

**RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI RANOLAZINA
(RANEXA[®], LATIXA[®])**

Richiesta da: Dott. Carlo Lai - P.O. SS Trinità ASL n°8- CAGLIA RI

In data: novembre 2010

Per le seguenti motivazioni (sintesi):

"Controllo dei sintomi anginosi in pazienti con angina cronica stabile, rivascolarizzati e non, che non siano adeguatamente controllati o che non risultino intolleranti alle terapie standard".

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

Con il termine angina pectoris si è soliti definire quei casi in cui questa sindrome è causata da ischemia miocardica, ovvero dalla discrepanza fra l'apporto e il consumo di ossigeno a livello miocardico, sebbene sintomi sostanzialmente simili possono essere provocati da disturbi all'esofago, ai polmoni o alla parete toracica. Per quanto l'ischemia miocardica sia più comunemente secondaria ad aterosclerosi coronarica, il suo riscontro può anche essere dovuto alla presenza di cardiomiopatia dilatativa o ipertrofica, stenosi aortica o altre rare condizioni cliniche in assenza di aterosclerosi ostruttiva.

L'angina stabile è una sindrome clinica tipicamente caratterizzata da dolore al torace, alla mascella, alle spalle, alla schiena o alle braccia, che insorge generalmente in seguito a sforzo fisico o stress emotivo e cessa con il riposo o l'assunzione di nitroderivati. Meno tipica è la localizzazione del dolore nella zona epigastrica.

La prevalenza dell'angina aumenta drasticamente in entrambi i sessi con l'avanzare dell'età, da 0.1-1% nelle donne di età 45-54 anni a 10-15% in quelle di età 65- 74 anni e da 2-5% negli uomini di età 45-54 anni a 10-20% in quelli di età 65-74 anni. Pertanto, si calcola che nella maggior parte dei paesi europei 20 000-40 000 soggetti per milione di abitanti siano affetti da angina.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

Linee guida di trattamento esistenti

Gli obiettivi del trattamento farmacologico dell'angina pectoris stabile sono il miglioramento della qualità della vita, attraverso una riduzione della severità e/o della frequenza dei sintomi, e il miglioramento della prognosi dei pazienti.

La scelta del trattamento è stabilita in relazione al tipo di angina diagnosticato e dall'eventuale compresenza di altre malattie.

Importanza primaria, oltre che profilattica, è data dall'immediata cessazione di comportamenti a rischio coronarico (fumare, nutrirsi smodatamente fino al sovrappeso) oltre che al controllo della pressione arteriosa, del colesterolo e dello stress. Importante è anche il controllo di situazioni predisponenti quali vizi valvolari, aritmie, malattia diabetica e patologia tiroidea.

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

La terapia medica dell'angina pectoris si avvale di numerosi farmaci operanti a livello sintomatico, emodinamico o ritmico, da assumere in via continuativa o preventiva o al momento della crisi: i nitroderivati assunti per via sublinguale sono il trattamento generalmente usato per alleviare il dolore; betabloccanti e calcioantagonisti sono usati per un trattamento continuativo.

Nei casi di angina stabile può essere indicata l'assunzione di nitroderivati prima di sottoporsi a sforzi o altri comportamenti che potrebbero scatenare la crisi anginosa.

Anche l'acido acetilsalicilico trova impiego nella terapia di questa patologia in particolare nell'angina instabile e generalmente nei casi in cui ci sia un maggior rischio d'infarto.

L'associazione con farmaci ipocolesterolemizzanti può essere indicato nell'angina stabile.

Il trattamento chirurgico, quando necessario, è orientato all'angioplastica coronarica, in particolare con l'impianto di stent, e al bypass aorto-coronarico.

3. INDICAZIONI REGistrate E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Indicazioni registrate: Terapia aggiuntiva nel trattamento sintomatico dei pazienti con angina pectoris stabile non adeguatamente controllati con le terapie antianginose di prima linea come beta-bloccanti e/o calcio antagonisti, o che non le tollerano.

Ranexa è una nuova formulazione orale a rilascio prolungato contenente ranolazina, un farmaco antianginoso "add on" registrato tramite procedura centralizzata europea. Disponibile negli USA dal 2006, la ranolazina ha un meccanismo d'azione in gran parte sconosciuto, ma è probabile che alcuni degli effetti antianginosi derivino dalla inibizione della corrente tardiva di ingresso del sodio nelle cellule cardiache. Si ritiene che questo porti ad una diminuzione delle concentrazioni intracellulari di calcio e riduca gli squilibri ionici e le anomalie di ripolarizzazione durante l'ischemia, migliorando la funzione del ventricolo sinistro.

L'effetto antianginoso viene raggiunto senza variazioni clinicamente significative della frequenza cardiaca o della pressione arteriosa.

Il dosaggio registrato è di 375 mg due volte al giorno. Dopo 2-4 settimane la dose deve essere aumentata a 500 mg due volte al giorno e, in base alla risposta del paziente, aumentata ulteriormente fino alla dose massima consigliata di 750 mg due volte al giorno.

Dopo somministrazione orale, le concentrazioni di picco si osservano a distanza di 2-6 ore. Lo stato stazionario si raggiunge in genere entro 3 giorni con la doppia somministrazione giornaliera.

La ranolazina viene in larga parte metabolizzata, principalmente dal CYP3A4 e in parte dal CYP2D6, ed eliminata con le urine e le feci. Il meccanismo di eliminazione è saturabile, con un aumento della esposizione al farmaco proporzionale all'aumentare della dose. L'emivita è di circa 7 ore.

Ranexa è in classe A (PHT), in continuità terapeutica Ospedale-Territorio. Necessari diagnosi e Piano Terapeutico.

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

Tre studi randomizzati, controllati, in doppio cieco, hanno valutato l'efficacia della ranolazina a rilascio prolungato nel trattamento dell'angina cronica stabile; uno ha valutato il farmaco in pazienti con sindrome coronarica acuta (indicazione non registrata).

Il primo, di definizione della dose, denominato MARISA (Monotherapy Assessment of Ranolazine In Stable Angina), ha coinvolto 191 pazienti che avevano sospeso la loro terapia antianginosa all'inizio dello studio (ad esclusione della nitroglicerina sublinguale in caso di necessità). I pazienti sono stati trattati con ranolazina (500 mg, 1.000 mg, 1.500 mg) o placebo due volte al giorno per una settimana ciascuno, in crossover. Rispetto a quanto osservato con placebo, la durata media dell'esercizio fisico (endpoint primario), misurata dopo 12 ore dalla somministrazione (al momento delle concentrazioni più basse del farmaco), è aumentata in misura proporzionale alla dose: 24 secondi con 500 mg, 34 secondi con 1.000 mg e 46 secondi con 1.500 mg. Anche nel tempo di comparsa dell'angina e del sottoslivellamento di 1 mm del tratto ST (le misure di esito secondarie), la ranolazina ha mostrato miglioramenti statisticamente significativi rispetto al placebo. Nei pazienti trattati con 1.500 mg, l'incidenza di effetti indesiderati e di drop out correlati è risultata molto elevata [vertigini (12,3% vs. 1% con placebo), nausea (8,6% vs. 0%), astenia (6,4% vs. 2,5%) con 3 casi di sincope] e ha indotto la ditta ad abbandonare il dosaggio di 1.500 mg nelle successive sperimentazioni.

CARISA (Combination Assessment of Ranolazine In Stable Angina) è stato il principale studio registrativo. I pazienti con angina cronica stabile da almeno 3 mesi (n= 823) sono stati randomizzati a ranolazina (750 mg e 1.000 mg) o a placebo 2 volte al giorno in aggiunta ai farmaci antianginosi che stavano già assumendo: atenololo, amlodipina o diltiazem. Dopo 12 settimane, ad entrambi i dosaggi, la ranolazina ha migliorato significativamente l'end point principale: la durata dell'esercizio fisico, da circa 7 minuti al momento dell'arruolamento, è aumentata di 24 secondi rispetto al placebo; la ranolazina ha ridotto anche il numero di attacchi di angina (-1 per settimana) e il consumo di nitroglicerina al bisogno rispetto al placebo. Di fronte alle perplessità del CHMP dell'EMA che non ha giudicato ottimale il trattamento di base e ha sollevato dei dubbi sulla entità della differenza rilevata rispetto al placebo, la ditta produttrice ha condotto un'analisi "post hoc" su 249 pazienti (compresi 79 trattati con placebo, 88 con ranolazina 750 mg per 2/die) considerati in terapia di base con le dosi massime tollerate. Rispetto a quanto osservato nell'intera popolazione, la durata dell'esercizio fisico è risultata solo leggermente più lunga.

Lo studio ERICA (Efficacy of Ranolazine In Chronic Angina) ha confrontato la ranolazina (1.000 mg 2 volte al giorno) col placebo in 565 pazienti con sintomi persistenti (3 attacchi di angina per settimana nel corso dei 3 mesi precedenti) nonostante il trattamento con amlodipina alla dose massima indicata (10 mg/die). Il 46% assumeva anche nitrati ad azione prolungata. Durante la fase in doppio cieco della durata di 6 settimane, i pazienti trattati con ranolazina hanno avuto un minor numero di episodi di angina (endpoint principale) rispetto al placebo: 2,9 per settimana contro 3,3 (da una media di 5,6 all'inizio dello studio). La differenza è risultata statisticamente significativa, ma modesta, corrispondente a meno di 2 attacchi per mese. Nel gruppo ranolazina si è ridotto anche il numero medio di compresse di nitroglicerina consumate in una settimana (2 vs. 2,7 con placebo).

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

Lo studio MERLIN-TIMI-36 (Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischaemia in Non-ST-elevation acute coronary syndromes), randomizzato, controllato verso placebo, in doppio cieco, è stato impostato per valutare l'efficacia della ranolazina (in aggiunta alla terapia standard) nel trattamento a lungo termine di pazienti con sindrome coronarica acuta senza innalzamento del tratto ST. Entro 48 ore dall'insorgenza dei sintomi, i pazienti (n=6.560) sono stati randomizzati a placebo (n = 3.281), o a ranolazina (n = 3.279) per via endovenosa sino ad un massimo di 96 ore dopodiché sono passati alla formulazione orale (1.000 mg 2 volte al giorno per la ranolazina). Dopo 12 mesi, nell'endpoint composito, costituito da morte cardiovascolare, infarto miocardico o ischemia ricorrente, non sono emerse differenze significative tra i due gruppi, con il 21,8 per cento dei pazienti nel gruppo ranolazina, contro 23,5 per cento dei pazienti nel gruppo placebo; nei pazienti trattati con ranolazina è risultata più bassa soltanto l'incidenza di ischemia ricorrente.

L'endpoint secondario (morte cardiovascolare, attacco cardiaco o grave recidiva di ischemia) si è verificata nel 18,7 per cento dei pazienti nel gruppo Ranolazina rispetto al 19,2 per cento dei pazienti nel gruppo placebo. Il fallimento della terapia (compresa la morte cardiovascolare, attacco cardiaco, ischemia ricorrente, ospedalizzazione per insufficienza cardiaca o peggioramento della stessa) si sono verificati con frequenza simile nei due gruppi.

Circa la metà della popolazione aveva una storia pregressa di angina. L'analisi di questo sottogruppo (non menzionato quale parte integrante del disegno dello studio) indica che la ranolazina ha ridotto sia il ricorso a farmaci antianginosi che la frequenza degli attacchi di angina e ha migliorato la durata dell'esercizio fisico. Poiché i dati di sicurezza a lungo termine presentati dalla ditta erano stati originariamente giudicati insufficienti dall'agenzia europea, lo studio è servito soprattutto a completare il profilo di tollerabilità della ranolazina.

Effetti indesiderati e tollerabilità

Negli studi clinici controllati, gli eventi avversi più comuni aventi una incidenza compresa tra l'1% e il 10%, sono stati stitichezza, nausea, vomito, capogiri, cefalea e astenia. La sincope è risultata poco frequente (0,1%-1%), ma potenzialmente grave; nella maggior parte dei casi ha avuto una eziologia vasovagale od ortostatica e non è stata associata ad aritmie ventricolari. Nello studio ROLE (Ranolazine Open Label Experience), che ha arruolato 746 pazienti provenienti dagli studi MARISA (n=143) e CARISA (n=603) in una fase in aperto, i due effetti indesiderati più frequentemente riportati nel periodo di osservazione di 2,8 anni sono stati capogiri (12%) e stitichezza (10%). L'incidenza degli eventi avversi è risultata più elevata negli anziani e nei pazienti sottopeso (60 kg) o con comorbidità. Nel monitoraggio post-marketing vi sono segnalazioni di insufficienza renale acuta (comprese quelle in pazienti con preesistente compromissione della funzionalità renale o in trattamento con farmaci interagenti) e un caso di dispnea in corso di esercizio fisico. Nello studio MERLIN-TIMI 36, non sono state rilevate differenze tra ranolazina e placebo nella mortalità per qualsiasi causa e nella morte cardiaca improvvisa. La ranolazina presenta un profilo farmacocinetico complesso. Viene largamente metabolizzata a numerosi metaboliti, uno dei quali probabilmente attivo e ha un meccanismo di eliminazione saturabile per cui ad ogni aumento della dose corrisponde un aumento più che proporzionale delle concentrazioni plasmatiche. Secondo il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP), nell'intervallo di concentrazione plasmatica

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

corrispondente a 500 -1.000 mg per 2/die, la ranolazina causa un incremento di 2-7 msec del tratto QT. Nello studio ROLE, l'aumento medio del tratto QT è stato di 2,4 msec, ma in 16 pazienti il tracciato ECG ha indicato un incremento superiore a 500 msec; non vi sono stati casi di torsioni di punta. Nello studio condotto nei pazienti con sindrome coronarica acuta, l'incidenza di prolungamento del tratto QT è stata più frequente con ranolazina che con placebo (0,9% vs. 0,3%), senza che questo si sia tradotto in aumento delle aritmie ventricolari gravi. L'RCP raccomanda però cautela nel trattamento di pazienti con un'anamnesi personale o familiare positiva per la sindrome del QT lungo congenita, dei pazienti con prolungamento acquisito dell'intervallo QT e di quelli trattati con farmaci che influiscono sul QT.

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

Non risultano studi diretti di confronto con altri antianginosi.

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

La ranolazina è un nuovo antianginoso indicato nella terapia aggiuntiva di pazienti non responsivi o intolleranti a farmaci di prima linea (come calcio-antagonisti e/o beta-bloccanti). In due studi di breve durata non esenti da critiche (in uno, il trattamento di base è stato giudicato sub-ottimale dalla stessa agenzia regolatoria europea), la ranolazina ha prodotto un piccolo miglioramento della durata dell'esercizio fisico e della frequenza degli attacchi. L'effetto, anche se statisticamente significativo rispetto al placebo, è risultato di modesta rilevanza clinica ed è stato ottenuto per lo più con dosi superiori a quelle massime registrate. Il farmaco presenta inoltre un profilo di sicurezza problematico, dovuto ad un indice terapeutico ristretto e una farmacocinetica complessa che espone ad un elevato rischio di effetti indesiderati soprattutto i pazienti fragili (per presenza di comorbidità e politerapie). La ranolazina non appare ridurre il rischio di eventi cardiovascolari maggiori come la morte, infarto o ischemia recidivante dopo sindrome coronarica acuta, presenta un modesto effetto sintomatico in pazienti con angina pectoris stabile, a fronte di una tossicità cardiovascolare non ancora chiara. Mostra inoltre un profilo farmacocinetico che rende il farmaco a rischio d'interazione con alcuni tra i medicinali più prescritti negli anziani. Il suo rapporto beneficio/rischio negativo limita fortemente la popolazione di pazienti eleggibili al trattamento e il suo uso viene pertanto raccomandato unicamente come sintomatico con particolare attenzione agli eventi avversi.

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

60 compresse 375 mg R.P.	€ 75,96
60 compresse 500 mg R.P.	€ 75,96
60 compresse 750 mg R.P.	€ 75,96

Alle dosi raccomandate, il costo annuale della ranolazina è 912 euro.

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

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

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

MOTIVAZIONI

Ranolazina non sembra ridurre il rischio di eventi cardiovascolari maggiori come la morte, infarto o ischemia recidivante dopo sindrome coronarica acuta, presenta un modesto effetto sintomatico in pazienti con angina pectoris stabile, a fronte di una tossicità cardiovascolare non ancora chiara. Mostra inoltre un profilo farmacocinetico che rende il farmaco a rischio d'interazione con alcuni tra i medicinali più prescritti negli anziani.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Antzelevitch et al. Electrophysiological effects of ranolazine, a novel antianginal agent with antiarrhythmic properties. *Circulation* 2004; 110:904-10.
2. Belardinelli L et al. Inhibition of late (sustained/persistent) sodium current; a potential drug target to reduce sodium-dependent calcium overload and its detrimental effects on cardiomyocyte function. *Eur Heart J* 2004; 6 (suppl. 1):13-7.
3. Ranexa. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.
4. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR) for Ranexa: Scientific Discussion: 54 pages. Procedure No. H/C/805 published 07/06/2010.
5. Chaitman BR et al. for the Monotherapy Assessment of Ranolazine In Stable Angina (MARISA) Trial investigators. Anti-ischemic effects and long term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina: a randomized controller trial. *JAMA* 2004; 29:309-16.
6. Chaitman BR et al. for The Combination Assessment of Ranolazine In Stable Angina (CARISA) investigators. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipina, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic stable angina: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:309-16.
7. Stone PH et al. for the ERICA investigators. Antianginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipina: the ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:566-75.
8. Morrow DA et al. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TMI 36 randomized trial. *JAMA* 2007; 297:177-83.
9. Wilson SR et al. Efficacy of ranolazine in patients with chronic angina: observations from the randomized, double-blind, placebo-controlled MERLIN-TIMI 36 Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:1510-6.
10. Koren MJ et al. Long-term safety of a novel antianginal agent in patients with severe stable angina: the Ranolazine Open Label Experience (ROLE). *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:1027-34.

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

11. Goswani R et al. Ranazoline-related dyspnea on exertion. Am J Geriatr Pharmacother 2010; 8:73-6.
12. Task Force per il trattamento dell'angina pectoris stabile della Società Europea di Cardiologia. G Ital Cardiol 2006; 7: 535-83.
13. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2007. Management of stable angina. www.sign.ac.uk (accesso del 14.06.2010).
14. Fox K et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris. European Society of Cardiology; 2006. www.guideline.gov/ (accesso 14.06.2010).
15. Ivabradina. Dialogo sui Farmaci 2008; 4: 190-1.
16. Aslam S, Gray D. Ranolazine (Ranexa®) in the treatment of chronic stable disease. Adv Ther 2010; 27: 193-201.
17. Chaitman B et al. Anti- ischemic effects and long- term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angine. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 1375-82.
18. Stone PH et al. Antianginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipine. J Am Coll Cardiol 2006; 48:566-75.
19. CHMP 2006. Guideline on clinical investigation of antianginal medicinal products in stable angina pectoris.CPMP/EWP/234/95/rev.1.
20. Morrow DA et al. Evaluation of a novel anti-ischemic agent I acute coronary syndromes: design and rationale for the metabolic efficiency with ranolazine for loss ischemia in non-ST-elevation acute coronary syndromes (MERLIN)_TIMI 36 trial. Am Heart J 2006; 151: 1186e1-e9.
21. Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the Adverse Event Reporting System (AERS) January - March 2010. www.fda.gov (accesso del 14.07.2010).