



Assessorato Politiche per la Salute

*Commissione Regionale Farmaco*

(D.G.R. 1999/2006)

*Parere relativo a:*

DIPIRIDAMOLO + ACIDO ACETILSALICILICO

Febbraio 2009

## Motivazione CRF della non introduzione in PTR dell'associazione dipiridamolo + acido acetilsalicilico

In merito alla richiesta di inclusione in PTR dell'associazione dipiridamolo + acido acetilsalicilico, la Commissione Regionale del Farmaco ha esaminato le fonti scientifiche disponibili al riguardo e esprime il seguente parere.

### Revisione critica delle evidenze disponibili

Le evidenze di efficacia dell'associazione dipiridamolo a rilascio modificato (DP) + acido acetilsalicilico (ASA) nella prevenzione secondaria dell'ictus provengono sostanzialmente da 2 studi che, in virtù di una numerosità campionaria consistente, condizionano in gran parte i risultati delle metanalisi: lo studio ESPS2 (1) e lo studio ESPRIT (2). Oltre a questi studi, che considerano come confronto il placebo, va considerato anche lo studio testa-a-testa PRoFESS (3) che confronta l'associazione DP/ASA con il clopidogrel.

**ESPS2 (1)** Si tratta di uno studio in doppio cieco che confronta quattro trattamenti: placebo, DP alla massima dose (200 mg x 2), DP + ASA a basso dosaggio (25 mg x 2), ASA a basso dosaggio (25 mg x 2). Nello studio sono stati inclusi pazienti che hanno presentato un TIA o un ictus nei tre mesi precedenti. Il *follow-up* è stato di 2 anni. Tre erano gli *endpoint* considerati: ictus, morte, ictus e/o morte.

Nella interpretazione dei dati dello ESPS2 vanno ricordati alcuni aspetti critici:

- 1) la dose quotidiana di ASA utilizzata nello studio (25 mg x 2) è la metà di quella comunemente raccomandata (100 mg)
- 2) la frequenza di interruzione del trattamento tra i pazienti in terapia con ASA è uguale a quella del placebo (21%), mentre il tasso di interruzione del trattamento nei due bracci che assumono DP è notevolmente superiore (29%), principalmente a causa di cefalea.

I risultati mostrano una differenza statisticamente significativa in favore dell'associazione ASA + DP rispetto al solo ASA quando si considerino gli *endpoint* ictus o morte/ictus, ma non quando si considerino come *endpoint* la morte o gli ictus fatali.

La riduzione di rischio assoluto è dell'1,5% con un NNT di 67 (95% CI 15-230).

**ESPRIT (2)** Si tratta di uno studio indipendente a tre bracci, randomizzato, in aperto, che confronta DP + ASA con il solo ASA, somministrato a dosaggio libero. Sono stati inclusi pazienti che hanno presentato un TIA o un ictus minore nei 6 mesi precedenti. L'outcome primario composito era: morte da qualsiasi causa vascolare, ictus non fatale, infarto miocardio non fatale e sanguinamento maggiore. Il *follow-up* medio è stato di 3,5 anni.

Come già osservato per lo ESPS2, anche nel caso di questo studio i risultati vanno interpretati con cautela per la presenza di alcune criticità:

- 1) nel diagramma di flusso gli autori dichiarano di avere effettuato una analisi *Intention To Treat* (ITT), includendovi anche 52 pazienti del braccio ASA + DP e 49 pazienti del braccio ASA di cui non era disponibile alcun dato di *follow-up*. Ciò solleva una certa perplessità.
- 2) le dosi di ASA utilizzate variavano da 30 mg/die a 325mg/die. La percentuale di pazienti trattati con una dose bassa di ASA (30 mg) è maggiore nel braccio ASA rispetto al braccio ASA + DP (46% vs 42%).
- 3) la frequenza di sospensione del trattamento per effetti avversi è stata molto maggiore nel braccio ASA + DP (34% dei pazienti, principalmente per cefalea), rispetto al braccio ASA (13%).
- 4) gli autori non riportano se dopo la sospensione del trattamento previsto dal protocollo dello studio i pazienti abbiano ricevuto trattamenti alternativi.

I risultati mostravano una differenza significativa a favore dell'associazione ASA + DP solo nell'analisi ITT e non nell'analisi *per protocol*. Tale differenza compariva dopo 2 anni di trattamento.

Nell'analisi ITT la riduzione di rischio assoluto era del 1% annuo e l'NNT era 104 (95% CI 55-1006).

Poiché l'*endpoint* primario comprendeva anche gli eventi emorragici maggiori, gli unici per i quali – in una analisi separata – si osservava una differenza statisticamente significativa, si può ipotizzare che i risultati discrepanti fra analisi ITT e *per protocol* siano dovuti alla combinazione di due fattori all'interno del braccio

ASA + DP: una maggiore incidenza di gravi eventi emorragici (ricordiamo che in questo braccio vi era una percentuale maggiore di pazienti che assumevano ASA a dosi più elevate), e allo stesso tempo una maggiore percentuale di pazienti che hanno sospeso il trattamento, sottraendosi quindi al rischio di eventi emorragici. In sostanza la differenza osservata nell'analisi ITT potrebbe essere spiegata non tanto da una differenza in termini di efficacia tra i due trattamenti, quanto dalla diversa incidenza di un effetto collaterale (emorragie) in due popolazioni diversamente esposte al fattore di rischio (assunzione di ASA).

Ai fini della valutazione è poi necessario considerare i risultati dello studio **PRoFESS** (3), che ha confrontato ASA + DP con clopidogrel in pazienti che nei tre mesi precedenti avevano presentato un ictus ischemico. L'*endpoint* primario era la comparsa di un nuovo ictus. Il PRoFESS era stato inizialmente progettato come studio di superiorità ed è stato successivamente modificato in studio di non inferiorità.

I risultati finali (la cui validità è supportata da una potenza dell'82% per una riduzione del **rischio relativo** del 6,5% di ASA + DP vs clopidogrel) non dimostrano la non inferiorità dell'associazione ASA + DP rispetto al clopidogrel.

## **Conclusioni**

La revisione critica delle letterature principale sull'associazione ASA + DP nella prevenzione secondaria dell'ictus mostra effetti incerti e non più che marginali rispetto ad ASA in monoterapia.

Questa conclusione deve essere fatta tenendo conto che i confronti disponibili hanno considerato l'ASA a dosaggi inferiori a quello comunemente usato nella pratica clinica e che l'associazione ASA + DP potrebbe essere inferiore anche al clopidogrel (non inferiorità non dimostrata), che a sua volta ha effetti marginali rispetto all'ASA in monoterapia (0,5% di riduzione di rischio assoluto nello studio CAPRIE).

Tutte le revisioni sistematiche e le metanalisi disponibili sulla associazione ASA + DP si basano principalmente sugli studi ESPS2 e ESPRIT, e i loro risultati sono pertanto condizionati dalle limitazioni precedentemente descritte a proposito dei singoli studi.

L'elevato costo in rapporto agli effetti modesti ha portato a riservare il clopidogrel ai soli pazienti che non tollerano l'ASA, e per i quali l'associazione ASA + DP non sarebbe ovviamente indicata.

La CRF non ritiene pertanto necessaria l'inclusione dell'associazione nel Prontuario Terapeutico Regionale.

## **Bibliografia:**

- 1) Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study 2: dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996; 143: 1-13.
- 2) The ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1665-73.
- 3) Sacco R.L. et al Aspirin and Extended-Release Dipyridamole versus Clopidogrel for Recurrent Stroke. *N Engl Journ Med* 2008;359:1238-51

Documento approvato dalla CRF nella seduta del 12 febbraio 2009