



Giunta Regionale

Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali

Commissione Regionale Farmaco

(D.G.R. 1540/2006 e 392/2015)

Documento PTR n. 123 relativo a:

**RANOLAZINA E
Modulo Richiesta Ranolazina**

Revisione Febbraio 2016
Dicembre 2010

Ranolazina

Decisione CRF Febbraio 2016:

- mantenere un Modulo di richiesta per la ranolazina, confermandone il ruolo in terapia, già definito con PT regionale nel dicembre 2010,
- prevedere la prescrizione da parte di specialisti aziendali di ambito cardiologico,
- riservare l'erogazione alla esclusiva distribuzione diretta da parte delle Aziende Sanitarie.

Indicazioni registrate

La ranolazina è indicata negli adulti come terapia aggiuntiva nel trattamento sintomatico dei pazienti con angina pectoris stabile non adeguatamente controllati con le terapie antianginose di prima linea, come i beta-bloccanti e/o i calcio-antagonisti, o che non le tollerano.

Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

Per il trattamento dell'angina pectoris stabile sono già disponibili sul mercato i beta-bloccanti e la nitroglicerina sublinguale. Se necessario può essere prescritto un calcio-antagonista o un nitrato a lunga durata d'azione. Inoltre, nel 2008 è stata autorizzata l'ivabradina, destinata ai pazienti con intolleranza o controindicazione all'uso dei beta-bloccanti e/o calcio-antagonisti e considerata dalla CRF di quarta scelta.

Meccanismo d'azione

Il meccanismo d'azione della ranolazina è in gran parte sconosciuto. Alcuni degli effetti antianginosi della ranolazina potrebbero derivare dall'inibizione della corrente tardiva del sodio nelle cellule cardiache, che ridurrebbe l'accumulo intracellulare di sodio e di conseguenza farebbe diminuire il sovraccarico intracellulare di calcio. È presumibile che tale riduzione del sovraccarico intracellulare di calcio migliori il rilassamento miocardico e quindi comporti una minore rigidità del ventricolo sinistro in diastole.

Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

I principali studi condotti ai fini registrativi sono stati 3: CVT3033 (studio CARISA), CVT3037 (studio ERICA), CVT3031¹ (studio MARISA - dose-risposta). In aggiunta a questi, lo studio CVT3023, disegnato per valutare nello specifico la tollerabilità della ranolazina ad alte dosi, è stato incluso nel dossier per l'autorizzazione della molecola. Infine, al giorno 121 della procedura di autorizzazione, è stato presentato un ulteriore studio (CVT3036, MERLIN) per cercare di soddisfare le richieste avanzate dal *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) durante la valutazione del farmaco.

Study (Formulation)	Patients Randomized	Patients Included In Primary Efficacy Analyses	Ranolazine ^a		Placebo
			< 240mg	≥ 240mg	
Phase 3 Studies (PR)					
CVT 3033	823	791	0	554	269
CVT 3037	565	558	0	281	284
CVT 3031 ^b	191	175	0	191	179
Subtotal	1,579	1,524	0	1,026	732

Studio CVT3033: studio *add-on*, in cui la ranolazina (750 mg bid e 1000 mg bid) è stata aggiunta alla terapia con atenololo, amlodipina o diltiazem in pazienti di razza prevalentemente caucasica con angina cronica stabile da almeno 3 mesi. Il 23% del campione era costituito da donne, e pochi pazienti avevano oltre 75 anni di età. L'obiettivo primario era determinare gli effetti della ranolazina rispetto al placebo sui sintomi che limitano l'esercizio fisico nei pazienti con angina cronica stabile già trattati con farmaci antianginosi di uso consolidato. In particolare, è stato determinato il cambiamento nella durata degli esercizi dal basale alla fase di mantenimento (0-12 settimane). Al momento dell'inclusione nello studio, non c'erano differenze tra i 3 bracci di trattamento: tutti i pazienti mostravano una durata dell'esercizio di circa 7 minuti. L'aumento medio nella durata dell'esercizio è stato maggiore ed ha raggiunto la significatività statistica con entrambe le dosi di ranolazina:

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

	Timepoint	Statistic	Placebo	Ranolazine SR 750 mg	Ranolazine SR 1000 mg
Baseline	Week 0	Mean	418.3	416.4	414.7
		SE	6.3	6.2	6.3
		Range	184, 561	188, 539	198, 540
		N	258	272	261
Change from Baseline	Week 2	Mean	54.6	88.7	92.5
		SE	5.4	6.9	6.3
		Range	-147,359	-312,442	-187,409
		N	258	272	261
	Week 6	Mean	84.7	114.0	116.4
		SE	7.1	7.7	8.0
		Range	-244,467	-221,486	-235,452
		N	252	263	245
	Week 12	Mean	92.3	119.4	117.6
		SE	8.0	8.5	7.7
		Range	-240,527	-276,516	-253,448
		N	244	254	239
	Week 12 LOCF	LS Mean	91.7	115.4	115.8
		SE (LS Mean)	8.3	8.0	8.2
		Range	-240,527	-276,516	-253,448
		N	258	272	261

Il trattamento di base non è però stato giudicato ottimale e ha fatto emergere incertezze sull'entità della differenza ottenuta rispetto al basale. La Ditta quindi ha condotto un'analisi post-hoc solo nel sottogruppo di soggetti ritenuti "maximally dosed"¹ (n=249). Tale analisi ha dato risultati simili a quelli ottenuti nell'intera popolazione, infatti la durata dell'esercizio è stata solo leggermente più lunga; gli effetti della ranolazina sull'endpoint primario sono stati ritenuti soddisfacenti nonostante l'effetto del farmaco sia stato giudicato modesto dal CHMP.

Studio CVT3037: studio di supporto, della durata di 6 settimane, in cui è stata valutata la ranolazina in 565 pazienti con ≥ 3 attacchi di angina alla settimana. I pazienti sono stati trattati con ranolazina o placebo in aggiunta alla massima dose autorizzata di amlodipina (10 mg/die) che avevano ricevuto per almeno le 2 settimane precedenti l'inizio dello studio. Da evidenziare che la scheda tecnica dei prodotti a base di amlodipina raccomanda di considerare una terapia supplementare o tardiva "se non viene ottenuta una risposta clinica soddisfacente entro almeno 4 settimane". In aggiunta al trattamento con amlodipina poteva essere somministrato un nitrato a lunga durata d'azione. L'endpoint primario ha misurato il numero medio di attacchi anginosi settimanali durante tutta la durata dello studio. L'effetto del trattamento sulla percentuale di attacchi di angina è stato descritto mediante il calcolo della media e del metodo *trimmed mean*²:

Average weekly rate of angina attacks (no./week)	Treatment		
	Placebo (n=281)	Ranolazine (n=277)	P-value*
n	281	277	.028 (CMH)
Trimmed Mean (SEM)	3.24 (0.21)	2.82 (0.19)	
Median	2.43	2.18	
25th Percentile - 75th Percentile	1.47 - 4.17	1.24 - 3.66	
Min - Max	0.00 - 160.26	0.00 - 47.33	
Mean (SEM)	4.30 (0.64)	3.29 (0.26)	

Note: * CMH = Cochran-Mantel-Haenszel test of equality of mean scores based on modified ridit score, stratified by pooled center.

Note: Trimmed mean is calculated including data up to the 98th percentile within each of the treatment groups.

Lo studio CVT3037 è stato considerato di supporto perché non ha indagato se risultati simili vengano ottenuti quando la ranolazina è aggiunta ad una terapia ottimale con beta-bloccanti o con la combinazione beta-bloccanti/calcio-antagonisti per cui non riflette la popolazione a cui è destinato il farmaco (vedi RCP).

Studio CVT3036: studio clinico randomizzato, controllato verso placebo, in doppio cieco, disegnato per valutare l'efficacia e sicurezza della ranolazina nel trattamento a lungo termine di pazienti con sindrome coronarica acuta senza innalzamento del tratto ST, trattati con altre terapie standard, per un totale di 12 mesi.

¹ A patient with angina, a heart rate ≤ 60 beats/minute, a systolic blood pressure ≤ 100 mg Hg and/or an ECG PR interval ≥ 200 msec would, according to the Applicant, cause the clinician to exercise considerable caution in initiating or increasing the dose of an anti-anginal drug, having significant haemodynamic effects or an effect on AV node conduction. The patient may be considered, on clinical grounds, to be "maximally dosed".

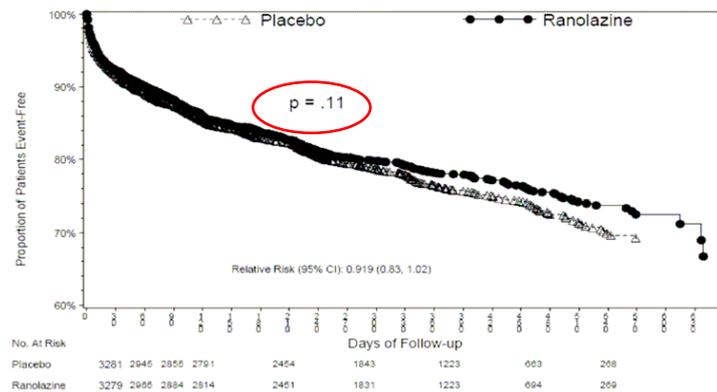
² Sono stati inclusi nell'analisi i valori fino al 98esimo, e tra il 25esimo e il 75esimo percentile. Il *trimmed mean* è un metodo che consente di diminuire l'effetto dei valori estremi nel calcolo della media ed effettua il calcolo solo sui valori più centrali.

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Lo studio è stato disegnato per testare un'ipotesi di superiorità del farmaco rispetto al placebo nel ridurre il tasso di eventi di morte CV, infarto miocardico, ischemia ricorrente.

Per quanto riguarda i risultati di efficacia è emerso che nei soggetti trattati con la ranolazina:

- non vi è stata una riduzione significativa del rischio di morte CV, IMA o ischemia ricorrente (obiettivo primario) rispetto a coloro trattati col placebo;
- non si sono ottenute evidenze di un beneficio sugli eventi di morte CV o IMA, mentre solo il rischio di ischemia ricorrente risulta diminuito;
- si è osservato un minore peggioramento dell'angina (che si è verificato nel 5,3% dei pazienti con placebo e nel 4,1% dei pazienti con il farmaco) e un minore incremento dell'uso dei farmaci antianginosi, tuttavia con risultati giudicati di modesta entità.



Studio RIVER-PCI

Nel 2016 è stato pubblicato su Lancet, uno studio multicentrico (245 centri in 15 paesi in Europa, Israele, Russia e USA), randomizzato, a gruppi paralleli, in doppio cieco, disegnato per valutare se una terapia con ranolazina in add on potesse migliorare la prognosi di pazienti con incompleta rivascolarizzazione dopo PCI.

I 2651 pazienti ≥ 18 anni (stratificati per presenza o meno di diabete e sindrome coronarica acuta), con una storia di angina cronica con rivascolarizzazione incompleta dopo PCI (definita come una o più lesioni con più del 50% del diametro della stenosi in una arteria coronarica con un diametro ≥ 2 mm) sono stati randomizzati per ricevere ranolazina (1000 mg due volte die) o placebo.

L'esito primario era il tempo al primo episodio di rivascolarizzazione causata da ischemia o di ospedalizzazione causata da ischemia senza rivascolarizzazione.

Per quanto riguarda i risultati di efficacia, dopo un follow up mediano di 643 giorni, è emerso che:

- l'esito primario composito si è verificato in 345 pazienti (26%) nel gruppo ranolazina e 364 (28%) nel gruppo placebo (HR 0,95, 95% CI 0,82-1,10); anche i singoli eventi dell'esito primario composito non hanno mostrato alcuna differenza.
- Non si è verificata alcuna differenza nei casi di morte improvvisa, morte da cause cardio-vascolare o nei casi di infarto del miocardio.
- Nessuna differenza è stata osservata nei sottogruppi stratificati a priori quali la presenza o assenza di diabete.
- Il tasso di abbandono per eventi avversi è stato maggiore nel gruppo ranolazina (189 pz vs 137, $p=0,04$).

Sicurezza

Inizialmente, i dati sulla sicurezza a lungo termine presentati dalla Ditta sono stati considerati insufficienti dal CHMP. Sono stati quindi forniti ulteriori dati, in particolare ricavati dallo studio CVT 3036. Gli eventi avversi emersi con l'uso del farmaco sono dose-correlati e usualmente di moderata intensità. Tra i più comuni: capogiri, nausea, vomito e angina pectoris. Inoltre: prolungamento dell'intervallo QT e sincope.

La ranolazina ha un profilo farmacocinetico complesso e la sua efficacia terapeutica è determinata in gran parte dalla formazione di un metabolita. La sua cinetica non è lineare e il meccanismo di eliminazione è saturabile, con un aumento dell'esposizione più che proporzionale all'aumentare della dose. Il CHMP ha dichiarato che la ranolazina determina alti rischi nella popolazione fragile a cui è destinato (presenza di comorbidità e politerapia), a causa di un indice terapeutico ristretto e del complesso profilo farmacocinetico con conseguente aumento dell'esposizione dovuto ad interazioni farmaco-farmaco o farmaco-patologia.

Linee Guida

Nel 2012 sono state pubblicate le Linee Guida Americane (ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS) per la diagnosi e il trattamento di pazienti con angina stabile nelle quali si raccomanda che la ranolazina sia considerata in circostanze nelle quali beta-bloccanti, calcioantagonisti e nitrati non abbiano ottenuto un controllo efficace della sintomatologia o non siano tollerati.

Nel 2013 sono state pubblicate le LG della Società Europea di cardiologia (ESC) sul trattamento dell'angina stabile. Le LG raccomandano, al fine di controllare la frequenza cardiaca e la sintomatologia, come prima linea di terapia, i nitrati short acting i beta-bloccanti e/o calcioantagonisti, e come seconda linea di aggiungere i nitrati a lunga durata d'azione, ivabradina o ranolazina, tenendo conto di frequenza cardiaca, pressione arteriosa e tollerabilità.

Costo

Il costo di un mese di trattamento con ranolazina, a prescindere dal dosaggio utilizzato, è di 48,45 euro (prezzo ex factory) e 46,02 euro il prezzo di cessione ospedaliera (Iva esclusa). Tale costo si aggiunge a quello delle terapie già in uso.

Conclusioni

Gli studi clinici a sostegno della ranolazina presentano diversi punti di criticità (vedi sopra) e non consentono di stabilire un reale beneficio clinico di tale farmaco sulla malattia. A ciò si aggiunge un profilo di sicurezza alquanto problematico (indice terapeutico ristretto, farmacocinetica non lineare, prolungamento del QT).

Ranolazina originariamente classificata da AIFA in A/PT/PHT e stata recentemente rinegoziata, eliminando il piano terapeutico (GU 276 del 26.11.2015).

In considerazione:

- dell'assenza di nuovi dati che dimostrino l'efficacia clinica del farmaco e in particolare dei risultati negativi del recente studio RIVER PCI,
- delle raccomandazioni delle principali LG internazionali (LG Americane 2012 e LG ESC 2013),
- dell'esperienza clinica,
- dell'entità dell'utilizzo in termini di consumi regionali degli ultimi 3 anni, per Area Vasta e per Azienda sanitaria, anche in relazione all'andamento prescrittivo nazionale del 2014,

la Commissione accoglie le modifiche introdotte da AIFA circa la prescrivibilità dei medicinali a base di ranolazina, con superamento del Piano terapeutico regionale e dei Centri prescrittori, riservandone, tuttavia, la prescrizione a specialisti aziendali di ambito cardiologico e ponendo la dispensazione del farmaco in esclusiva erogazione diretta attraverso la compilazione di un Modulo di richiesta.

La prescrizione attraverso il modulo di richiesta servirà sia per l'erogazione del farmaco sia per monitorare gli elementi di appropriatezza definiti nel Documento.

La decisione verrà rivalutata tra 6 mesi alla luce del monitoraggio dei consumi.

Bibliografia

1. European Medicines Agency Procedure No. EMEA/H/C/805.
2. The Medical Letter, Anno XXXV, No. 14 del 15 luglio 2006.
3. ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline 2012 for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease. *Circulation*. 2012;126:e354-e471.
4. ESC Guidelines 2013 on the management of stable coronary artery disease. *European Heart Journal* (2013) 34, 2949–3003
5. G. Weisz et al. Ranolazine in patients with incomplete revascularisation after percutaneous coronary intervention (RIVER-PCI): a multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016; 387:136-45.

Documento approvato nella seduta della CRF del 16 Dicembre 2010

Documento revisionato nella seduta della CRF del 18 Febbraio 2016

MODULO RICHIESTA

RANOLAZINA

Centro prescrittore _____
 Medico prescrittore (nome e cognome) _____
 Tel. _____ e-mail _____

Paziente (nome e cognome) _____
 Data di nascita _____ sesso M F
 Codice fiscale _____
 Residente a _____ Tel. _____
 Regione _____
 ASL di residenza _____ Prov. _____
 Medico di Medicina Generale _____

La prescrizione di ranolazina è a carico del SSR quando prescritta da specialisti aziendali di ambito cardiologico nelle seguenti condizioni:

- **Terapia aggiuntiva per il trattamento sintomatico di pazienti adulti con angina pectoris cronica stabile che siano inadeguatamente controllati o intolleranti alla terapia antianginosa massimale con almeno due farmaci**

Pregresso infarto: SI NO Pregressa rivascolarizzazione (PTCA/Bypass): SI NO

Terapia in atto :

Betabloccante Nitroderivato Calcio antagonista

Farmaco prescritto :

Ranolazina 375mg cp Ranolazina 500mg cp Ranolazina 750mg cp

Dose e durata del trattamento

Dose/die: _____ Durata prevista del trattamento: _____

Indicare se:

Prima prescrizione Prosecuzione della cura

(motivo _____)

Farmaco in esclusiva erogazione diretta

Data _____

Timbro e firma del medico cardiologo prescrittore
