

SELEXIPAG PER L'IPERTENSIONE ARTERIOSA POLMONARE

A cura della Dott.ssa Antonia Manti

L'ipertensione arteriosa polmonare (PAH) è una malattia rara caratterizzata da aumenti della resistenza vascolare polmonare che porta allo scompenso del cuore destro. La PAH si riferisce più comunemente a pressioni polmonari elevate secondarie a cause precapillari e non attribuibili a malattie polmonari, cardiache o tromboemboliche croniche (1). L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha classificato l'ipertensione polmonare in 5 classi (tabella 1). L'incidenza di PAH è di circa 2,4 casi per milione all'anno e la malattia è 2-4 volte più frequente nelle donne che negli uomini (2). PAH porta a morbilità derivante da elevate pressioni cardiache a destra che, alla fine, portano a insufficienza cardiaca destra, necessità di trapianto polmonare e morte. Non esiste una cura per la PAH e le terapie disponibili rallentano solo la progressione della malattia o forniscono sollievo sintomatico (3). Nella PAH, i livelli di prostaciclina e ossido nitrico, entrambi vasodilatatori potenti e inibitori dell'aggregazione piastrinica, sono diminuiti, mentre il livello di trombassano A₂, un potente vasocostrittore e promotore dell'aggregazione piastrinica, è aumentata (3). Inoltre, l'attività dell'endotelina-1 aumenta, con conseguente aumento della vasocostrizione e della proliferazione delle cellule muscolari lisce all'interno delle arterie polmonari (3). Le terapie approvate dalla FDA (Food and Drug Administration) per la PAH includono antagonisti del recettore dell'endotelina (ERAs), inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5), uno stimolatore solubile della guanilato ciclastasi, analoghi della prostaciclina o prostanoidi. Questi ultimi sono agonisti del recettore IP della prostaciclina che sono progettati per modulare la vasocostrizione polmonare, l'aggregazione piastrinica e la proliferazione delle cellule muscolari lisce che derivano da alterazioni nell'equilibrio di endotelina, ossido nitrico e prostaciclina (4). La scelta della terapia si basa su una varietà di fattori specifici del paziente, quali la gravità della malattia, le capacità fisiche, i valori emodinamici e i test ecocardiografici (5). Oltre, ai suddetti farmaci, vengono usati diuretici per sollievo sintomatico e anticoagulanti per la prevenzione di eventi tromboembolici (6). Sebbene spesso si utilizzino combinazioni di terapie, è stato dimostrato che la terapia mirata contro la prostaciclina è efficace per ridurre la morbilità nella PAH (5,7). Vi sono diversi analoghi della prostaciclina che vengono usati in terapia come l'epoprostenolo, il treprostinil e l'iloprost. Tuttavia, questi farmaci, a causa della loro instabilità farmacologica e della breve emivita, presentano delle limitazioni per la somministrazione, inclusa la necessità di infusione o somministrazione continua fino a 9 volte al giorno in alcuni casi (8). I farmaci analoghi della prostaciclina presentano molte limitazioni ed eventi avversi e ciò ha portato alla necessità di formulare nuovi farmaci con analogo sito d'azione.

TABELLA 1. CLASSIFICAZIONE DELLA PAH SECONDO L'OMS

1. Ipertensione arteriosa polmonare
1.1 Idiopatica
1.2 Ereditaria
1.2.1 BMPR2
1.2.2 Altre mutazioni
1.3 Farmaci e tossine
1.4 Associata a condizioni morbose
1.4.1 Malattie del tessuto connettivo
1.4.2 HIV
1.4.3 Ipertensione portale
1.4.4 Cardiopatie congenite
1.4.5 Schistosomiasi
2. Ipertensione polmonare secondaria a malattie ventricolari sinistre
2.1 Disfunzione sistolica del ventricolo sinistro
2.2 Disfunzione diastolica del ventricolo sinistro
2.3 Malattie valvolari
2.4 Ostruzioni al tratto di afflusso/efflusso ventricolare sinistro acquisite/congenite e cardiomiopatie congenite
2.5 Stenosi delle vene polmonari congenite/acquisite
3. Ipertensione polmonare secondaria a malattie polmonari
3.1 Bronchite cronica ostruttiva
3.2 Pneumopatie interstiziali
3.3 Altre pneumopatie miste ostruttive/restrittive
3.4 Disturbi respiratori correlati al sonno
3.5 Disordini ipoventilatori alveolari
3.6 Esposizione cronica ad elevate altitudini
3.7 Malattie polmonari dell'età evolutiva
4. Ipertensione polmonare cronica tromboembolica
4.1 Ipertensione polmonare post-tromboembolica
4.2 Altre ostruzioni dell'arteria polmonare
4.2.1 Angiosarcoma
4.2.2 Altri tumori intravascolari
4.2.3 Arteriti

SELEXIPAG

Alla fine del 2015, l'FDA ha approvato selexipag (Uptiva®), con la designazione di farmaco orfano, agonista orale selettivo del recettore IP della prostaciclina (9). Selexipag è approvato per il trattamento della PAH di classe funzionale (FC) II o III, secondo la classificazione dell'OMS (tabella 2), per ritardare la progressione della malattia e ridurre il rischio di ospedalizzazione. È un profarmaco, viene somministrato per via orale due volte

al giorno alla dose di 200 µg, viene rapidamente idrolizzato a un metabolita a lunga durata d'azione che è un agonista del recettore della prostaciclina IP altamente selettivo. Il recettore IP della prostaciclina è accoppiato ad una proteina Gs che, in seguito all'attivazione, provoca stimolazione dell'adenilato ciclasi ed un aumento delle concentrazioni di calcio citosolico (10). Selexipag e il suo metabolita vengono metabolizzati dal fegato da parte degli isoenzimi 3A4 e 2C8 del citocromo P-450 (CYP) e sono substrati per il polipeptide di trasporto dell'anione organico (OATP) 1B1 e OATP1B3. L'eliminazione avviene prevalentemente attraverso le feci, e in quantità trascurabile con le urine (11). Possibili effetti collaterali sono cefalea, diarrea, nausea e vomito, dolore alla mandibola, mialgia, dolore alle estremità, artralgia e rossore (9). Sulla base degli studi di farmacocinetica, non è necessario alcun aggiustamento per i pazienti con insufficienza epatica lieve o compromissione renale da lieve a moderata (12). In definitiva, l'attività sul recettore IP della prostaciclina determina vasodilatazione, inibizione della proliferazione delle cellule della muscolatura liscia delle arterie polmonari, inibizione dell'aggregazione piastrinica, ed effetti antinfiammatori (13).

TABELLA 2. CLASSI FUNZIONALI DELLA PAH SECONDO L'OMS

CLASSE	DESCRIZIONE
I	Pazienti con PAH ma senza conseguente limitazione dell'attività fisica. L'attività fisica ordinaria non causa eccessiva dispnea o affaticamento, dolore toracico
II	Pazienti con PAH con conseguente leggera limitazione dell'attività fisica. Stanno bene a riposo. L'attività fisica ordinaria causa dispnea eccessiva o affaticamento, dolore toracico, presincope
III	Pazienti con PAH con conseguente marcata limitazione dell'attività fisica. Stanno bene a riposo. Attività inferiore alla normale causa dispnea eccessiva o affaticamento, dolore toracico, presincope
IV	Pazienti con PAH con incapacità di svolgere qualsiasi attività fisica senza sintomi. Segni di scompenso cardiaco destro. Dispnea e/o affaticamento possono anche essere presenti a riposo. Il disagio è aumentato da qualsiasi attività fisica, presincope.

STUDI CLINICI

Selexipag è stato studiato in 2 studi randomizzati, multinazionali, in doppio cieco, controllati con placebo (14,15). In entrambi gli studi l'uso del farmaco è stato valutato in pazienti con PAH sintomatica, inclusa PAH dovuta a cause idiopatiche o ereditarie, malattia del tessuto connettivo, cardiopatia congenita o esposizione a droghe o tossine. Oltre ai pazienti che non stavano ricevendo alcuna terapia di base per la PAH, gli studi includevano pazienti che ricevevano un antagonista del recettore dell'endotelina (ERA) o un inibitore della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5) (o entrambi) a condizione che stessero assumendo una dose stabile di questi farmaci da almeno 12 settimane. I pazienti trattati con analoghi della prostaciclina sono stati esclusi. Il primo studio, di fase II, ha valutato gli effetti di selexipag sull'emodinamica polmonare in 43 pazienti assegnati casualmente in modo 3:1 al trattamento con selexipag o con placebo. A conclusione di questo studio si è avuto un aumento dell'indice cardiaco (alla settimana 17 c'è stato un aumento di 0,5 litri al minuto per metro quadrato di superficie corporea nei pazienti trattati con selexipag rispetto al placebo) e una resistenza vascolare polmonare significativamente ridotta del 33% alla 17° settimana. Gli effetti avversi sono stati riportati in quasi tutti i pazienti sia nel gruppo trattato che nel gruppo placebo e i più comuni che si sono verificati a seguito del trattamento con selexipag sono stati cefalea (67%), dolore alla mascella (36%), dolore a un'estremità (30%), nausea (27%) e nasofaringite (24%) (14). Sebbene lo studio fosse limitato dalla piccola dimensione del campione, gli effetti emodinamici positivi osservati hanno supportato ulteriori indagini su selexipag nel successivo studio di fase III (GRIPHON) (15). Lo studio GRIPHON è considerato il trial fondamentale per l'utilizzo di selexipag nella PAH. Questo studio è iniziato nel 2009 e si è concluso nel 2014, sono stati arruolati 1156 pazienti e sono stati randomizzati 1:1 a selexipag e placebo; circa l'80% dei pazienti stava assumendo una terapia standard per il trattamento della PAH, il 32% era in monoterapia con un inibitore della PDE5, il 14% con un antagonista del recettore dell'endotelina e il 32% stava ricevendo entrambe le terapie. I pazienti arruolati allo studio avevano una PAH prevalentemente idiopatica (56% dei pazienti nel complesso) o associata a malattia del tessuto connettivo (29% dei pazienti). L'endpoint primario era la mortalità e lo sviluppo di una complicanza dovuta a PAH (definita come progressione della malattia o peggioramento della IPA con conseguente avvio della terapia prostanoidea parenterale o supplementazione di ossigeno, ospedalizzazione per peggioramento della PAH o necessità di trapianto polmonare). Il 27% dei pazienti trattati con selexipag hanno avuto un evento di endpoint primario rispetto al 41,6 % di quelli trattati con placebo. La comparsa dell'endpoint secondario, comprendente la morte dovuta a PAH e ospedalizzazione per peggioramento della PAH, era anche significativamente inferiore nei pazienti trattati con selexipag rispetto ai riceventi del placebo: 17,8% contro 23,5%. Le percentuali di pazienti senza peggioramento dello stato di classificazione funzionale (FC) dell'OMS erano simili nei gruppi placebo e selexipag (rispettivamente 74,9% e 77,8%). I tassi di interruzione a causa di effetti avversi sono stati del 7,1% nel gruppo placebo e del 14,3% nel gruppo trattato con selexipag.

Gli effetti avversi più comuni che hanno portato all'interruzione dell'uso di selexipag sono stati cefalea (3,3% dei pazienti), diarrea (2,3%) e nausea (1,7%). Non c'era alcuna differenza significativa nei tassi di effetti avversi gravi nei gruppi selexipag e placebo e quelli più comuni sono stati: cefalea, diarrea, nausea, dolore alla mascella, vomito, mialgia, dispnea, anemia, ipotensione, ipertiroidismo.

Negli studi clinici non è stato osservato alcun aumento degli eventi emorragici maggiori con l'uso di selexipag, sebbene l'anemia fosse più comune nei pazienti trattati con selexipag rispetto a quelli trattati con placebo (16).

TABELLA 3. REAZIONI AVVERSE STUDIO GRIPHON ⁽¹⁵⁾

REAZIONE AVVERSA	PLACEBO (N.577)	SELEXIPAG (N.575)
CEFALEA	189 (32.8%)	375 (65.2%)
DIARREA	110 (19.1%)	244 (42.4%)
NAUSEA	107 (18.5%)	193 (33.6%)
DOLORE ALLA MANDIBOLA	36 (6.2%)	148 (25.7%)
PEGGIORAMENTO DELLA MALATTIA	206 (35.7%)	126 (21.9%)
VOMITO	49 (8.5%)	104 (18.1%)
DOLORE ALLE ESTREMITA'	46 (8.0%)	97 (16.9%)
DISPNEA	121 (21.0%)	92 (16.0%)
MIALGIA	34 (5.9%)	92 (16.0%)
VERTIGINI	85 (14.7%)	86 (15.0%)
EDEMA PERIFERICO	104 (18.0%)	80 (15.9%)
INFEZIONI RESPIRATORIE	80 (13.9%)	75 (13.0%)
ARTRALGIA	44 (7.6%)	62 (10.8%)
TOSSE	67 (11.6%)	56 (9.7%)
AFFATICAMENTO	59 (10.2%)	46 (8.0%)
IPOENSIONE	18 (3.1%)	29 (5.0%)
ANEMIA	31 (5.4%)	48 (8.3%)
SINCOPE	51 (8.8%)	37 (6.4%)

CONCLUSIONI

Selexipag è un agonista orale selettivo del recettore IP della prostaciclina approvato per la terapia della PAH, non è noto al momento se l'aggiunta di selexipag ad altre terapie, come un ERA o un inibitore PDE5, offra un beneficio aggiuntivo rispetto all'uso di selexipag da solo. È in corso un'estensione a lungo termine e in aperto dello studio GRIPHON per valutare ulteriormente la sicurezza e la tollerabilità di selexipag e si prevede che si concluda nel 2018 (17).

BIBLIOGRAFIA

1. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, et al. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2007; 30:104–9;
2. Archer SL, Weir EK, Wilkins MR. Basic science of pulmonary arterial hypertension for clinicians: new concepts and experimental therapies. *Circulation.* 2010; 121:2045–66;
3. Montani D, Gunther S, Dorfmüller P, et al. Pulmonary arterial hypertension. *Orphanet J Rare Dis.* 2013; 8:97;
4. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2016; 37:67–119;
5. Taichman DB, Ornelas J, Chung L, et al. Pharmacologic therapy for pulmonary arterial hypertension in adults: CHEST guideline and expert panel report. *Chest.* 2014; 146:449–75;
6. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2016; 37:67–119;
7. Macaulay TE, Covell MB, Pogue KT. An update on the management of pulmonary arterial hypertension and the pharmacist's role. *J Pharm Pract.* 2016; 29:67–76;
8. Ventavis (iloprost) package insert. San Francisco, CA: Actelion Pharmaceuticals US, Inc.; 2016 Oct.;
9. Upravi (selexipag) prescribing information. San Francisco, CA: Actelion Pharmaceuticals US, Inc.; 2015 Dec.;
10. Kuwano K, Hashino A, Asaki T, et al. 2-[4-[(5,6-diphenylpyrazin-2-yl) (isopropyl)amino] butoxy]-N-(methylsulfonyl) acetamide (NS-304), an orally available and long-acting prostacyclin receptor agonist prodrug. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007; 322:1181–8;
11. Kaufmann P, Okubo K, Bruderer S, et al. Pharmacokinetics and tolerability of the novel oral prostacyclin IP receptor agonist selexipag. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2015; 15:195–203;
12. Kaufmann P, Cruz HG, Krause A, et al. Pharmacokinetics of the novel oral prostacyclin receptor agonist selexipag in subjects with hepatic or renal impairment. *Br J Clin Pharmacol.* 2016; 82:369–79;
13. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2004; 351:1425–36;
14. Simonneau G, Torbicki A, Hoeper MM, et al. Selexipag: an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2012; 40:874–80;
15. Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2015; 373:2522–33;
16. Bruderer S, Hurst N, Kaufmann P, et al. Multiple-dose up-titration study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of selexipag, an orally available selective prostacyclin receptor agonist, in healthy subjects. *Pharmacology.* 2014; 94:148–56;
17. ClinicalTrials.gov. Long-term, single-arm, multicenter, open-label extension, Phase 3 study, to evaluate the safety and tolerability of ACT-293987 in patients with PAH who participated in the double-blind study AC-065A302 (GRIPHON). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT0112306?term=griphon&rank=2> (accessed 2016 Dec 20).