

Sitaxentan

Hipertensió pulmonar

Informe per la Comissió Farmacoterapèutica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron
Data 14/02/08/ Codi 03/08

1.- SOLICITUD I DADES DEL PROCÉS D' AVALUACIÓ

Facultatiu que efectua la sol·licitud: XXX

Servei: Neumologia

Justificació de la sol·licitud: Tractament de pacients amb hipertensió pulmonar classificada en la categoria funcional III de l'organització mundial de la salut (OMS) per millorar la seva capacitat de realitzar exercici.

Data de recepció de la sol·licitud: 20/12/2007

Autors: Juan Luis Saucedo, Juan Carlos Juárez, Lourdes Girona

2.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT

Nom genèric: Sitaxentan

Nom comercial: Thelin ®

Laboratori: Praxis Pharmaceutical SA

Grup terapèutic. Denominació: Altres antihipertensius Codi ATC: C02KX

Via de administració: Oral

Dispensació: Hospitalària

Via de registre: Centralitzat

Presentacions i preu				
Forma farmacèutica i dosi	Envàs de x unitats	Codi	Cost por unitat PVP amb IVA	Cost por unitat PVL amb IVA
Comprimits amb coberta pel·licular 100mg	28 comp	6582206	84.49€	82.8€

3.- AREA D'ACCIÓ FARMACOLÒGICA.

3.1 Mecanisme d'acció.

El sitaxentan és un antagonista dels receptors A i B de endotelina (ETA) i (ETB), és aproximadament 6.500 vegades més selectiu per a ETA que per a ETB.

Les accions predominants de la unió de endotelina-1 (ET-1) a ETA són vasoconstricció i remodelat vascular, mentre que la unió a ETB origina l'aclariment de ET-1, així com els efectes vasodilatadors/antiproliferatius.

3.2 Indicacions clíniques formalment aprovades i data d'aprovació.

AEM i PS, i EMEA: Tractament de pacients amb hipertensió pulmonar classificada en la categoria funcional III de la organització mundial de la salut (OMS) per millorar la seva capacitat de realitzar exercici.

FDA: no aprovat

3.3 Posologia, forma de preparació i administració.

Adults: via oral en dosi única de 100mg/24h, es pot prendre amb o sense aliments. (però amb aliments amb alt contingut en greix es disminueix l'absorció)

Si malgrat el tractament amb sitaxentan hi ha deteriorament clínic durant com a mínim 12 setmanes ha de considerar-se el tractament amb teràpies alternatives. També es pot ampliar a 24 setmanes.

3.4 Farmacocinètica.

La biodisponibilitat absoluta és del 70-100%. Presenta unió a proteïnes plasmàtiques, especialment a albúmina, del 99%.

Es metabolitza àmpliament i presenta una eliminació del 50-60% per via urinària

3.5 Característiques comparades amb altres medicaments amb la mateixa indicació disponibles a l'Hospital.

Característiques comparades amb altres medicaments semblants		
Nom	Sitaxentam	Bosentan
Presentació	Comprimits amb coberta pel·licular 100mg	Comprimits de 62,5mg i comprimits de 125mg
Posologia	100mg/24h	Tractament (HPA): dosi inicial de 62,5mg/12h durant 4 setmanes, dosi de manteniment de 125mg/12h. Pacients que no responguin amb dosis de manteniment de 125mg/12h es pot pujar la dosi, prèvia valoració risc/benefici, a 250mg/12h
Indicació	Pacients amb hipertensió pulmonar amb categoria funcional III	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tractament de la hipertensió arterial pulmonar per millorar els símptomes i la capacitat d'exercici en pacients amb grau funcional III. ▪ Reducció del nombre de noves úlceres digitals en pacients amb esclerosi sistèmica amb alteració digital ulcerosa activa
Característiques diferencials	Presenta selectivitat per ETA, menor hepatotoxicitat, una millor posologia (cada 24h) que el bosentan, fet que facilita el compliment terapèutic	

4.- AVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA.

4.1 Assaigs clínics disponibles per a la indicació clínica avaluada

Es mostren els estudis més destacats, en els que es van comparar diferents dosis de sitaxentam amb placebo, en algun cas també es va comparar bosentan i en un altre en el que es va comprovar l'eficàcia en pacients que havien fracassat amb el tractament amb bosentan. Com variable per comprovar l'eficàcia es va fer servir, en la majoria dels estudis, la distància caminada en 6 minuts (6MW), canvis de classe funcional segons la classificació de la OMS o la NYHA i empitjorament clínic.

4.2.a Resultats dels assaigs clínics

Taula 1. STRIDE-1

Referència: Barts J.R. Et al "sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension" *Am J Respir Crit Care Med* 2004, 169; 441-447,

Breu descripció de l'assaig:

-Nº de pacients: 178

-Disseny: Estudi multicèntric, randomizat, doble-cec, placebo control de 12 setmanes de durada

-Tractament grup actiu i tractament grup control: grup actiu: Sitaxentan 100mg/24 h o 300mg/24h, grup control: placebo

-Criteris d'inclusió: pacients entre 16-75 anys amb hipertensió arterial pulmonar (HAP) idiopàtica, el pic Vo_2 entre 25-75% del predictible, pressió de l'arteria pulmonar principal (Ppa) >25mmHg en repòs, pressió pulmonar capil·lar o pressió diastòlica final del ventricle esquerre < 15mmHg, i la resistència vascular pulmonar ≥ 240 dynes/s/ cm^5 .

-Criteris d'exclusió: malaltia parènquimal pulmonar significant, hipertensió portal, malaltia hepàtica crònica, VIH, disfunció hepàtica (nivell de aminotransferasa sèrica > 3 vegades al límit superior de normalitat), insuficiència renal crònica, o haver rebut tractament crònic amb prostaglandines (PG) anàlegs de PG o antagonistes del receptor ET 30 dies abans de la inclusió en l'estudi.

-Pèrdues:12

-Tipus d'anàlisi: intenció de tractar				
Resultats				
Variable avaluada en l'estudi	Sitaxentan 100mg N (55)	Sitaxentan 300mg N (63)	Placebo N (60)	p
Resultat principal -canvi en el pic Vo_2 a les 12 setmanes	0.5%	3.1% $p<0.01$	0	-
Resultats secundaris d'interès				
- increment marxa de 6 minuts	+22m	+20m	-13m	<0.01
- New York association class (NYHA)				
- Millorament	29%	30%	15%	<0.002
- empitjorament	0%	2%	7%	
- Empitjorament clínic	0%	2%	5%	
Efectes adversos				
- Mal de cap	45%	46%	34%	
- Edema perifèric	16%	25%	17%	
- Nàusees	23%	18%	19%	
- Augment del INR o PT	14%	24% $p<0.02$	5%	
- Congestió nasal	16%	20%	10%	
- Mareig	14%	10%	10%	

*INR (ràtio internacional normalitzat), PT (temps de protrombina)

En relació amb els paràmetres hemodinàmics es va observar una millora de la resistència vascular pulmonar ($p<0.001$ per a ambdós casos) i del índex cardíac ($p=0.013$ per al grup de sitaxentan 100mg i $p<0.001$ per al de 300mg)

Taula 2. STRIDE-2

Referència: Barts J.R. Et al "Treatment of pulmonary arterial hypertension with selective endothelin-A receptor antagonist sitaxentan" *J Am Coll Cardiol* 2006; 47 : 2049-56

Breu descripció de l'assaig:

-Nº de pacients: 245

-Disseny: Estudi multicèntric, randomizat, doble-cec, placebo control amb un braç obert de bosentan, de 18 setmanes de durada

-Tractament grup actiu i tractament grup control: grup actiu: Sitaxentan 50mg/24 h o 100mg/24h, grup control: placebo i braç obert bosentan 62.5mg/12h durant 4 setmanes i després dosi de manteniment de 125mg/12h

-Criteris d'inclusió: pacients entre 12-78 anys amb hipertensió arterial pulmonar (HAP) II, III o IV, amb símptomes de HAP, idiopàtic associat amb malaltia del teixiu connectiu, o defecte atrial septal reparat, defecte ventricular septal, o palès ductus arteriosus al menys un any abans de l'estudi, HAP associat a defecte atrial septal no reparat, pressió de la arteria pulmonar >25 mmHg en repòs, pressió diastòlica final del ventricle esquerre ≤ 15 mmHg, i resistència pulmonar ≥ 3 Wood, distància caminada 6 minuts (&MW) ≥ 150 m i ≤ 450 m. Per a pacients <18 anys el pes ha de ser ≥ 50 Kg.

-Criteris d'exclusió: malaltia parènquimal pulmonar significativament, hipertensió portal, malaltia hepàtica crònica, VIH, disfunció hepàtica (nivell de transaminasa hepàtica > 1.5 x el límit superior de normalitat (ULN)), insuficiència renal, malaltia cardíaca, història de apnea del sonni obstructiva, fallada de bosentan a causa de seguretat o inadequada resposta clínica, o haver rebut tractament amb prostaglandines (PG) fosfodiesterasa inhibidor, o antagonista del receptor ET, o algun tractament nou per la HAP en els 30 dies abans de la inclusió en l'estudi.

-Pèrdues:31

-Tipus d'anàlisi: intenció de tractar

Resultats

Variable avaluada en l'estudi	Sitaxentan 50mg N (62)	Sitaxentan 100mg N (61)	Bosentan N(60)	Placebo N (62)
Resultat principal - variació de la distància de 6 minuts caminada (6MW) respecte a la línia basal restant a placebo	+ 17.8m	+24.9 m	+23.0 m	-
Resultats secundaris d'interès				
- Canvis de classe funcional segons la classificació de la OMS				
o Millorament	ns	98%	ns	87%
o Empitjorament	13%	2% $p=0.04$	9%	13%
- Incidència d'empitjorament clínic (nº de pacients)	6	4	9	10

Efectes adverses				
- Edema	5	7	9	5
- Congestió nasal	2	7	5	4
- Mal de cap	5	5	6	5
- Nàusees	3	1	4	0
- Fatiga	1	3	3	2
- Mareig	2	2	3	2
- Insomni	1	3	0	0

Els temps d'empitjorament clínic durant les 18 setmanes d'estudi van presentar una millora per al grup de sitaxentan 100mg versus placebo ($p=0.08$), no va haver diferències significatives per al grup de sitaxentan 50mg o de bosentan comparat amb placebo. En el relacionat amb la disnea segons puntuació Borg s'observa una millora no significativa del grup sitaxentan 100mg, mentre que en el grup de 50mg i el braç obert de bosentan no hi ha diferència amb la línia base, i en el grup placebo s'observa un empitjorament.

Taula 3.
Referència: Raymond L. Et al “ Sitaxentan Treatment for patients with pulmonary arterial hypertension discontinuing Bosentan”

Breu descripció de l'assaig:

- Nº de pacients: 48
- Disseny: Estudi multicèntric, randomizat, doble-cec, paral·lel grup de 12 setmanes de durada
- Tractament grup actiu i tractament grup control: grup actiu: Sitaxentan 50mg/24 h o 100mg/24h.
- Criteris d'inclusió: pacients entre 12-75 anys amb hipertensió arterial pulmonar (HAP), que hagin deixat bosentan per causes de seguretat o inadequada eficàcia, amb HAP idiopàtic o associat amb malaltia del teixit connectiu, defecte congènit cardíac, pressió de l'arteria pulmonar ≥ 25 mmHg en repòs, pressió diastòlica final del ventricle esquerre ≤ 15 mmHg, i resistència pulmonar ≥ 3 Wood
- Criteris d'exclusió: malaltia parènquimal pulmonar, hipertensió portal, malaltia hepàtica, VIH, disfunció hepàtica (nivell de transaminasa hepàtica $> 1.5x$ el límit superior de normalitat (ULN)), insuficiència renal, malaltia cardíaca, apnea del son, haver rebut tractament amb prostaciclina o inhibidor de fosfodiesterasa 14 dies abans del enrolament.
- Pèrdues:5
- Tipus d'anàlisi: intenció de tractar

Resultats

Variable avaluada en l'estudi	Sitaxentan 50mg	Sitaxentan 100mg	Sitaxentan 50mg	Sitaxentan 100mg
	Subgrup que va suspendre bosentan per raons d'eficàcia		Subgrup que va suspendre bosentan per raons de seguretat	
Resultat principal				
- variació de la distància 6 minuts caminada:				
o increment $>15\%$	10%	33%		22%
o disminució $>15\%$	15%	20%	0%	0%
- Canvis de classe funcional segons la classificació de la OMS				
o Millora	10%	7%	25%	33%
o Empitjorament	20%	13%	0%	22%
- disnea puntuació borg				
o Millora	10%	27%		
o Empitjorament	20%	20%		

En l'estudi de Barst et al, de 12 setmanes realitzat en 20 pacients (6 nens i 14 adults), als que se'ls va administrar dosis de sitaxentan de 100 i 500mg, es va observar millora en 6MW, respecte a la línia base, a les 6 i 12 setmanes respectivament, de 466 ± 132 i 515 ± 141 , $p=0.006$. També hi ha una millora en la pressió de l'arteria pulmonar i del índex de resistència vascular, $63 \pm 20 - 50 \pm 22$ mmHg, $p=0.0002$; i $20 \pm 11 - 14 \pm 13$ Uxm², $p=0.008$, respectivament. En la fase d'extensió del estudi es va observar el desenvolupament de 2 casos d'hepatitis, sobre la setmana 16-17 es va observar un augment significatiu en les activitats de tots els enzims hepàtics.

4.2.b Avaluació de la validesa i de la utilitat pràctica dels resultats

- La majoria dels estudis tenen una durada de 12 setmanes, fet que no assegura l'aparició de efectes molt greus com l'hepatitis, que en el cas del estudi Barts et al apareix sobre les 16-17 setmanes.
- En el cas del estudi Raymond L. et al per al grup de pacients que van suspendre el tractament amb bosentan per raons de seguretat, no es van poder extraure bé les dades d'eficàcia del sitaxentan. A més el numero de pacients inclosos en l'estudi és baix, motiu que fa que els resultats no siguin molt significatius.
- En l'estudi Barst et al de 12 setmanes realitzat en 20 pacients, no queda clar a quina dosi corresponen els resultats, ni la freqüència de dosificació.
- No hi ha estudis que valorin l'eficàcia del sitaxentan en combinació amb altres fàrmacs utilitzats per al tractament de la HAP.

4.3 Revisions sistemàtiques publicades i conclusions

En la revisió sistemàtica de Torres F cal destacar les dades obtingudes en l'estudi de continuació de STRIDE-2, STRIDE-2X, en el que van haver dos braços, bosentan (n=84) i sitaxentan (n=145), i una durada de 40 ± 15 setmanes. Es va observar un augment significatiu en el temps d'empitjorament clínic per al grup tractat amb sitaxentan; pel que al risc de funció hepàtica alterada va ser del 4% per sitaxentan davant del 14% per bosentan ($p=0.004$); pacients tractats amb bosentan van ser més susceptibles de discontinuar l'estudi per alteracions de la funció hepàtica (9% vs. 1%, $p=0.004$)

5. AVALUACIÓ DE LA SEURETAT.

5.1. Descripció dels efectes adversos més significatius (per la seva freqüència o gravetat)

Els efectes adversos més freqüents segons fitxa tècnica, són amb una freqüència \geq al 2% : estrenyiment, epistaxis, sufocacions, augment del quocient INR, insomni, congestió nasal, nàusees, edema perifèric i prolongació del temps de protrombina (PT).

També es documenta un augment de ALT y/o AST >3 ULN del 7% per pacients tractats amb sitaxentan 100mg i del 5% per pacients tractats amb placebo; i >5 ULN del 4% i del 0,6% respectivament.

Referència: Discussió científica de la EMEA

Resultats de seguretat

- Hepatotoxicitat	Placebo	Sitaxentan 100mg	Bosentan	Significació estadística
-Augment ALT >5 x ULN	0.7 %	4 %	6 %	Ns
-Augment ALT i/o AST >3 x ULN	5 %	7 %	12 %	Ns
- Augment ALT i/o AST >3 x ULN, després d'un any d'exposició.		4 %	14 %	NND*=10

* calculat amb diferència bosentan-sitaxentan 100mg

5.2. Precaucions d'ús en casos especials

-Precaucions a l'embaràs: No es recomana l'ús en l'embaràs ja que ha demostrat ser teratogènic en rates

-Precaucions en lactància: Es recomana no donar el pit mentre s'utilitza el fàrmac, degut a que es va observar que sitaxentan pot passar a llet materna en el cas de rates tractades amb sitaxentan.

- Contraindicacions:

- Pacients amb nivells elevats d'aminotransferasas abans del inici del tractament (>3xULN (límit superior de la normalitat))
- Administració concomitant amb ciclosporina A
- Lactància

6. AREA ECONÒMICA

6.1-Cost tractament / dia i cost del tractament complet. Cost incremental. Comparació amb la teràpia de referència o alternativa a dosis usuals.

Comparació de costos del tractament avaluat enfront altres alternatives		
	Medicament	
	Sitaxentan	Bosentan
	Theolin® 100mg, 28comp	Tracleer® 62'5/125 mg, 56comp
Preu unitari (PVL+IVA) *	82.8 €	41.4€
Posologia	100mg/24h	Inici 62.5/12h Manteniment: 125/12h
Cost dia	82.8 €	41.4€* 82.8€
Cost tractament any	30222€	Primer any: 28980 € 1242 (1 ^o mes) + 27738 (11mesos) Successius: 30222 €
Cost incremental (diferencial)	1 ^o any → + 1242 € 2 ^o any → 0 €	Referència

* Durant el primer mes de tractament (dosis 62.5mg/12h) es dona un comprimit de 125 partir per la meitat, i s'aprofita l'altra meitat per la següent dosi (quan el pacient esta amb la dosi de inici).

6.2. Estimació del número de pacients/any candidats a l'hospital, cost estimat anual i unitats d'eficàcia anuals.

Es preveu tractar en un any, al voltant de 6 pacients, així que el primer any de tractament suposaria un cost incremental de 7452 € (on el desencadenant de la diferència va a estar en el primer mes) i per als següents anys no hi ha cap diferència

7.- AREA DE CONCLUSIONS.

7.1 Resum dels aspectes més significatius i proposta.

El sitaxentan és un nou antagonista dels receptors d'endotelina, amb una major selectivitat per ETA, el que fa que s'antagonitzin els efectes negatius de l'endotelina amb major freqüència que els positius (deguts al ETB)

Es va observar en el tractament de la HAP com el sitaxentan, a dosis terapèutiques (100mg/24h), te eficàcia clínica i presenta una lleugera millora respecte al tractament amb bosentan. Fet que es va demostrar en les variables principals dels estudis existents (variació 6MW, classificació del grau de HPA, incidència d'empijorament clínic).

En el cas de pacients que han discontinuat la teràpia amb bosentan, especialment per motius d'eficàcia, aquests s'observen com potencials beneficiaris de aquesta teràpia.

El sitaxentan presenta una menor hepatotoxicitat que el bosentan, indicada per l'elevació dels enzims hepàtics

7.2 Lloc en terapèutica. Condicions d'utilització a l'hospital. Aplicacions de les dades i conclusions a l'hospital.

Malgrat que les dades d'eficàcia i seguretat de sitaxentan no semblen molt superiors a bosentan, consideren que el sitaxentan es pot introduir a la guia farmacoterapèutica de l'hospital per al tractament de malalts amb HAP amb grau III o IV, que presenten problemes amb el tractament amb bosentan, tant d'eficàcia com de toxicitat. Seria necessari un protocol d'utilització.

8.- BIBLIOGRAFIA.

1. Barts J.R. Et al "sitaxentan therapy for pulmonary arterial hypertension" Am J Respir Crit Care Med , 2004, 169; 441-447
2. Barts J.R. Et al "Treatment of pulmonary arterial hypertension with selective endothelin-A receptor antagonist sitaxentan" J Am Coll Cardiol 2006; 47 : 2049-56
3. Barts J.R. et al "Clinical efficacy of sitaxentan, an endothelin-A receptor antagonist, in patients with pulmonary arterial hypertension" Chest 2002; 121: 1860-1868.
4. Discussió científica EMEA. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/thelin/H-679-en6.pdf>
5. Fixa tècnica sitaxentan. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/thelin/H-679-PI-es.pdf>
6. Fixa tècnica Bosentan. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tracleer/H-401-PI-es.pdf>
7. Raymond L. Et al " Sitaxentan Treatment for patients with pulmonary arterial hypertension discontinuing Bosentan" J Heart Lung Transplant 2007, 26, (1) 63-69
8. Torres F. "Systematic review of randomised, double-blind clinical trials of oral agents conducted in patients with pulmonary arterial hypertension" Int J Clin Pract 2007, 61, 10: 1756-1765

9.-ANEXE.

New York Heart Association (NYHA) Classification:

A functional and therapeutic classification for prescription of physical activity for cardiac patients

- Class I: patients with no limitation of activities; they suffer no symptoms from ordinary activities.
- Class II: patients with slight, mild limitation of activity; they are comfortable with rest or with mild exertion.
- Class III: patients with marked limitation of activity; they are comfortable only at rest.
- Class IV: patients who should be at complete rest, confined to bed or chair; any physical activity brings on discomfort and symptoms occur at rest.

WHO classification of functional status of patients with pulmonary hypertension

Class Description

- I → No limitation of usual physical activity; ordinary physical activity does not cause dyspnea, fatigue, chest pain, or presyncope
- II → Mild limitation of physical activity; no discomfort at rest; but normal activity causes increased dyspnea, fatigue, chest pain, or presyncope
- III → Marked limitation of activity; no discomfort at rest but less than normal physical activity causes increased dyspnea, fatigue, chest pain, or presyncope
- IV → Unable to perform physical activity at rest; may have signs of RV failure; symptoms increased by almost any physical activity