



Giunta Regionale

Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali

## **Commissione Regionale Farmaco**

(D.G.R. 1540/2006 e D.G.R. 2330/2008)

*Doc. PTR n.146 relativo a:*

TADALAFIL

Novembre 2011

## Tadalafil

### Indicazioni registrate

Adcirca® (tadalafil) è indicato negli adulti 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. È stata dimostrata l'efficacia nell'ipertensione arteriosa polmonare idiopatica (IPAH) e nell'ipertensione arteriosa polmonare associata a malattia vascolare del collagene [1].

L'ipertensione arteriosa polmonare è definita come un gruppo di malattie caratterizzate da aumento progressivo delle resistenze arteriose polmonari che determina scompenso cardiaco destro e morte prematura [2]. Per una trattazione approfondita delle caratteristiche della malattia e della sua classificazione si rimanda al documento "Il Trattamento della Ipertensione Arteriosa Polmonare e Scheda di prescrizione" approvato dalla CRF nel dicembre 2008 e aggiornamento nel giugno 2010 [3].

### Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

Oltre al farmaco oggetto della valutazione, i principi attivi autorizzati per il trattamento farmacologico dell'IPAH sono elencati nella tabella sottostante:

Principio attivo	Nome Commerciale	Via di Somministrazione	Classe OMS
Bosentan	Tracleer	Orale	II -III
Ambrisentan	Volibris	Orale	II -III
Epoprostenolo	Flolan	Endovenosa continua	III-IV
Iloprost inalatorio	Ventavis	Inalatoria	III
Sildenafil	Revatio	Orale	II-III
Treprostinil	Remodulin	Sottocutanea cont.	III

Attualmente non esiste una terapia d'elezione.

### Meccanismo d'azione

Tadalafil è un inibitore selettivo della fosfodiesterasi-5 (PDE5), l'enzima responsabile per la degradazione della guanosin monofosfato ciclica (cGMP). L'ipertensione arteriosa polmonare è associata a un'insufficiente rilascio di ossido nitrico dall'endotelio vascolare e conseguente riduzione delle concentrazioni di cGMP all'interno della muscolatura liscia vascolare polmonare. La PDE5 è la fosfodiesterasi predominante nei vasi polmonari. 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 [1].

### Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

L'efficacia di tadalafil nella IPAH è stata valutata in un RCT controllato vs placebo della durata di 16 settimane [4]. Sono stati arruolati 406 pazienti affetti da IPAH (circa il 50% dei quali già in trattamento con bosentan) e sono stati randomizzati a 4 diverse dosi di tadalafil (2,5 mg, 10 mg, 20 mg e 40 mg) o a placebo. L'endpoint principale era rappresentato dal miglioramento dell'esercizio fisico, utilizzando come parametro l'aumento della distanza percorsa in 6 minuti rispetto al basale (valore medio al basale pari a 343 m) valutato a 16 settimane. Lo studio presentava anche un endpoint secondario composito che valutava il peggioramento della condizione clinica del paziente mediante la somma di mortalità, ospedalizzazione per IPAH, e peggioramento della classe funzionale OMS. Tra i dosaggi testati solo il dosaggio di 40 mg (dose autorizzata da scheda tecnica) ha raggiunto la significatività statistica nel miglioramento della distanza percorsa in 6 minuti rispetto al placebo (33 m con tadalafil 40 mg vs 7 m con placebo;  $p < 0,001$ ). Per ciò che riguarda l'endpoint composito sul peggioramento clinico, l'incidenza del peggioramento clinico risultava ridotta nel gruppo trattato con tadalafil 40 mg rispetto al placebo (riduzione del 68% rispetto al placebo;  $p = 0,038$ ).

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Tuttavia, prendendo singolarmente i parametri che erano stati combinati nell'endpoint secondario, tadalafil 40 mg ha mostrato un miglioramento rispetto a placebo, senza raggiungere mai la significatività statistica. Un'analisi ancillare sulla sottopopolazione che riceveva tadalafil in aggiunta a bosentan (53%) ha valutato anche l'efficacia di tadalafil come terapia aggiuntiva. Tale analisi ha fatto registrare un miglioramento dell'esercizio fisico dei pazienti in monoterapia con tadalafil 40 mg rispetto a quelli che assumevano anche bosentan (44 m vs 23 m) non dimostrabile in maniera statistica a causa della scarsa potenza dell'analisi. 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, seguita da una fase in aperto di valutazione della sicurezza di tadalafil 40 mg. I soggetti trattati con tadalafil 20 mg per 52 settimane hanno avuto un miglioramento della distanza percorsa in 6 minuti di 49 m, mentre quelli trattati con i 40 mg di 44 m. Mediamente il 73% dei pazienti trattati non ha modificato la 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 [5].

### Costo

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.

### Sicurezza

L'incidenza complessiva di eventi avversi è stata del 94,5% tra i trattati con tadalafil 40 mg vs. 79,3% con placebo ( $p < 0,01$ ). Le reazioni avverse con nesso di causalità possibile sono state del 65,8% con tadalafil 40 mg e del 34,1% con placebo ( $p < 0,001$ ). Il tasso di abbandono per eventi avversi è stato del 15,9% con placebo e dell'8,9% con tadalafil 40 mg. L'incidenza di eventi avversi gravi è stata invece superiore con placebo (14,6%) rispetto a tadalafil 40 mg (8,9%) [5]. Le principali reazioni avverse riportate con l'impiego di tadalafil 40 mg sono state: cefalea (42% vs 15% con placebo), mialgia (14% vs 4%), vampate (13% vs 2%), dispepsia (10% vs 2%) [4].

Durante le 16 settimane di osservazione dello studio sono avvenute 3 morti: 1 nel gruppo placebo, 1 nel gruppo trattato con tadalafil 10 mg e 1 nel gruppo trattato con tadalafil 20 mg.

Non sono state rivelate differenze per le reazioni avverse nel gruppo di soggetti che ricevevano tadalafil in monoterapia e in quelli in terapia di combinazione con il bosentan.

Nell'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. I decessi sono avvenuti in seguito a insufficienza ventricolare, morte cardiaca improvvisa, polmonite, adenocarcinoma del polmone, arresto cardiaco, infarto miocardico [5].

Infine, poiché i vasodilatatori polmonari possono peggiorare condizioni cardiovascolari preesistenti, i soggetti con patologie cardiovascolari sono stati esclusi dagli studi clinici. Pertanto, l'impiego di tadalafil è sconsigliato in soggetti con malattia della valvola aortica e mitralica, costrizione pericardica, cardiomiopatia restrittiva o congestizia, importante disfunzione ventricolare sinistra, aritmie, malattia arterio-coronaria sintomatica, ipertensione [1].

### Conclusioni

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 può essere considerato una delle alternative terapeutiche nel trattamento della IPAH. Tuttavia, occorre precisare che esso non fornisce vantaggi in termini di benefici rispetto al sildenafil, con il quale condivide meccanismo d'azione, classe funzionale OMS e via di somministrazione. Inoltre, il minor numero di somministrazioni quotidiane di tadalafil (1 die) rispetto al sildenafil (3 die) non è sufficiente a giustificare il maggior costo del primo rispetto al secondo.

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

La CRF, nell'esprimere parere favorevole all'inserimento del tadalafil nel PTR, raccomanda che l'inserimento del farmaco nei Prontuari Terapeutici Locali/Area Vasta sia condizionata a valutazioni che tengano conto dei criteri di sovrapposibilità terapeutica e di economicità.

Si precisa che, in accordo a quanto presente nel documento PTR n. 75 "Il Trattamento della Ipertensione Arteriosa Polmonare" [3], la prescrizione del tadalafil, alla stregua degli altri farmaci per l'IPA, è vincolata alla compilazione dell'apposita scheda allegata al suddetto documento da parte delle Cardiologie autorizzate dalla Regione Emilia-Romagna.

### Bibliografia

1. 2010 - Adcirca - Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/it\\_IT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001021/WC500032789.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001021/WC500032789.pdf). Accessed 9 November 2011
2. Galie N, Rubin L (2004) Pulmonary arterial hypertension. Epidemiology, pathobiology, assessment and therapy. *J Am Coll Cardiol* 43:S90
3. Commissione Regionale del Farmaco (2010) Il Trattamento della Ipertensione Arteriosa Polmonare e Scheda di prescrizione CRF, Dicembre 2008. Aggiornato Giugno 2010.  
<http://www.saluter.it/documentazione/ptr/elaborati/77-documento-relativo-a-il-trattamento-dellipertensione-arteriosa-polmonare-e-scheda-di-prescrizione/view>. Accessed 9 November 2011
4. Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z, Shapiro S, White RJ, Chan M, Beardsworth A, Frumkin L, Barst RJ (2009) Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 119:2894-2903
5. 2009 - EPAR European Public Assessment Report - Adcirca.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/001021/WC500032788.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001021/WC500032788.pdf). Accessed 9 November 2011
6. 2011 - Farmadati.

Documento approvato nella seduta della CRF del 10 Novembre 2011