

Documento PTR n.221 relativo a

EPLERENONE

Giugno 2014

EPLERENONE 25 mg – 50 mg cpr

Indicazioni registrate

- riduzione del rischio di mortalità e morbilità cardiovascolare in pazienti stabili con disfunzione ventricolare sinistra (LVEF \leq 40%) ed evidenze cliniche di scompenso cardiaco a seguito di recente infarto del miocardio, in aggiunta alla terapia standard compresi i betabloccanti.
- in aggiunta alla terapia ottimale standard, per la riduzione del rischio di mortalità e morbilità cardiovascolare nei pazienti adulti con scompenso cardiaco (cronico) in Classe NYHA II e disfunzione sistolica ventricolare sinistra (LVEF \leq 30%)

ATC: C03DA04

Regime di fornitura: Ricetta Ripetibile

Classe di rimborsabilità: A (cpr);

Procedura registrazione: mutuo riconoscimento

Prezzo (fonte *Determina AIFA, GU n. 193 de 19-09-2013*)

Confezioni da: 25 mg o 50 mg da 30 cpr

Prezzo ex factory (IVA esclusa) € 49,86;

Prezzo al pubblico (IVA inclusa) € 82,29

Trattamento di riferimento disponibile

Gli antagonisti dell'aldosterone (AA) già disponibili nel Prontuario Terapeutico Regionale per il trattamento in add-on di pazienti adulti con scompenso cardiaco sono spironolattone e canrenoato di potassio.

Meccanismo d'azione

L'eplerenone presenta una selettività relativa per il legame con i recettori mineralcorticoidi umani ricombinanti rispetto al legame con i recettori umani ricombinanti dei glucocorticoidi, del progesterone e degli androgeni. L'eplerenone impedisce il legame dell'aldosterone, un ormone chiave del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) coinvolto nella regolazione della pressione del sangue e nella fisiopatologia delle malattie cardiovascolari.

Evidenze disponibili e loro trasferibilità

L'efficacia dell'eplerenone nei pazienti con scompenso cardiaco è stata valutata in 2 studi randomizzati (RCT) di fase III in doppio cieco vs placebo.

Il primo studio (EPHESUS),¹ pubblicato nel 2003, ha valutato 6642 pz con IMA (da 3 a 14 gg prima) e scompenso cardiaco, ipertrofia ventricolare sx e frazione di eiezione \leq 40%, per una durata media di 16 mesi. Tutti i pz hanno ricevuto la terapia standard (ACE-inibitori o sartani, diuretici, beta bloccanti e

riperfusion coronarica). Sono stati esclusi pz con $k > 5$ mmol/l. Il dosaggio iniziale di eplerenone è stato di 25 mg/die, da aumentare fino a un massimo di 50 mg/die dopo 4 settimane.

Il secondo studio (EMPHASIS-HF),² pubblicato nel 2011, ha valutato 2737 pz in classe NYHA II, frazione di eiezione \leq 30 o 35% (nel 3,5% di pz con tempo QRS > 130 ms) - media 26%, con un ricovero CV negli ultimi 6 mesi, di età \geq 55 (media 69), in trattamento con ACE-inibitori o sartani + beta bloccanti. Sono stati esclusi i pz con $k > 5$ mmol/l, con disfunzione renale o IMA (entro 30 gg); erano tuttavia presenti un 50% di pz infartuati oltre 30 gg dall'arruolamento.

Assieme allo studio RALES (1999),³ che ha valutato l'efficacia dello spironolattone vs placebo in 1663 pz scompensati in classe NYHA IV nei 6 mesi precedenti l'arruolamento, e in classe III o IV all'arruolamento, questi 2 RCT sono i più ampi disponibili che hanno valutato un antagonista dell'aldosterone (AA) in pz scompensati.

È stata inoltre reperita una revisione sistematica con metanalisi (Chatterjee et al)⁴ che ha valutato efficacia e sicurezza degli inibitori dell'aldosterone in pz con ipertrofia ventricolare sx, sintomatici e non, in RCT della durata ≥ 8 settimane. Questa revisione ha reperito 3 RCT su eplerenone (i 2 visti prima più un piccolo RCT dose-risposta con 152 pz, durato 3 mesi) e 13 RCT su altri antagonisti dell'aldosterone (10

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

spironolattone, 3 canrenone). Tutti gli RCT reperiti sono vs placebo (in aggiunta a terapia standard) tranne 2 RCT su spironolattone (vs metoprololo e vs ramipril)

La tabella 1 in appendice sintetizza le caratteristiche principali dei 2 RCT su eplerenone.

Esiti valutati

Lo studio EPHEMUS aveva due esiti co-primari: mortalità totale e un indicatore composito di mortalità per cause cardiovascolari o primo ricovero per un evento cardiovascolare (scompenso, recidiva di IMA, ictus o aritmia ventricolare).

Lo studio EMPHASIS-HF aveva come indicatore primario un indicatore composito di mortalità per cause CV o primo ricovero per scompenso.

Tra i vari indicatori secondari si segnalano i singoli componenti degli indicatori compositi (come ad esempio la mortalità per cause CV).

Risultati degli studi

Lo studio EPHEMUS, nel quale si è osservato un tasso di mortalità del gruppo placebo del 17% a 16 mesi, ha evidenziato una riduzione assoluta di circa il 3% per tutti gli indicatori di efficacia, con NNT da 31 a 44. Per quanto riguarda la sicurezza, nel gruppo eplerenone si è osservato un incremento vs placebo di iperkaliemia grave ($k > 6$ mmol/l - NNH=63), una riduzione di ipokaliemia grave ($k < 3,5$ mmol/l - NNT=22), un aumento della creatinemia di 3 umol/l ($p < 0,001$) e nessun effetto sulla ginecomastia. Hanno interrotto il trattamento il 15,9% dei pz nel gruppo eplerenone e il 14,9% nel gruppo placebo. La tabella 2 in appendice sintetizza i principali risultati di questo studio.

Lo studio EMPHASIS-HF, nel quale si è osservato un tasso di mortalità del gruppo placebo del 26% a 21 mesi, ha evidenziato una riduzione assoluta dell'8% dell'indicatore principale (NNT=14) e dal 3 al 7% degli indicatori secondari. Nessun beneficio è stato osservato per la mortalità CV in pz ≥ 75 anni. Per quanto riguarda la sicurezza, si è osservato un aumento di iperkaliemia ($k > 5,5$ mmol/l - NNH=24) e nessun effetto sulla ginecomastia. Il 60% dei pz ha assunto la dose massima (dose media: 39 mg). Hanno interrotto il trattamento il 16,3% dei pz nel gruppo eplerenone e il 16,6% nel gruppo placebo. La tabella 3 in appendice sintetizza i principali risultati di questo studio.

La metanalisi di Chatterjee et al ha confrontato i risultati vs placebo dei 2 RCT sull'eplerenone e dei 12 RCT su spironolattone (9) e canrenone (3) che hanno

utilizzato mortalità totale e CV come indicatori. Un ulteriore RCT per gruppo è stato utilizzato per le valutazioni di sicurezza. Le riduzioni vs placebo degli indicatori principali di efficacia sono risultate di circa

il 6-8% per spironolattone/canrenone e di circa il 2% per eplerenone; le differenze nelle casistiche nei rispettivi studi suggeriscono cautela nel confrontare questi dati. Per quanto riguarda la sicurezza, questi farmaci hanno mostrato aumenti simili della iperkaliemia (2-4%), mentre la ginecomastia è stata associata al solo spironolattone (aumento di circa 4%). La tabella 4 in appendice sintetizza i principali risultati di questa metanalisi.

Linee Guida

Le maggiori linee guida sul trattamento dello scompenso cardiaco^{5,6,7} raccomandano di trattare i pz scompensati con un AA, in aggiunta al trattamento con ACE-inibitori (o sartani in caso di intolleranza), beta-bloccanti e diuretici (dell'ansa o tiazidici). Le linee-guida pubblicate dopo l'uscita dello studio EMPHASIS-HF (dell'American College of Cardiology / American Heart Association – ACC/AHA⁵ - e della European Society of Cardiology – ESC⁶) fanno raccomandazioni specifiche per ciascuna delle popolazioni studiate dei 2 studi EPHEMUS e EMPHASIS-HF, includendo esplicitamente i pz classificabili in classe II NYHA con frazione di eiezione $\leq 35\%$ (invece che $\leq 30\%$ come da RCP

AIFA, più aderente alla popolazione dello studio EMPHASIS-HF dove il 96,5% dei pz aveva frazione di eiezione $\leq 30\%$). Le linee-guida ACC/AHA esplicitano che il trattamento è indicato per i pz che hanno avuto un recente ricovero CV.

Decisioni delle autorità regolatorie

L'EMA (attraverso una procedura di mutuo riconoscimento),⁸ la FDA⁹ e l'autorità regolatoria australiana¹⁰ hanno approvato l'uso dell'eplerenone in pz con scompenso cardiaco post IMA; l'EMA e l'autorità australiana hanno accolto l'estensione a pz in classe II NYHA (sulla base dello studio EMPHASIS-HF). L'autorità regolatoria canadese ha invece respinto entrambe le indicazioni,^{11,12} sulla base della mancanza di un confronto diretto con lo spironolattone (della cui efficacia nello scompenso cardiaco esistevano prove dal 1999 con lo studio RALES).

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Potenziali vantaggi e criticità relative all'uso di eplerenone

In assenza di studi di confronto diretto tra eplerenone e spironolattone (l'altro AA con almeno un RCT di ampie dimensioni) il confronto indiretto tra questi farmaci è reso difficile dalla differenza delle casistiche studiate (e delle terapie al baseline, considerata la diversa temporalità degli studi).

Tutti gli AA possono aumentare la frequenza di iperkaliemia, ciò che richiede un attento monitoraggio della potassiemia. A questo proposito, le percentuali di iperkaliemia osservate negli RCT (nei quali il monitoraggio della potassiemia è particolarmente attento) potrebbero non riflettere la frequenza del problema nella pratica clinica.

La frequenza di ginecomastia aumenta con l'uso di spironolattone (del 4-8% circa) ma non con l'eplerenone. Questo appare come l'unico potenziale vantaggio di questo farmaco, il cui prezzo è di circa dalle 5 alle 15 volte superiore a quello dello spironolattone.

Costo della terapia (elaborato con riferimento al prezzo ex factory indicato nella Determinazione AIFA o, in mancanza, al prezzo pubblicato su Farmadati. Tale costo può essere soggetto a riduzioni a seguito dell'espletamento della gara di acquisto).

Il costo di un trattamento mensile con eplerenone 50 mg/die è € 74,27* € (pari al prezzo della confezione), ed è da 7 a 18 volte superiore a quello di spironolattone 25 mg (€ 4,36*/mese) e 50 mg (€ 10,44*/mese), e da 18 a 37 volte superiore a quello di canrenoato di potassio 25 mg/die (€1.80*/mese) e 50 mg/die (€3.60*/mese)

**prezzi al pubblico disponibile da Farmadati, aggiornamento del 16.6.2014*

CONCLUSIONI

Eplerenone come gli altri antagonisti dell'aldosterone (AA) già disponibili nel Prontuario Terapeutico Regionale (PTR), ovvero spironolattone e canrenoato di potassio, è registrato per il trattamento in "add-on" di pazienti adulti con scompenso cardiaco. Le prove di efficacia disponibili sono rappresentate da due RCT contro placebo, uno in pz. con scompenso cardiaco e ipertrofia ventricolare sx dopo infarto del miocardio e l'altro in pz. con scompenso cardiaco in classe NYHA II. Non esistono studi randomizzati che confrontano direttamente eplerenone con spironolattone o canrenoato di potassio. Rispetto a questi due farmaci, il cui uso nella pratica clinica per il trattamento dello scompenso cardiaco è consolidato, eplerenone ha l'indicazione registrata sia in pz. scompensati a seguito di recente infarto del miocardio, sia in pz. con scompenso cardiaco (cronico) in Classe NYHA II. Dal punto di vista clinico, in assenza di studi di confronto diretto, si può tuttavia concludere che l'unico vantaggio al momento dimostrabile per l'eplerenone è l'assenza di aumento di ginecomastia (rispetto a un aumento dimostrato nell'ordine del 5-10% con gli altri AA). La riduzione della mortalità totale e della mortalità cardiovascolare in pz. scompensati è stata dimostrata sia per spironolattone sia per eplerenone attraverso ampi RCT, anche se su popolazioni non omogenee. Nel raccomandare l'aggiunta di uno di questi farmaci nella terapia dello scompenso cardiaco, le principali linee-guida non specificano l'uso di una particolare molecola.

La CRF pur ritenendo che eplerenone è sovrapponibile agli altri AA per quanto riguarda la riduzione della mortalità totale e cardiovascolare nei pazienti con scompenso cardiaco (sia di tipo cronico sia a seguito di IMA), esprime parere non favorevole all'inclusione in PTR in quanto il farmaco presenta un bilancio costo-beneficio sfavorevole. Per quanto riguarda la sicurezza riconosce a eplerenone il vantaggio dell'assenza di ginecomastia, non ne esclude quindi l'impiego, in deroga al PTR, in singoli casi in cui, a giudizio del medico curante, tale evento avverso rappresenti un problema clinico.

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Tabella 1. Principali caratteristiche degli studi EPHESUS e EMPHASIS-HF

	EPHESUS (NEJM 2003)	EMPHASIS-HF (NEJM 2011)
Popolazione	6642 pz di 27 nazioni (età media 64, 71% uomini) con IMA (da 3 a 14 gg prima), ipertrofia ventricolare sx (frazione di eiezione \leq 40%, media 33%) e scompenso cardiaco. Tutti i pz hanno ricevuto la terapia standard (ACE-inibitori o sartani, diuretici, beta bloccanti e riperfusione coronarica). Esclusi pz con $k > 5$ mmol/l	2737 pazienti di età ≥ 55 (media 69) in classe NYHA II, frazione di eiezione ≤ 30 o 35% (per un 3,5% dei pz con tempo QRS > 130 ms) - media 26%, con un ricovero CV negli ultimi 6 mesi, in trattamento con ACE-inibitori o sartani + beta bloccanti. Esclusi pz con $k > 5$ mmol/l, con disfunzione renale o IMA (entro 30 gg); 50% pz infartuati tra 30 e 180 gg prima dell'arruolamento
Intervento	Eplerenone 25 mg/die (fino a un max di 50 mg/die dopo 4 sett - n=3319)	Eplerenone 25 mg/die (fino a un max di 50 mg/die dopo 4 sett - n=1364); 60% ha assunto la dose massima (media: 39 mg)
Controllo	Placebo (n=3313)	Placebo (1373)
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> • PRIMARIO: mortalità totale • PRIMARIO: mortalità per cause CV o primo ricovero per un evento CV (scompenso, recidiva di IMA, ictus o aritmia ventricolare) • mortalità per cause CV • mortalità totale + ricovero in ospedale 	<ul style="list-style-type: none"> • PRIMARIO: mortalità per cause CV o primo ricovero per scompenso • mortalità totale o primo ricovero per scompenso • mortalità totale • mortalità per cause CV • ricovero in ospedale • ricovero per scompenso
Tempo (durata)	Medio: 16 mesi	Mediano: 21 mesi

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Tabella 2. Principali risultati dello studio EPHESUS

	Eplerenone	Placebo	NNT/H (95% CI) ¹³
mortalità totale *	14%	17%	44 (25 - 174)
mortalità per cause CV o primo ricovero per un evento CV *	27%	30%	31 (19 - 88)
mortalità per cause CV	12%	15%	44 (26 - 148)
mortalità totale + ricovero in ospedale	52%	55%	33 (19 - 147)
iperkaliemia grave	6%	4%	63
ipokaliemia grave	8%	13%	22
creatinina sierica	6,9 umol/l	3,9 umol/l	
problemi respiratori	22%	24%	44

*indicatore principale

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Tabella 3. Principali risultati dello studio EMPHASIS-HF

	Eplerenone	Placebo	NNT/H (95% CI)
mortalità per cause CV o primo ricovero per scompenso *	18%	26%	14
mortalità totale o primo ricovero per scompenso	20%	27%	14
mortalità totale	13%	16%	33
mortalità per cause CV	11%	14%	38
ricovero in ospedale	30%	36%	17
ricovero per scompenso	12%	18%	16
iperkaliemia	8%	4%	24

*indicatore principale

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Tabella 4. Principali risultati della metanalisi di Chatterjee et al

	n. studi (n. pz)	Eplerenone	Placebo	NNT/H (95% CI)
Mortalità totale	2 (9369)	14%	16%	41 (27-88)
Mortalità CV	2 (9369)	12%	14%	42 (29-88)
Ginecomastia	2 (9361)	0,5%	0,7%	NS
Iperkaliemia	3 (9489)	6,1%	3,8%	37 (19-140)

	n. studi (n. pz)	Altri ant. aldost	Controllo	NNT/H (95% CI)
Mortalità totale	12 (3569)	19%	25%	16 (12-24)
Mortalità CV	4 (2553)	26%	34%	12 (9-19)
Ginecomastia	6 (2279)	5,4%	0,9%	23 (11-49)
Iperkaliemia	10 (3342)	8,1%	4,5%	NS

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

BIBLIOGRAFIA

-
- ¹ Pitt B, et al. Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-21
 - ² Zannad F, et al. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11-21.
 - ³ Pitt B, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 2003;341:709-17
 - ⁴ Chatterjee s, et al. Eplerenone is not superior to older and less expensive aldosterone antagonists. *Am J Med* 2012;125:817-25

 - ⁵ 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;128:e240-e327. Disponibile su <http://circ.ahajournals.org/content/128/16/e240>

 - ⁶ The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012.
 - ⁷ National Clinical Guideline Centre. (2010) Chronic heart failure: the management of chronic heart failure in adults in primary and secondary care. London: National Clinical Guideline Centre. Available from: <http://guidance.nice.org.uk/CG108/Guidance/pdf/English>
 - ⁸ Public assessment report of the Medicines Evaluation Board in the Netherlands. Eplerenone. November 2012
 - ⁹ http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2002/21-437_Inspra.cfm

 - ¹⁰ Australian Public Assessment Report for Eplerenone. October 2013

 - ¹¹ Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC). Eplerenone in heart failure post myocardial infarction. November 2009

 - ¹² Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC). Eplerenone in NYHA class II heart failure. April 2014

 - ¹³ Adjunctive treatment with eplerenone reduced morbidity and mortality in acute myocardial infarction. *EBM* 2003; vol 8: 146