

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

RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI TICAGRELOR B01AC24 (BRILIQUE®)

Presentata da Dr Pierfranco Terrosu – Direttore U.O.C. di Cardiologia dell' Ospedale SS Annunziata di Sassari

In data gennaio 2012

Per le seguenti motivazioni (sintesi)

Il ticagrelor è un antiaggregante piastrinico, indicato nella prevenzione di eventi aterotrombotici, in pazienti adulti con Sindrome Coronarica Acuta. I risultati ottenuti dallo studio clinico PLATO indicano che il farmaco, associato all'acido acetilsalicilico, riduce il rischio relativo di morte per cause vascolari, infarto del miocardio o ictus cerebrale, in misura maggiore rispetto all'attuale standard di riferimento, il clopidogrel associato all'acido acetilsalicilico".

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

Le patologie cardiovascolari rappresentano attualmente la principale causa di morte nei paesi industrializzati. Tra di esse le coronaropatie sono quelle caratterizzate da maggiore prevalenza ed associate ad alta mortalità e morbilità. Le manifestazioni cliniche includono: ischemia silente, angina *pectoris*, infarto del miocardio, arresto cardiaco e morte improvvisa. E' noto che le Sindromi Coronariche Acute (SCA) pur essendo caratterizzate da disparate manifestazioni cliniche, presentano un comune evento fisiopatologico che le determina. Infatti, è stato ampiamente dimostrato in letteratura che la rottura o l'erosione della placca aterosclerotica, accompagnata da differenti gradi di trombosi e di embolizzazione distale, determinano un'insufficiente perfusione del miocardio. Il principale sintomo che determina l' avvio dell' *iter* diagnostico e terapeutico è l' insorgenza improvvisa di dolore toracico, ma l' inquadramento dei pazienti si basa sul tracciato elettrocardiografico (ECG). I pazienti possono essere inquadrati in due principali categorie:

Pazienti con dolore toracico acuto persistente (> 20 minuti) e sopraslivellamento del tratto elettrocardiografico ST. Tale condizione viene chiamata Sindrome Coronarica Acuta (SCA) con elevazione del tratto elettrocardiografico ST e generalmente è determinata da una totale occlusione coronarica acuta. In questi pazienti si verificherà un infarto del miocardio con elevazione del tratto ST (STEMI). La strategia terapeutica è quella di attuare una completa e rapida riperfusione attraverso un'angioplastica primaria o la terapia fibrinolitica.

Pazienti con dolore toracico acuto e senza sopraslivellamento persistente del tratto elettrocardiografico ST. Tali pazienti possono, presentare o un sottolslivellamento del tratto ST, o non presentare anomalie del tracciato elettrocardiografico. La strategia d' intervento è quella di alleviare l'ischemia e i sintomi, monitorando i pazienti con diversi ECG e con la valutazione della concentrazione dei *markers* di necrosi del miocardio, le troponine. La diagnosi di SCA senza elevazione del tratto ST, si basa sulla determinazione della concentrazione delle troponine cardiache, e il quadro sarà di infarto del miocardio senza elevazione del tratto ST (NSTEMI) se si verifica un aumento nella concentrazione delle troponine, oppure di angina instabile nel caso in cui la concentrazione delle troponine sia entro i limiti di riferimento.

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

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

Quando viene posta una diagnosi di SCA, l'attivazione piastrinica e la conseguente aggregazione gioca un ruolo determinante nella propagazione della trombosi arteriosa. La terapia antiaggregante piastrinica dovrebbe essere iniziata tempestivamente, al fine di ridurre sia il rischio di complicanza ischemica acuta, che di eventi aterotrombotici ricorrenti. Le linee guida raccomandano l'uso di farmaci che sinergicamente agiscano su diverse vie mediante le quali si innesca l'aggregazione piastrinica, al fine di ottenere una maggiore efficacia del trattamento e prevenire la trombosi coronarica.

L'aggregazione piastrinica può essere inibita da tre classi di farmaci, con distinti meccanismi d'azione. **L'acido acetilsalicilico**, mediante l'inibizione dell'enzima ciclossigenasi-1, blocca la cascata dell'acido arachidonico e quindi la formazione di trombossano A₂, che determina il blocco funzionale dell'aggregazione piastrinica. Il legame dell'adenosina difosfato (ADP), al recettore P2Y₁₂ delle piastrine, rappresenta un elemento chiave nell'attivazione e la successiva aggregazione piastrinica, tale interazione amplifica la risposta piastrinica iniziale al danno vascolare. Gli antagonisti del recettore P2Y₁₂ rappresentano la principale opzione terapeutica per la prevenzione del rischio trombotico in caso di SCA. I profarmaci **clopidogrel** e **prasugrel**, appartenenti alla classe delle tienopiridine, sono biotrasformati dagli enzimi microsomiali epatici in molecole che legano irreversibilmente e per tutta la vita della piastrina (5-7 giorni) il recettore P2Y₁₂. Un'ultima classe di farmaci è rappresentata dagli antagonisti del recettore GPIIb/IIIa (**abciximab**, **eptifibatide** e **tirofiban**) che hanno come target la via finale comune del processo di aggregazione piastrinica.

Le linee guida dell'anno 2010, sulla rivascolarizzazione del miocardio della *European Society of Cardiology* raccomandano l'uso di antiaggreganti piastrinici secondo il seguente schema:

PAZIENTI ELEGGIBILI A INTERVENTO CORONARICO PERCUTANEO			
Farmaco	Classe di raccomandazione	Livello di evidenza	Referenze
ASA	I	B	Silber s et al Eur Heart J 2005
Clopidogrel	I	A	Silber s et al Eur Heart J 2005
Clopidogrel- pretrattamento con dose da carico di 300 mg 6 h prima dell' intervento (in alternativa dose da 600 mg 2 ore prima dell' intervento)	I	C	-

PAZIENTI CON NSTEMI			
Farmaco	Classe di raccomandazione	Livello di evidenza	Referenze
ASA	I	C	-
Clopidogrel 600 mg dose da carico il più presto	I	C	-

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

possibile			
Clopidogrel	I	B	Silber et al, Eur Heart J 2005
Prasugrel	Ila	B	Wiviott et al, N Eng J Med 2007 Wiviott et al, Circulation 2008
Ticagrelor	I	B	Wallentin et al, N Eng J Med 2009

PAZIENTI CON STEMI			
Farmaco	Classe di raccomandazione	Livello di evidenza	Referenze
ASA	I	B	Silber s et al Eur Heart J 2005 Van De Werf et al, Eur Heart J 2008
Clopidogrel 600 mg dose da carico il più presto possibile	I	C	-
Prasugrel	I	B	Wiviott et al, N Eng J Med 2007 Montalescot et al, Lancet 2009
Ticagrelor	I	B	Wallentin et al, N Eng J Med 2009 Cannon et al, Lancet 2010

Le linee guida dell' anno 2011, sul *management* dei pazienti con NSTEMI, della *European Society of Cardiology*, raccomandano l' uso di antiaggreganti piastrinici secondo il seguente schema:

RACCOMANDAZIONE			
Farmaco	Classe di raccomandazione	Livello di evidenza	Referenze
ASA quotidianamente a tutti i pazienti senza controindicazioni (carico 150-300 mg, mantenimento 75-100 mg <i>die</i>)	I	A	Baigent et al, Lancet 2009 Metha et al, Lancet 2010
Un inibitore del recettore P2Y ₁₂ dovrebbe essere aggiunto il più presto possibile all'ASA e mantenuto per 12 mesi a meno che non vi siano controindicazioni	I	A	Yusuf et al, N Engl J Med 2001 Wiviott et al N Engl J Med 2007 Wallentin et al, N Engl J Med 2009
Ticagrelor (carico 180 mg, mantenimento 90 mg due volte al giorno) è raccomandato in tutti i pazienti con rischio di eventi ischemici da alto a moderato (troponine elevate), a prescindere dalla strategia di trattamento iniziale, includendo quelli pretrattati col clopidogrel	I	B	Wallentin et al, N Engl J Med 2009
Prasugrel (carico 60 m, mantenimento 10 mg <i>die</i>) è raccomandato per i pazienti che non hanno mai assunto inibitori del recettore P2Y ₁₂ (diabetici) con anatomia coronarica nota, ad eccezione di quelli con	I	B	Wiviott et al N Engl J Med 2007

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

elevato rischio di sanguinamento.			
Clopidogrel (carico 300 mg, mantenimento 75 mg <i>die</i>) è raccomandato in quei pazienti che non possono assumere ticagrelor o prasugrel	I	A	Yusuf et al, N Engl J Med 2001 Metha et al, Lancet 2001 Steinhubl et al, JAMA 2002

3. INDICAZIONI REGistrate E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Indicazioni

Ticagrelor in co-somministrazione con acido acetilsalicilico (ASA), è indicato per la prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti adulti con SCA (angina instabile, NSTEMI e STEMI), compresi i pazienti trattati farmacologicamente e quelli sottoposti a intervento coronarico percutaneo (PCI) o a impianto di *by-pass* aorto-coronarico.

Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con ticagrelor deve essere iniziato con una singola dose da carico di 180 mg (due compresse da 90 mg) e proseguito successivamente con 90 mg due volte al giorno, per 12 mesi. I pazienti in trattamento con ticagrelor devono assumere quotidianamente ASA, alla dose di mantenimento compresa tra 75 e 150 mg.

Se necessario, i pazienti trattati con clopidogrel possono passare direttamente a ticagrelor, mentre il passaggio da prasugrel a ticagrelor non è stato studiato.

Interazioni

La metabolizzazione del ticagrelor avviene ad opera del citocromo CYP3A4 e in misura minore del CYP3A5, pertanto la concomitante somministrazione di farmaci inibitori o induttori di tali enzimi è da evitare.

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

Gli studi registrativi per il ticagrelor sono tre. Gli studi di fase II DISPERSE e DISPERSE-2, hanno valutato rispettivamente, l'individuazione del dosaggio ottimale, e la sicurezza rispetto al clopidogrel. Lo studio PLATO (*PLATelet inhibition and patient Outcomes*) ha valutato l'efficacia e la sicurezza del ticagrelor rispetto al clopidogrel, nella prevenzione di eventi cardiovascolari maggiori, in pazienti con SCA con o senza elevazione del tratto ST. Il PLATO è un ampio studio clinico di fase III, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e a gruppi paralleli. Lo studio ha incluso 18.624 pazienti con ASA con o senza elevazione del tratto ST, ospedalizzati, con sintomi presenti nelle 24 ore precedenti al ricovero. I criteri di inclusione sono stati i seguenti:

i **pazienti con SCA NSTEMI** devono soddisfare almeno due delle seguenti condizioni:

1. Alterazione del tratto ST nel tracciato elettrocardiografico;
2. Elevazione dei valori dei marcatori di necrosi del miocardio;
3. Almeno uno dei seguenti fattori di rischio:
 - età maggiore o uguale a 60 anni;
 - pregresso infarto del miocardio, o rivascolarizzazione coronarica;
 - malattia coronarica con stenosi maggiore del 50%;
 - pregresso ictus ischemico;

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

- attacco ischemico transitorio;
- stenosi carotidea maggiore del 50% o rivascolarizzazione cerebrale;
- diabete mellito;

insufficienza renale cronica definita con *clearance* della creatinina inferiore a 60 ml/min/1,73 m².

- arteropatia periferica,

i pazienti SCA STEMI entrambe le seguenti condizioni

1. Persistente elevazione del tratto ST di almeno 0,1 mV in almeno due derivazioni contigue oppure blocco di branca sinistra recente;
2. Intenzione di trattare il paziente con angioplastica primaria

I criteri di esclusione erano i seguenti::

- Controindicazioni al clopidogrel;
- Terapia fibrinolitica nelle 24 ore precedenti la randomizzazione;
- Necessità di terapia anticoagulante orale;
- Aumentato rischio di bradicardia;
- Concomitante terapia con forti inibitori e induttori del citocromo P-450 3A4.

I pazienti sono stati suddivisi in due bracci di trattamento e randomizzati a ticagrelor, dose da carico 180 mg, seguita da 90 mg *bis in die* e a clopidogrel, dose da carico 300-600 mg, seguita da 75 mg *die*, per 12 mesi. In entrambe i gruppi di trattamento i pazienti sono stati trattati con ASA ad una dose compresa tra i 75 mg a 100 mg *die*. Le caratteristiche dei pazienti, in termini di età, sesso, caratteristiche fisiche, fattori di rischio cardiovascolare e anamnesi medica, erano omogenee nei due bracci di trattamento.

L'endpoint primario composito (Infarto del miocardio, Morte per cause cardiovascolari e Ictus) è stato raggiunto nel 9,8% dei pazienti appartenenti al braccio trattato con ticagrelor, *versus* l'11,7% del braccio trattato con clopidogrel, con $p < 0,001$ e hazard ratio (HR): 0,84 con Intervallo di confidenza (IC) 95%:0,77-0,92;, in particolare:

- Infarto del miocardio: ticagrelor 5,8% vs clopidogrel 6,9% ($p=0,005$)
- Morte per cause cardiovascolari: ticagrelor 4% vs clopidogrel 5,1% ($p=0,001$)
- Ictus: non era significativamente diverso nei due gruppi (1,5% vs 1,3% $p=0,22$)

Negli endpoint secondari si è verificata una riduzione significativa dell' infarto del miocardio, della mortalità per cause vascolari e della mortalità per altre cause.

La differenza nell'efficacia tra i due bracci si è manifestata a partire dal trentesimo giorno di trattamento, ed è persistita per tutta la prosecuzione dello studio.

In conclusione, dai risultati ottenuti si evince che dopo 12 mesi di trattamento con ticagrelor rispetto a clopidogrel, si verifica una riduzione del rischio assoluto dell'1,9% ($11,7\% - 9,8\% = 1,9\%$) e del rischio relativo del 16% ($9,8\% / 11,7\% = 0,84$; $[1-0,84] \times 100 = 16\%$) delle morti per cause cardiovascolari, infarto miocardio o ictus (endpoint composito primario), con numero di pazienti che è necessario trattare per prevenire un decesso per cause cardiovascolari, infarto miocardio o ictus pari a 53 ($11,7 - 9,8 = 1,9$; $100/1,9 = 53$).

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

Sicurezza

Per quanto concerne gli obiettivi di sicurezza, l'effetto collaterale principale, come per gli antiaggreganti delle altre classi, è rappresentato dal rischio di sanguinamento. L' endpoint primario di sicurezza, valutando i sanguinamenti maggiori, non è significativamente diverso tra i due gruppi (11,6% ticagrelor vs 11,2% clopidogrel $p=0,43$), tuttavia il sanguinamento non correlato a impianto di *by pass* aortocoronario è stato più frequente con ticagrelor (4,5% vs 3,8%, $p=0,03$). Inoltre, nel braccio trattato con ticagrelor, si sono verificati un numero maggiore di sanguinamenti intracranici (0,3% vs 0,2%) rispetto al clopidogrel. In conclusione, l'*endpoint* primario di sicurezza, non è significativamente diverso tra i due bracci (11,6% ticagrelor vs 11,2% clopidogrel $p=0,43$).

Da sottolineare che dopo 12 mesi, nel braccio trattato con ticagrelor si è verificato un aumento significativo:

- della frequenza di dispnea (13,8% vs 7,8% $p<0,001$),
- della concentrazione sierica di creatinina ($11\pm22\%$ vs $9\pm22\%$ $p<0,001$),
- dei valori di acido urico ($15\pm52\%$ vs $7\pm31\%$ $p<0,001$),

e delle pause ventricolari durante la prima settimana di trattamento (5,8% vs 3,6% $p=0,01$).

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSIE INDICAZIONI

Il clopidogrel appartiene alla classe delle tienopiridine di seconda generazione e rappresenta attualmente il farmaco più utilizzato in pazienti con coronaropatia. Tale molecola tuttavia presenta alcuni limiti: è un pro-farmaco che richiede due fasi di ossidazione, dipendenti da specifici isoenzimi microsomiali epatici del citocromo P-450, per generare il metabolita con attività farmacologica. L'elevata variabilità inter-individuale di risposta farmacologica al clopidogrel, che si manifesta in una percentuale significativa (circa il 30%) di pazienti iporesponsivi o resistenti, si verifica a causa di polimorfismi genetici, o di interazioni con comuni farmaci associati, ad esempio gli inibitori della pompa protonica. Inoltre, essendo un inibitore irreversibile del recettore piastrinico P2Y₁₂, il ripristino della funzione piastrinica si raggiunge solo dopo circa 6 giorni dalla sospensione del farmaco, ciò potrebbe comportare un rischio emorragico per i pazienti che devono essere urgentemente sottoposti ad intervento di *bypass* aortocoronario.

Il Prasugrel appartiene alla classe delle tienopiridine di terza generazione, anch' esso è un pro-farmaco, ma la sua conversione a metabolita attivo è meno dipendente dagli enzimi microsomiali epatici. Esso è caratterizzato da un inizio d'azione più rapido e una più uniforme inibizione piastrinica, rispetto al clopidogrel. Tali caratteristiche ne spiegano sia la maggiore efficacia antitrombotica in pazienti con SCA e sottoposti ad angioplastica coronarica, ma anche la minore sicurezza poichè al suo impiego è associata una maggiore incidenza di emorragie a causa del lento recupero della funzione piastrinica, determinata dall'inibizione irreversibile al recettore P2Y₁₂.

Il ticagrelor è un antagonista reversibile del recettore piastrinico P2Y₁₂, appartiene alla classe delle ciclopentil-triazolo-pirimidine. Esso non richiede fasi di biotrasformazione ed è assorbito velocemente, mostrando una rapida insorgenza dell'attività antiplastrinica ed un grado di inibizione dell'aggregazione piastrinica maggiore e più stabile rispetto al clopidogrel. Inoltre, esso ha una breve emivita, caratteristica che permette una rapida reversibilità dell' effetto antiaggregante, in caso si renda necessario un'intervento chirurgico. Tuttavia rispetto al

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

clopidogrel è associato ad una maggiore incidenza di eventi emorragici, dispnea, alterazioni del tracciato elettrocardiografico, incremento dei valori di acido urico e creatinina.

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

L'inibizione reversibile dell'aggregazione piastrinica, permette all'effetto farmacologico del ticagrelor di esaurirsi più velocemente rispetto al clopidogrel, ciò rappresenta un notevole vantaggio, in particolare per quei pazienti che devono essere sottoposti ad interventi di by-pass aorto-coronarico. Nello studio PLATO infatti, interventi di questo tipo sono stati effettuati solo dopo 24-72 ore dalla sospensione del ticagrelor, *versus* i 5 giorni per il clopidogrel e 7 giorni per il prasugrel.

Il ticagrelor presenta il vantaggio di non necessitare di fasi di attivazione metabolica per esplicare la propria azione, diversamente da ciò che avviene per le tienopiridine, ciò si traduce da un lato nella più rapida insorgenza dell'attività antiaggregante, dall' altro nel superamento della non responsività alla terapia, che si verifica in circa il 25% dei pazienti in trattamento con clopidogrel.

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

PRINCIPIO ATTIVO/specialità	CLASSIFICAZION E SSN	DOSAGGIO RACCOMANDATO	COSTO PAZIENTE/ANNO PREZZO AL PUBBLICO (IVA INCLUSA)*
TICAGRELOR/Brilique®	A (PT/PHT)	90 mg / 2 volte die	€ 1313,55
CLOPIDOGREL/Plavix®	A (PHT)	75 mg / die	€ 238,55
CLOPIDOGREL/ Equivalente	A (PHT)	75 mg / die	€ 208
PRASUGREL/ Efient®	A (PT/PHT)	10 mg / die	€ 937,95

*fonte CFO

Nel Regno Unito il National Institute for Health and Clinical Excellence, ha calcolato un profilo farmaco-economico favorevole per il ticagrelor nella comparazione col clopidogrel.

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

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

Esclusivamente nei pazienti con con sindrome coronarica acuta senza sopralivellamento di ST che presentano almeno due dei criteri di inclusione dello studio PLATO:

- 1. modificazioni del tratto ST indicative di ischemia miocardica;*
- 2. positività dei marcatori di necrosi miocardica*
- 3. almeno uno dei seguenti fattori di rischio:*
 - età maggiore o uguale a 60 anni;*

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

- *pregresso infarto miocardico o bypass aorto-coronarico,*
- *stenosi coronariche maggiore del 50%; 50% in almeno due vasi*
- *pregresso ictus ischemico o TIA o stenosi carotidea $\geq 50\%$ o rivascolarizzazione cerebrale,*
- *diabete mellito,*
- *arteriopatia periferica, insufficienza renale cronica con clearance della creatinina <60 ml/m' per 1.73 m^2 di superficie corporea*

E nei pazienti con una sindrome coronarica acuta con ST sopra livellato con

- 1. ST persistentemente sopralivellato di almeno 0.1 mV in almeno due derivazioni contigue;*
- 2. intenzione di eseguire una rivascolarizzazione percutanea primaria*

MOTIVAZIONI

Ticagrelor può essere utilizzato anche nei pazienti in cui non è nota la situazione coronarica, inoltre i tempi di trattamento sono ridotti e presenta vantaggi clinici moderatamente superiori al plasugrel.

9. BIBLIOGRAFIA

1. European Society of Cardiology, "Guidelines on myocardial revascularization", Wijns et al European Heart Journal, 2010
2. European Society of Cardiology, "ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation". Hamm et al European Heart Journal, 2011.
3. Brilique® - Scheda tecnica del prodotto.
4. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. Wallentin L et al, N Engl J Med, 2009.
5. "Ticagrelor- better than Clopidogrel?" The Medical Letter on drugs and therapeutics, 2011.
6. "New P2Y₁₂ Inhibitors". Cattaneo M Circulation, 2010.
7. Ticagrelor-is there need for a new player in the anti-platelet therapy field? Schomig A, N Engl J Med 2009.
8. Ticagrelor for the treatment of acute coronary syndrome. www.nice.org.uk/ta236. 2011.