieri: nel 2010 il DRG "insufficienza cardiaca e shock" è stata la seconda causa di ricovero ospedaliero in Italia.

La classificazione funzionale della New York Heart Association (NYHA), suddivide i pazienti affetti da scompenso cardiaco in quattro classi a seconda della severità dei sintomi e dell'attività fisica:

<b>Classe I</b>	Nessuna limitazione dell'attività fisica. Attività fisica normale non causa dispnea, affaticamento o palpitazioni
<b>Classe II</b>	Leggera limitazione dell'attività fisica. In buone condizioni a riposo, ma la normale attività fisica determina dispnea, affaticamento o palpitazioni.
<b>Classe III</b>	Marcata limitazione dell'attività fisica. In buone condizioni a riposo, ma una leggerissima attività fisica determina dispnea, affaticamento o palpitazioni.
<b>Classe IV</b>	Incapace di praticare qualsiasi attività senza disturbi fisici. I sintomi possono essere presenti anche a riposo. I disturbi aumentano in caso di qualsiasi attività fisica venga intrapresa.

#### **2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE**

Le recenti linee guida della European Society of Cardiology (ESC), nei pazienti in Classe NYHA I raccomandano il trattamento con i diuretici per la riduzione dei sintomi; in questi pazienti potrebbe essere utile anche il trattamento con ACE inibitori (ACE-I). Nei pazienti in classe NYHA II-IV, la terapia con ACE inibitori (o antagonista del recettore dell'angiotensina, ARB, se l'ACE inibitore non è tollerato), e beta bloccanti è la terapia di scelta, in aggiunta ai diuretici. Viene raccomandato l'uso di un antialdosteronico (spironolattone o eplerenone) nei pazienti in cui, nonostante il trattamento con betabloccanti e ACE-I la frazione di eiezione (EF) sia  $\leq 35\%$ . Nei pazienti di Classe IV l'uso dei betabloccanti viene raccomandato con cautela.

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

Viene inoltre raccomandato il trattamento con ivabradina nei pazienti in cui il battito cardiaco  $\geq 70$  b.p.m., e con digossina nei pazienti con fibrillazione atriale.

### **3. INDICAZIONI REGistrate E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE**

#### **Indicazioni**

Canrenone è indicato nell'iperaldosteronismo primario, stati edematosi da iperaldosteronismo secondario (scompenso cardiaco congestizio, cirrosi epatica in fase ascitica, sindrome nefrosica) ed ipertensione arteriosa essenziale laddove altre terapie non sono risultate sufficientemente efficaci o tollerate.

#### **Somministrazione**

Per via orale 50 mg/die

### **4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA**

Lo studio AREA IN-CHF è uno studio di Fase III, randomizzato in doppio cieco vs placebo, in cui sono stati arruolati 467 pazienti in Classe NYHA II con  $EF \leq 45\%$ . I pazienti sono stati randomizzati a ricevere, oltre alla terapia standard (ACE inibitore o ARB e betabloccanti), canrenone 25-50 mg/die o placebo. L'endpoint primario era il cambiamento a 12 mesi del volume diastolico finale del ventricolo sinistro (LVEDV), endpoints secondari erano le variazioni dell'EF, della Classe NYHA, la mortalità per cause cardiache e il tasso di ospedalizzazione.

Al termine dello studio erano disponibili dati della misura del LVEDV per 382 pazienti per l'analisi intention-to treat. La riduzione del volume diastolico finale era simile in entrambi i gruppi, mentre l'aumento dell'EF è stato maggiore nel gruppo canrenone ( $p 0,04$ ) rispetto al placebo. Vi è stata una differenza statisticamente significativa a favore del canrenone anche per quanto riguarda le morti (5,4% gruppo placebo e 2,8% gruppo canrenone,  $p 0,17$ ) e il numero di ospedalizzazioni (6% canrenone e 12,9% placebo,  $p 0,01$  per cause cardiache; 2,8% canrenone e 7,6% placebo,  $p 0,02$  ricoveri per peggioramento dello scompenso cardiaco).

Inoltre solo lo 0,9% del gruppo canrenone rispetto al 3,8% del gruppo placebo ( $p 0,06$ ) è peggiorato passando dalla Classe NYHA II alle classi III e IV.

In relazione alla sicurezza vi è stata una maggior incidenza di iperkaliemia ( $K > 5,5$  mEq/ml) nel 10,1% dei pazienti del braccio canrenone vs 3,5% del placebo ( $p < 0,01$ ). Anche l'incidenza di aumento di creatinina è stata maggiore nel gruppo canrenone (2,2%) rispetto al placebo (0,4%;  $p 0,01$ ). Non sono stati riportati casi di ginecomastia.

De Simone et al, hanno valutato l'effetto del canrenone sulla meccanica del ventricolo sinistro nei pazienti dello studio AREA IN-CHF affetti da sindrome metabolica ( $n=150$ ), di questi 73 erano nel braccio di trattamento e 77 nel braccio di controllo; dopo 12 mesi di terapia i pazienti con MetS del gruppo canrenone mostravano una riduzione della frequenza cardiaca rispetto al placebo ( $p < 0,05$ ), un

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

aumento dell'efficienza meccano-energetica del miocardio (MME) $p<0,05$ , una diminuzione delle dimensioni dell'atrio ( $p<0,05$ ) rispetto ai pazienti con MetS del gruppo placebo.

E' stato condotto anche uno studio su 60 pz affetti da ipertensione polmonare secondaria, i pazienti sono stati randomizzati a ricevere oltre alla terapia con ACE-I (ramipril) e diuretico (furosemide) , canrenone 100 mg o placebo.

Endpoint primario era la variazione della pressione polmonare, endpoints secondari erano la variazione del tempo di esercizio al treadmill test, della pressione arteriosa sistemica e la variazione dell'entità dell'insufficienza mitralica dopo 6 mesi di terapia.

La differenza nella variazione della pressione polmonare non è stata significativa tra i due gruppi a 3 mesi dall'inizio della terapia, mentre a 6 mesi ha raggiunto la significatività statistica ( $47.57 \pm 6.3$  vs  $49.10 \pm 4.7$ ,  $p < 0.05$ ).

La riduzione della pressione arteriosa sia sistolica che diastolica è stata maggiore nel gruppo canrenone sia a 3 mesi ( $115 \pm 15$  vs  $130 \pm 10$ ,  $p < 0.001$ ;  $83 \pm 4$  vs  $86 \pm 5$ ,  $p < 0.05$ ) che a 6 mesi ( $113 \pm 11$  vs  $128 \pm 10$ ,  $p < 0.001$ ;  $80 \pm 4$  vs  $85 \pm 4$ ,  $p < 0.001$ ).

Per quanto riguarda l'entità dell'insufficienza della valvola mitralica, dopo 3 mesi di trattamento la differenza fra i due gruppi è significativa a favore del gruppo canrenone con una  $p < 0.05$ . Dopo 6 mesi di trattamento non vi sono differenze statisticamente significative fra i due gruppi.

Uno studio condotto su 34 pazienti affetti da ipertensione essenziale mai trattati, aveva lo scopo di verificare se il canrenone potesse migliorare la funzionalità diastolica del ventricolo sinistro. Lo studio è stato diviso in due parti: nella prima fase tutti i pazienti sono stati trattati con un ACE-inibitore (enalapril 20mg/die o ramipril 5 mg/die) a cui sono stati aggiunti prima un calcio-antagonista (amlodipina o lercadipina) e un diuretico (idroclorotiazide) sino ad ottenere la diminuzione di pressione ( $\leq 140/90$  mmHg) ottimale. I pazienti dopo aver mantenuto stabile per 6 mesi la pressione arteriosa sono stati randomizzati a ricevere in aggiunta canrenone 50 mg/die o a continuare la precedente terapia per ulteriori 6 mesi. Alla fine dello studio vi è stata una differenza significativa a favore del canrenone per quanto riguarda la funzionalità diastolica del ventricolo sinistro.

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

Dagli studi effettuati risulta che l'aggiunta del canrenone alla terapia con ACE-, beta-bloccanti e diuretici, riduce la mortalità e il tasso di ospedalizzazioni, determinando miglioramenti anche della funzionalità cardiaca. Non vi sono però studi condotti vs farmaci della stessa classe (antialdosteronici).

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

Il canrenone è un metabolita dello spironolattone, antialdosteronico presente nel PTR Sardegna, la cui efficacia nel trattamento dello scompenso cardiaco è riconosciuta. In Prontuario è presente anche il sale potassico del canrenone. Non esistono studi di confronto tra canrenone e spironolattone.

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

Rispetto allo spironolattone il vantaggio è dato dal fatto che non deve essere metabolizzato a livello epatico per poter svolgere la sua azione e inoltre vi è una minor incidenza di effetti collaterali di tipo antiandrogenico (ginecomastia).

### 7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Farmaco	Costo/cf*	Dose/die	Costo/die
Canrenone (Luvion®) 40 cp 50 mg	€ 7,42	25-50 mg/die	€ 0,093-0,1855
Spironolattone (Aldactone®) 16 cpr 25 mg	€ 2,33	25-50 mg/die	€ 0,146- 0,291
Canreonato di potassio (Kanrenol®) 20 cp 25 mg	€ 4,40	25-50 mg/die	€ 0,22- € 0,44

\*Prezzi al pubblico – Farmadati ottobre 2012

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

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

### MOTIVAZIONI

Dall'esame della letteratura disponibile canrenone ha dimostrato di ridurre la mortalità e il tasso di ospedalizzazioni, determinando anche miglioramenti della funzionalità cardiaca. Rispetto a spironolattone ha il vantaggio di non essere metabolizzato a livello epatico e ha una migliore tollerabilità per la minore incidenza di effetti collaterali di tipo antiandrogenico (ginecomastia).

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

### 9. BIBLIOGRAFIA

1. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 - European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/ehs104 19 Maggio 2012;
2. Luvion RCP;
3. Anti-remodelling effect of canrenone in patients with mild chronic heart failure (AREA IN-CHF study): final results - European Journal of Heart Failure (2009) 11, 68–76 doi:10.1093/eurjhf/hfn015;
4. Effect of canrenone on left ventricular mechanics in patients with mild systolic heart failure and metabolic syndrome: The AREA-in-CHF study De Simone et al: Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases 2010; 1-9;
5. Ipertensione polmonare secondaria ad insufficienza mitralica: la riduzione dei valori pressori mediante canrenone è realmente possibile? - F. Zacà et al - Cardiology Science, Volume 2, numero 8; maggio-giugno 2004; 141-145;
6. Aldosterone Antagonist Improves Diastolic Function in Essential Hypertension - Grandi AM, Venco A et al: Hypertension 2002 Nov; 40 (5): 647-652;
7. Fonarow GC, Albert NM, Curtis AB, et al. Incremental reduction in risk of death associated with use of guideline-recommended therapies in patients with heart failure: a nested case-control analysis of IMPROVE HF. J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis 2012; DOI:10.1161/JAHA.111.000018.