

RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI TADALAFIL ATC G04BE08 (ADCIRCA®)

Richiesta da: Dott. Gavino Casu, Direttore Divisione Cardiologia, P.O. San francesco ASL 3 Nuoro

In data: gennaio 2012

Per le seguenti motivazioni (sintesi):

" Tadalafil può essere considerato una delle alternative terapeutiche nel trattamento della IPA"

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

Clinicamente l'Ipertensione Arteriosa Polmonare (IPA) è una patologia cronica e progressiva delle piccole arterie polmonari, caratterizzata da proliferazione e rimodellamento vascolare. Da un punto di vista emodinamico è una condizione definita come incremento medio della pressione polmonare arteriosa superiore a 25 mmHg a riposo o superiore a 30 mmHg sotto sforzo. A livello polmonare porta pertanto ad un aumento di pressione arteriosa e resistenza vascolare e, da ultimo, ad insufficienza ventricolare destra, scompenso cardiaco destro e morte.

Sebbene la patogenesi della malattia non sia ancora del tutto nota, è presumibile che alla base ci sia uno squilibrio delle normali relazioni tra fattori vasocostrittori e vasodilatatori, inibitori di crescita e fattori mitogenici, determinanti protrombotici e antitrombotici, tutti fattori che sono probabilmente conseguenza di un danno o di una disfunzione delle cellule endoteliali.

La classificazione clinica corrente di IPA comprende condizioni apparentemente eterogenee, che hanno in comune quadri clinici ed emodinamici simili; l'IPA include l'ipertensione idiopatica, le forme familiari, l'ipertensione correlata a farmaci o secondaria ad altre condizioni patologiche come l'insufficienza cardiaca congenita, l'ipertensione portale, la sclerodermia, altre patologie del tessuto connettivo, HIV, shunt sistemico-polmonare congenito, anemia emolitica cronica, schistosomiasi.

I sintomi sono aspecifici e comprendono affanno, affaticamento, debolezza, angina, sincope e distensione addominale. Nei casi molto gravi si possono avere sintomi a riposo.

La classificazione dell'OMS suddivide la malattia in 4 classi funzionali, sulla base della gravità della sintomatologia e del potere invalidante di malattia:

Classe I: pazienti con ipertensione polmonare senza conseguente limitazione dell'attività fisica. L'attività fisica ordinaria non causa dispnea, affaticamento, dolore toracico o presincope;

Classe II: pazienti con lieve limitazione dell'attività fisica. Sono asintomatici a riposo.

L'attività fisica ordinaria causa dispnea sproporzionata, affaticamento, dolore toracico o presincope;

Classe III: pazienti con ipertensione polmonare che causa una marcata limitazione dell'attività fisica, anche se ancora asintomatici a riposo. Una attività fisica inferiore a quella ordinaria causa dispnea, affaticamento, dolore toracico o presincope;

Classe IV: pazienti con ipertensione polmonare che presentano sintomatologia per qualsiasi attività fisica, con segni di scompenso cardiaco destro. Dispnea e/o affaticamento possono essere presenti anche a riposo.

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

Dal punto di vista epidemiologico, Si tratta di una malattia rara, che secondo il report dell'EMA ha un' incidenza annuale di insorgenza stimata tra 1 e 2 casi per milione di individui e presenta un'incidenza di comparsa maggiormente femminile (1,7 nelle donne: 1 negli uomini).

Tuttavia, le stime epidemiologiche internazionali riportano dei dati diversi e molto variabili sull'incidenza e la prevalenza della malattia. Da alcuni studi risulterebbe, infatti, un'incidenza compresa tra 2,4 e 7,6 casi/anno su 1.000.000 di abitanti adulti, mentre per la prevalenza sono stati pubblicati i dati di due registri europei che hanno identificato la prevalenza di PAH in un range tra 25 e 50 pazienti per milione. Secondo questi dati in Italia dovrebbero essere presenti da 1.500 a 3.000 pazienti con PAH.

La sopravvivenza media stimata, dal momento della diagnosi, è di 2,8 anni, con una sopravvivenza ad 1 anno del 68%, a 3 anni del 48% e a 5 del 34%.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

Il trattamento farmacologico dell'ipertensione arteriosa polmonare prevede, a seconda della gravità della patologia, l'utilizzo di diuretici, anticoagulanti, calcio antagonisti ed ossigeno per la gestione dei sintomi.

A questi si associano 3 classi di farmaci attualmente registrati in Italia nel trattamento dell' IPA di classe funzionale III: i prostanoidei, come treprostinil sottocute, epoprostenolo endovena e illoprost per inalazione, gli antagonisti del recettore dell'endotelina, bosentan ed ambrisentan orali, e gli antagonisti della fosfodiesterasi-5 (PDE5), come il sildenafil che ha il medesimo meccanismo d'azione di tadalafil.

Tra i farmaci registrati nel trattamento dell'IPA di classe funzionale II vi sono ambrisentan e sildenafil.

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Tadalafil è un inibitore selettivo del PDE5, enzima responsabile per la degradazione della guanosin monofosfato ciclica (cGMP), predominante nei vasi polmonari.

Il farmaco già in commercio dal 2005 per il trattamento della disfunzione erettile, è ora autorizzato per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare (PAH) di classe funzionale II e III dell'OMS, al fine di migliorare la capacità di fare esercizio fisico. CLASSE: A - PHT

E' stata dimostrata l'efficacia nell'ipertensione arteriosa polmonare idiopatica (IPAH) e nell'ipertensione arteriosa polmonare associata a malattia vascolare del collagene.

L'ipertensione arteriosa polmonare è associata ad un insufficiente rilascio di ossido nitrico (NO) dall'endotelio vascolare e conseguente riduzione delle concentrazioni di cGMP all'interno della muscolatura liscia vascolare polmonare. L'inibizione della PDE5 da parte di tadalafil aumenta le concentrazioni della cGMP determinando un rilassamento della muscolatura liscia dei vasi polmonari e una vasodilatazione del letto vascolare polmonare.

Tadalafil è il secondo antagonista della fosfodiesterasi-5 (PDE5) ad avere l'indicazione per la PAH, andando ad affiancarsi a sildenafil, autorizzato per tale uso nel 2007.

3. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

A supporto dell'efficacia e della sicurezza di tadalafil è stato condotto uno studio clinico randomizzato e controllato vs placebo, della durata di 16 settimane, su 457 pz arruolati che avevano un IPA idiopatica/ereditaria o correlata all'utilizzo di anoressizzanti, a patologie del tessuto connettivo, ad infezioni di HIV o a shunt sistemico-polmonari congeniti.

La maggioranza dei pazienti (>80%) presentavano sintomi attribuibili alle classi funzionali OMS II (26%) e III (53%). La diagnosi di IPA consisteva in una pressione arteriosa polmonare a riposo ≥ 25 mmHg, una pressione polmonare ≤ 15 mmHg ed una resistenza vascolare polmonare ≥ 3 unità Wood. Dei 457 pz arruolati, 405 sono stati randomizzati ai vari bracci di trattamento secondo una stratificazione in base all'utilizzo o meno di bosentan, alla classe funzionale e al tipo di PAH (distanza rilevata al baseline (<325 m o ≥ 325 m)). Erano proibiti trattamenti concomitanti con epoprostenolo ev, iloprost ev o inalatorio o treprostinil sc. Tutti i pazienti già in trattamento con bosentan alla dose massima di 125 mg 2 volte/die da almeno 12 settimane precedenti lo studio (pari al 53,3% della popolazione arruolata) hanno continuato l'assunzione anche dopo la randomizzazione.

L'endpoint primario era il miglioramento della distanza percorsa a piedi in sei minuti (al basale la distanza percorsa a piedi in 6 minuti era mediamente di 343 m). Il livello predefinito di significatività statistica previsto del protocollo era $p < 0,01$.

Mentre i dosaggi 10 mg e 20 mg, seppur abbiano mostrato miglioramenti importanti nelle distanze percorse in metri nei pazienti trattati, non hanno raggiunto la significatività statistica, solamente la dose di 40 mg di tadalafil ha dimostrato un'efficacia statisticamente significativa superiore al placebo: dopo 16 settimane rispetto al basale il farmaco ha mostrato un miglioramento di 33 m, con una differenza incrementale di 26 metri.

Tutti i pazienti che hanno completato lo studio ($n=357$) sono stati arruolati in un'estensione in aperto di 52 settimane, in cui è stata valutata l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di tadalafil 20 e 40 mg.

I pazienti trattati con tadalafil 20 mg per 52 settimane hanno avuto un miglioramento della distanza percorsa in 6 minuti di 49 m, mentre per quelli trattati con i 40 mg il miglioramento è stato di 44 m dopo 1 anno di terapia.

Mediamente il 73% dei pazienti trattati non ha avuto modifica della classe funzionale NYHA, mentre il 19,35% dei pazienti trattati con tadalafil 20 mg vs 8,96% dei trattati con i 40 mg hanno avuto un peggioramento.

Come endpoint secondario composito (anche se secondo le linee guida dell'EMA sui farmaci per l'PAH tale endpoint dovrebbe essere primario) veniva considerato il peggioramento della condizione clinica del paziente, valutato come somma di mortalità, ospedalizzazione per PAH, e peggioramento della classe funzionale OMS.

Tadalafil non ha mostrato differenze statisticamente significative rispetto a placebo in termini di peggioramento della classe funzionale NYHA (3% vs 11%), di ospedalizzazione per PAH (1% vs 2%) e di morte (0% vs 1%), eventi che tuttavia risultano minori per il farmaco rispetto al placebo.

Nel 2010 è stata pubblicata una metanalisi che ha incluso 24 RCT per un totale di 3758 pazienti con l'obiettivo di valutare la farmacoterapia nel trattamento dell'IPA. Sono stati inclusi solo studi eseguiti in doppio cieco e della durata di almeno 8 settimane.

L'endpoint primario era la mortalità totale di qualsiasi causa. Tra gli endpoint secondari: distanza percorsa a piedi in 6 minuti, classe funzionale WHO che identifica la gravità di malattia, parametri emodinamici ed eventi

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

avversi. I dati sono stati raggruppati per le tre maggiori classi di medicazione: prostanoidi, antagonisti del recettore dell'endotelina e inibitori delle fosfodiesterasi di tipo 5. Nella valutazione dell'efficacia della classe degli inibitori della fosfodiesterasi 5 è stato incluso anche lo studio registrativo di tadalafil.

L'endpoint primario ha dimostrato un beneficio significativo sulla mortalità solo con la classe dei prostanoidi, in particolare con i farmaci endovena vs placebo e nei pazienti con IPA di classe funzionale III e IV. Tuttavia tutte e tre le classi, prostanoidi non endovena, antagonisti del recettore dell'endotelina e inibitori delle fosfodiesterasi di tipo 5 hanno migliorato altri endpoints clinici ed emodinamici: hanno fornito miglioramenti nella classe funzionale della malattia, nella tolleranza all'esercizio fisico e nei parametri emodinamici polmonari. La metanalisi propone che quest'ultimi possano essere terapie ragionevoli per pazienti affetti da malattia lieve o moderata con significative limitazioni funzionali.

Tollerabilità

L'incidenza complessiva di eventi avversi è stata del 94,5% tra i trattati con tadalafil 40 mg rispetto al 79,3% con placebo ($p < 0,01$), mentre l'incidenza di eventi avversi gravi è stata superiore con placebo (14,6% vs 8,9%).

Le reazioni avverse con nesso di causalità possibile sono state del 65,8% con tadalafil 40 mg e del 34,1% con placebo ($p < 0,001$). Gli eventi avversi non si sono dimostrati significativamente diversi tra i pazienti naïve rispetto ai pazienti in trattamento anche con bosentan.

Le principali reazioni avverse rilevate con l'utilizzo di tadalafil 40 mg sono state cefalea (42% vs 15% con placebo), mialgia (14% vs 4%), vampate (13% vs 2%), dispepsia (10% vs 2%), vomito (6% vs 1%) e congestione nasale (9% vs 1%).

Il report dell'EMA riporta tra gli "altri eventi avversi significativi" casi di cataratta e degenerazione maculare. In particolare nessun caso è stato riportato negli studi registrativi, nello studio di estensione 5 pazienti hanno avuto cataratta (2 in trattamento al dosaggio 20 mg e 3 al dosaggio 40 mg), e 4 casi di degenerazione maculare, di cui 1 al dosaggio 20 mg e 3 al dosaggio di 40 mg; nessun caso si è verificato con il placebo.

Durante le 16 settimane di studio, si sono verificate tre morti: 1 nel gruppo placebo a causa di progressione dell'IPA, 1 nel gruppo 10 mg di tadalafil poco dopo l'ingresso nello studio, il terzo decesso è avvenuto per sindrome istiocitotica ematofagica in un pz trattato con 20 mg.

Il tasso di mortalità è risultato di 2,2:100 anni-persona con tadalafil e di 4,3:100 anni persona con il placebo, dopo l'estensione dello studio in aperto di 52 settimane sono stati registrati 11 decessi tra i trattati con tadalafil, corrispondenti ad un tasso di mortalità di 4,7:100 anni-persona; questi decessi erano dovuti ad insufficienza ventricolare sinistra, polmonite, arresto cardiaco, morte improvvisa, infarto.

L'utilizzo di tadalafil non è raccomandato in pazienti con PHA e malattie cardiovascolari concomitanti (malattia della valvola aortica e mitralica clinicamente significativa, costrizione pericardica, cardiomiopatia restrittiva o congestizia, disfunzione ventricolare sinistra, aritmie pericolose per la vita, malattia arterio-coronarica sintomatica e ipertensione non controllata), poiché i vasodilatatori polmonari possono peggiorare in maniera significativa la condizione cardiovascolare preesistente; tali pazienti non sono mai stati inclusi negli studi clinici.

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

6. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSIE INDICAZIONI

Per tadalafil non vi sono evidenze in merito a benefici in termini di riduzione della morbi-mortalità, in quanto l'endpoint primario riguarda il miglioramento della distanza percorsa a piedi in sei minuti.

Mancano dati di confronto con sildenafil, suo analogo, con il quale condivide meccanismo d'azione, classe funzionale OMS e via di somministrazione, e rispetto al quale presenta un minor numero di somministrazioni giornaliere (una somministrazione/die vs tre somministrazioni/die), ma un costo maggiore.

7. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

In assenza di studi di confronto con i principi attivi approvati per la IPAH, in particolare con il sildenafil, e considerato che le linee guida attuali non prescelgono alcun principio attivo per la terapia di prima linea, il tadalafil potrebbe solo essere considerato una delle alternative terapeutiche nel trattamento della IPA.

8. VALUTAZIONE DEI COSTI

Una terapia di mantenimento con tadalafil (40 mg/die) per 30 giorni ha un costo di 1048,30 € (prezzo al pubblico della confezione di 56 cpr da 20 mg = 978,41 €). Tale costo è superiore a quello di una terapia di mantenimento con sildenafil (60 mg/die), che per un periodo di 30 giorni è pari a 848,15 € (prezzo al pubblico della confezione da 90 cpr da 20 mg = 848,15 €) [6].

Dalla comparazione dei costi emerge che la terapia con tadalafil, rispetto a quella con sildenafil, ha un costo mensile superiore di oltre 200 € per paziente.

Costo dei trattamenti (dati da listino prezzi ospedalieri)

	COSTO/DIE	COSTO PER ANNO
Tadalafil 40 mg die	€ 21,17	€ 7.728
Sildenafil 20 mg per tre volte a giorno	€ 13,8	€5.037
Ambrisentan da 5 mg a 10 mg/die	€ 75,2	€ 27.451
Bosentan: dose iniziale=62,5 mg bid per 4 settimane; dose di mantenimento 0=125 mg bid.	€ 76,3 - € 78,9	€ 28.741
Iloprost 2,5-5mcg 6-9 volte/die *	€ 148 - € 222	€ 53.989 - € 80.983
Epoprostenolo 20- 40 ng/Kg/min **	€ 180 - € 360	€ 65.818 - € 131.636

* La modalità di somministrazione prevede l'apertura di una nuova fiala da 20 mcg per ciascuna seduta inalatoria, benché il dosaggio massimo corrisponda al 25% del contenuto di ciascuna fiala.

** Il dosaggio iniziale consigliato è di 2 ng/kg/min con incrementi successivi di 2 ng/kg/min se tollerati. Le dosi richieste tendono ad aumentare con il tempo. Il dosaggio medio dopo 6 mesi è di 20-40 ng/kg/min. Si ipotizza un peso corporeo di 70 Kg

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

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

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

MOTIVAZIONI

Non vi sono evidenze in merito a benefici in termini di riduzione della morbi-mortalità, in quanto l'endpoint primario riguarda il miglioramento della distanza percorsa a piedi in sei minuti. Inoltre il meccanismo d'azione, la classe funzionale OMS e via di somministrazione, è la stessa del suo analogo sildenafil, rispetto al quale presenta un minor numero di somministrazioni giornaliere (una somministrazione/die vs. tre somministrazioni/die), ma un costo maggiore.

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

9. BIBLIOGRAFIA

1. Galiè N et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J 2009; 30: 2493–537.
2. ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association. JACC 2009; 53: doi:10.1016/j. Jacc.2009.01.004.
3. Consensus statement on the management of pulmonary hypertension in clinical practice in the UK and Ireland.
National Pulmonary Hypertension Centres of the UK and Ireland. Thorax 2008; 63 (Suppl II): ii1–ii41. doi:10.1136/thx.2007.090480.
4. Il Trattamento della Ipertensione Arteriosa Polmonare e Scheda di prescrizione. CREVIF 2010.
www.saluter.it/documentazione/ptr (accesso del 28.10.2010).
5. Gailè N et al. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. Eur Heart J 2009; 30: 394–403. doi:10.1093/eurheartj/ehp022.
6. Sildenafil. Dialogo sui Farmaci 2007; 5: 246.
7. Adcirca®. European Public Assessment Report EPAREMA.
[www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Assessment Report - Variation/human/001021/WC500069602.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/001021/WC500069602.pdf).
8. Adcirca®. Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
9. Gailè N et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. Circulation 2009; 119: 2894-903.
10. Committee For Medicinal Products For Human Use (CHMP). Guideline on the clinical investigations of medicinal products for the treatment of pulmonary arterial hypertension London, 22 October 2009. Doc. Ref. EMEA/CHMP/EWP/356954/2008.
11. Humbert et al. Pulmonary arterial hypertension in France. Results from a national registry. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2006. 173(1023- 30).
12. Peacock AJ et al. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. EurRespirJ 2007. 30:104-9.
13. Dialogo sui Farmaci n.4/2008.
14. www.uvef.it/extfiles/10429/attachment/FILE1346404541299-19.pdf.
15. Galie N et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. Circulation 2009. 114:2894-2903
16. Ryerson CJ et al. Pharmacotherapy in pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. Respiratory Research 2010. 11(12).1-10.
17. Galie N, Rubin L (2004) Pulmonary arterial hypertension. Epidemiology, pathobiology, assessment and therapy. J Am Coll Cardiol 43:S90.