

Elena Tragni, Manuela Casula

Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Università degli Studi di Milano

Uso a lungo termine delle terapie cardiovascolari

Rossello X, Pocock SJ, Julian DG

Long-term use of cardiovascular drugs: challenges for research and for patient care

J Am Coll Cardiol 2015; 66:1273-85

RIASSUNTO

Introduzione

In tutto il mondo, milioni di pazienti con malattia coronarica (*coronary heart disease*, CHD) hanno ricevuto farmaci cardiovascolari per decenni, in assenza di evidenze provenienti dai trial clinici che supportino il loro utilizzo oltre il periodo compreso tra 5 e 10 anni. Sebbene ci siano abbondanti evidenze sul valore clinico di 4 gruppi di farmaci (aspirina, betabloccanti, statine e inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina [*angiotensin-converting enzyme*, ACE]) nella prevenzione e nel trattamento delle CHD nei primi anni successivi all'evento coronarico acuto, ci sono al contempo evidenze insufficienti sull'uso a lungo termine di questi farmaci. Ulteriori preoccupazioni sono sorte con l'introduzione della polipillola a dose fissa come terapia potenziale per tutta la vita.

Uso di aspirina, statine, beta-bloccanti e ACE-inibitori dopo IMA

Aspirina riduce l'aggregazione piastrinica e previene la formazione di trombi coronarici. Inoltre riduce il rischio sia di uno nuovo infarto sia di morte vascolare nei pazienti post-infartuati. Secondo le linee guida, aspirina dovrebbe essere prescritta a tempo indeterminato dopo un infarto acuto del miocardio (IMA). Nonostante l'evidenza consistente a sostegno della riduzione del rischio assoluto di eventi trombotici con l'uso di aspirina in prevenzione secondaria, il compromesso tra benefici e rischi di episodi di sanguinamento risulta meno chiaro in alcuni contesti clinici specifici, come ad esempio negli anziani.

Le statine sono efficaci nel ridurre il colesterolo LDL. Dopo un IMA con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI), le statine riducono il rischio di morte cardiovascolare, IM ricorrente, ictus e la necessità di rivascolarizzazione coronarica. Le linee guida dell'*American College of Cardiology* (ACC) e dell'*American Heart Association* (AHA) raccomandano che la terapia con statine ad alto dosaggio debba essere iniziata o continuata in tutti i pazienti con STEMI, senza controindicazioni al suo impiego. È implicito che il mantenimento è a lungo termine.

Le statine sono anche ampiamente utilizzate in prevenzione primaria e, anche se sembrano essere una terapia costo-efficace, desta preoccupazione un aumento degli effetti avversi specifici geriatrici e un potenziale aumento dell'incidenza di diabete.

I beta-bloccanti prevengono l'azione delle catecolamine endogene, e di conseguenza, abbassano la frequenza cardiaca e la pressione sanguigna. Il trattamento con beta-bloccanti dopo IMA è associato a ridotte mortalità e morbilità. I pazienti con IMA complicato da insufficienza cardiaca, disfunzione ventricolare sinistra, o aritmie ventricolari ricevono maggiori benefici da questa terapia. Tuttavia non è stato studiato il valore (o meno) della terapia giornaliera a lungo termine con beta-bloccanti dopo un semplice IMA. Nelle linee guida di prevenzione secondaria di AHA/ACC Foundation, la terapia con beta-bloccanti è consigliata per una durata di 3 anni in tutti i pazienti con normale funzione ventricolare sinistra che hanno avuto un IMA. Non è chiaro che cosa dovrebbe accadere oltre i 3 anni.

Gli ACE-inibitori agiscono bloccando il sistema renina-angiotensina e hanno dimostrato di ridurre gli eventi cardiovascolari fatali e non nei pazienti con STEMI. Tuttavia, anche se il beneficio clinico è ben consolidato nei sottogruppi ad alto rischio, come i pazienti con IMA anteriore, frazione di eiezione <40%, insufficienza cardiaca, precedente IM o tachicardia, risulta meno certo il ruolo del trattamento giornaliero a lungo termine con ACE-inibitori nei pazienti a basso rischio dopo STEMI. Le linee guida ACC/AHA recenti dichiarano che è ragionevole l'uso di ACE-inibitori per tutti i pazienti con STEMI, senza controindicazioni al loro uso.

Una volta iniziata la terapia con questi 4 farmaci, non ci sono evidenze chiare sulla durata dei trattamenti. Ulteriori preoccupazioni sono sorte con l'introduzione della polipillola a dose fissa come potenziale terapia per tutta la vita nei pazienti post-IMA. Anche se ci si concentra su pazienti post-infartuati, compresi quelli con STEMI o senza STEMI, questi problemi e incertezze in materia di utilizzo a lungo termine dei farmaci appartenenti alla suddette quattro classi può applicarsi anche ad altre patologie cardiache (ad es: scompenso cardiaco, fibrillazione atriale) e nel contesto clinico di prevenzione primaria.

Gap nella conoscenza sull'uso a lungo termine dei farmaci cardiovascolari

I medici, o chi si occupa di stilare le linee guida, hanno dato poca importanza all'uso di farmaci per periodi decennali, e gli sperimentatori hanno usato la definizione "a lungo termine" per significare "non a brevissimo termine." Nei trial randomizzati controllati (*randomised controlled trial*, RCT), le percentuali di pazienti che as-

sumono farmaci da 1 a 3 anni dopo un IMA sono le seguenti: 100% aspirina, 93% statine, 82% beta-bloccanti e 80% ACE-inibitori o antagonisti del recettore dell'angiotensina (ARB). Le percentuali di pazienti trattati con farmaci a 1 anno di follow-up sono: 82% aspirina, 73% statine, 80% beta-bloccanti e 75% ACE-inibitori o ARB. Tuttavia, gli autori di questo studio definiscono uso "a lungo termine" periodi di trattamento molto più lunghi; nella pratica clinica, i pazienti post-IMA potrebbero rimanere in terapia con questi farmaci per decenni, anche se non vi è alcuna evidenza diretta che questo possa portare effettivi benefici.

L'attuale trattamento dei sopravvissuti dopo IMA si basa sui risultati di ampi RCT e successive meta-analisi. Questi studi hanno dimostrato che aspirina, beta-bloccanti, ACE-inibitori e statine migliorano la prognosi. Sebbene gli RCT stabiliscono il livello più alto di evidenza per valutare efficacia e sicurezza di un farmaco, vi sono alcuni limiti per quanto riguarda l'estrapolazione dei risultati relativi all'utilizzo a lungo termine di questi farmaci.

Il primo limite importante è il divario di conoscenze presente tra evidenza sull'uso a breve termine ed evidenze sull'uso a lungo termine di questi farmaci. Anche se il follow-up medio degli RCT è limitato, questi farmaci vengono spesso somministrati in aperto al termine della sperimentazione clinica per molti anni successivi. Un buon esempio di questo problema è rappresentato in una metanalisi pubblicata nel 2010 sull'uso di statine come prevenzione primaria e secondaria, in cui il follow-up medio di 26 studi presi in esame era di 4,9 anni. Un caso più estremo è rappresentato da un'altra metanalisi pubblicata nel 1999 sull'uso di beta-bloccanti dopo IMA in cui follow-up medio di 82 RCT era di solo 1,4 anni.

Un secondo limite tra evidenza e pratica clinica, è che l'uso a lungo termine consigliato di questi farmaci si basa implicitamente su un *hazard* costante e relativo di assunzione, il che significa che i benefici continuano (e rimangono costanti) nel lungo termine, quando non esiste alcun dato che confermi o confuti tale assunto. È importante considerare come il rischio assoluto invece cambi nel tempo. Molti trial hanno iniziato il follow-up in fase post-acuta della sindrome coronarica acuta (ACS), quando il rischio è alto, e di conseguenza, il beneficio può essere maggiore. I sopravvissuti, diversi anni dopo un IMA, possono appartenere a una coorte a basso rischio, e pertanto i benefici assoluti possono essere relativamente bassi. Nell'uso reale a lungo termine di questi farmaci, i rischi di eventi cardiaci maggiori e decesso aumentano con l'età, ma non ci sono evidenze certe, provenienti da RCT, se i pazienti anziani post-infartuati possano beneficiare o meno nel lungo periodo di queste terapie.

In una metanalisi dell'epoca delle pre-riperfusioni, la terapia con ACE-inibitori, iniziata nella fase acuta dell'IMA, ha mostrato un beneficio precoce assoluto di 5 vite salvate su 1000 pazienti trattati nel primo mese. Questa metanalisi ha inoltre mostrato che la maggior parte del beneficio terapeutico era notevolmente ridotto nei

successivi 3 anni. Nei pazienti con STEMI, sottoposti a intervento coronarico percutaneo (*percutaneous coronary intervention*, PCI), i rischi si modificano rapidamente nel tempo; la mortalità cardiaca è elevata (>7%) durante il primo mese, ma diminuisce successivamente a <1,5% anno. Inoltre, la causa di decesso dopo STEMI è principalmente di origine cardiaca nei primi 5 anni, ma in seguito diventa più importante la mortalità non cardiaca. Un terzo limite dell'evidenza risultante dai RCT, è il cambiamento della pratica clinica nel tempo. Molti studi sono stati eseguiti in epoca fibrinolitica, mentre l'attuale utilizzo diffuso di PCI primaria (terapia di riperfusione) ha avuto un impatto sulla prognosi a lungo termine, e potrebbe influenzare in modo positivo l'efficacia dei farmaci post-IMA. Ad esempio, l'evidenza che riguarda l'uso di beta-bloccanti dopo IMA, deriva in gran parte da trial condotti in epoca pre-riperfusioni.

In una metanalisi citata nelle linee guida 2013 del ACC/AHA per la gestione dello STEMI, la data di pubblicazione media degli 82 RCT presi in esame sui beta-bloccanti era il 1982. Inoltre, la maggior parte di questi trial sono stati effettuati prima della messa in atto di altre terapie in prevenzione secondaria, come statine e ACE-inibitori. Esiste quindi una controversia sul ruolo dei beta-bloccanti dopo PCI primaria. In assenza di RCT rilevanti, gli studi osservazionali risultano contraddittori; uno studio indicava che il trattamento con beta-bloccanti, dopo il successo della PCI primaria, era associato a una ridotta mortalità a 6 mesi, mentre un altro, sempre sulla terapia con beta-bloccanti, non ha dimostrato alcuna riduzione di un composito di eventi cardiovascolari dopo IMA.

Un ulteriore limite è rappresentato dalla difficoltà di applicare i risultati di RCT alla pratica clinica reale. Ad esempio, l'età media dei pazienti inclusi negli studi su IMA tende ad essere più giovane del tipico paziente con IMA; vi è spesso una sistematica esclusione e sotto-reclutamento di pazienti anziani negli RCT cardiovascolari. Inoltre, il beneficio netto di alcuni farmaci può essere neutralizzato con la comparsa di eventi avversi correlati all'età e di comorbilità (farmaco-malattia e interazioni farmacologiche), che non sono ben studiati negli RCT.

La polifarmacia

Gli RCT, che l'industria farmaceutica intraprende, hanno lo scopo di ottenere dalle autorità l'autorizzazione dell'immissione in commercio per i loro nuovi prodotti. Queste agenzie regolatorie spesso richiedono studi clinici controllati con placebo con una sottostante terapia standard. Pertanto, i nuovi farmaci cardiovascolari sono comunemente testati quando sono in un regime "standard di cura" raccomandato dalle linee guida. Questo meccanismo porta a una condizione di politerapia, perché la prescrizione di farmaci di nuova licenza è introdotta in continuazione e al contempo non vengono rivalutati i vecchi regimi terapeutici che rimangono quindi in uso. I problemi incrementali relativi alla politerapia vengono così enfatizzati, in particolare nei pazienti anziani.

La decisione di prescrivere un farmaco si basa spesso

su un unico approccio orientato alla cura della specifica malattia e le raccomandazioni delle linee guida indicano la terapia farmacologica specifica. Questo paradigma di cura, che si concentra sul rapporto farmaco-malattia e non su una cura di carattere olistico, che prende in considerazione il paziente nel suo complesso, promuove l'uso di più farmaci per paziente, una condizione nota come politerapia. Questo diventa più complicato perché la politerapia è incrementata dalla presenza di patologie concomitanti, quali ipertensione, malattia polmonare ostruttiva cronica o diabete, per ognuna delle quali le linee guida raccomandano specifici trattamenti.

La politerapia aumenta i costi di assistenza sanitaria, il rischio della non aderenza al trattamento e le reazioni avverse da farmaco, condizioni che vengono complicate da interazioni farmacologiche e interazioni farmaco-malattia.

Deprescrizione

La sospensione dei trattamenti farmacologici, o deprescrizione, è il processo di diminuzione del numero di farmaci assunti, nel tentativo di migliorare gli *outcome* dei pazienti. La deprescrizione comporta che si stabilisca quale farmaco ha un'indicazione non più idonea o può essere la causa di un problema. In contrasto con le pratiche di prescrizione, il processo di deprescrizione non è supportato dalle linee guida e di solito è determinato dal giudizio clinico del medico.

Anche se la prescrizione di farmaci si basa sostanzialmente su evidenze provenienti dai RCT, il rationale per la sospensione dei farmaci non è adeguatamente affrontato da questi studi. La questione diventa cruciale negli anziani, che sono i più grandi utilizzatori pro-capite di farmaci e rappresentano la popolazione più vulnerabile per effetti avversi e interazioni, in parte come conseguenza di una politerapia.

Allo stato attuale, viene posta poca attenzione sulla deprescrizione, quando invece è necessario che questo processo si basi su evidenze oggettive e non sia semplicemente sottoposto a giudizio clinico soggettivo.

Conclusioni

La possibilità che i farmaci cardiovascolari possano presentare un'efficacia ridotta nell'uso a lungo termine, è una questione importante che è stata poco analizzata. Allo stesso modo, il potenziale danno a lungo termine di questi farmaci, accresciuto dalla politerapia, in particolare nei pazienti anziani, deve ancora essere affrontato. Gli studi clinici volti ad indagare la sospensione di alcuni farmaci stabiliti sono necessari per rispondere a questioni su efficacia e sicurezza nell'uso a lungo termine.

Reazioni avverse e interazioni farmaco-farmaco con i FANS OTC

Moore N, Pollack C, Butkerait P

Adverse drug reactions and drug-drug interactions with over-the-counter nsais

Therapeut Clin Risk Manage 2015; 11:1061-1075

RIASSUNTO

Introduzione

Gli inibitori della ciclossigenasi (COX), chiamati comunemente farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), come ibuprofene, diclofenac e naprossene, hanno proprietà anti-infiammatorie e analgesiche/antipiretiche in una vasta gamma di regimi di dosaggio.

I FANS da prescrizione sono efficaci per alleviare dolore cronico e infiammazione muscolo-scheletrica, in condizioni come artrite reumatoide (AR) o osteoartrite (OA). Dosaggi più bassi di FANS, contenuti nelle specialità *over-the-counter* (OTC), sono efficaci per un sollievo a breve termine (≤ 10 giorni) dei dolori lievi e dei dolori dovuti a mal di testa, mal di denti, mal di schiena, dolori mestruali, muscolari, raffreddore e artrite.

Per valutare il profilo di sicurezza dei FANS è importante distinguere l'utilizzo dei FANS soggetti a prescrizione o OTC, perché molte reazioni avverse da farmaci (ADR) sono correlate alla dose utilizzata. I FANS soggetti a prescrizione sono utilizzati ad alte dosi per periodi prolungati, e sono monitorati dagli operatori sanitari per la comparsa di ADR.

Al contrario, anche se i rischi sono generalmente inferiori, gli utilizzatori occasionali di FANS OTC non sono regolarmente monitorati dagli operatori sanitari e possono essere a rischio di ADR non riconosciute. Inoltre, anche se la maggior parte dei consumatori assume FANS OTC seguendo le istruzioni riportate sulla confezione, una piccola percentuale di soggetti può superare le dosi consigliate, raggiungendo probabilmente un livello nell'assunzione delle dosi di prescrizione per le quali è stato anche caratterizzato il profilo di sicurezza. Sono state segnalate interazioni farmacologiche (*drug-drug interaction*, DDI) quando i FANS vengono somministrati in concomitanza con alcuni farmaci comuni. Le DDI possono essere la conseguenza di interazioni farmacocinetiche (ad es. alterazioni nell'assorbimento del farmaco, volume di distribuzione, metabolismo o escrezione), interazioni farmacodinamiche (ad es. effetti additivi, sinergici o antagonisti che si verificano anche con livelli plasmatici dei farmaci inalterati), incompatibilità farmaceutica (ad es. combinazioni di farmaci acidi e basici), una combinazione di questi meccanismi o altri meccanismi sconosciuti.

Un tipo di interazione farmacocinetica rilevante con i FANS si verifica quando un farmaco altamente legato alle proteine plasmatiche (ad es. FANS) compete per i siti di legame con altri farmaci anch'essi legati alle proteine del plasma.

Tipologia delle ADR

Le principali ADR associate ai FANS sono di tipo gastrointestinale (GI), cardiovascolare (CV) e renale.

Effetti GI

Le complicazioni gastrointestinali associate ai FANS rappresentano un rischio molto noto, variano rispetto alla molecola utilizzata e sono correlate sia alla dose che alla durata della terapia. Aspirina aumenta il rischio di sanguinamento, anche a basse dosi cardioprotettive (75-300 mg). Riguardo ai FANS non selettivi, una metanalisi dei dati provenienti da tre studi caso-controllo retrospettivi ha rilevato che ibuprofene mostra l'*odds ratio* (OR) più basso per lo sviluppo di emorragia gastrointestinale rispetto a diclofenac, naprossene, piroxicam e indometacina, e che gli OR aumentano con il crescere della dose per ogni agente.

Lo studio *Paracetamol, Aspirin, and Ibuprofen New Tolerability* (PAIN) ha dimostrato che la frequenza di eventi avversi gastrointestinali era significativamente inferiore nei pazienti in terapia con dosi OTC di ibuprofene (≤ 1.200 mg/die) rispetto ad aspirina (≤ 3.000 mg/d, 4,0% vs 7,1%; $p < 0,001$), e che ibuprofene ha prodotto un numero significativamente inferiore di eventi avversi generali rispetto a paracetamolo (≤ 3.000 mg/d, 5,3%; $p = 0,025$).

Rischio CV

Tutti i FANS diversi da aspirina possono essere associati a un aumento potenziale di rischio trombotico cardiovascolare. Nel febbraio 2014, un Comitato Consultivo della *Food and Drug Administration* (FDA) ha stabilito che non vi sono sufficienti evidenze per sostenere le richieste di differenza tra FANS in materia di rischio cardiovascolare. Attualmente il foglietto illustrativo dei FANS OTC riporta "il rischio di attacco cardiaco o di ictus può aumentare con l'utilizzo di dosi più elevate o per un periodo di esposizione più lunghi". Tuttavia, il Comitato Consultivo FDA ha stabilito che non vi è alcun periodo di latenza per il rischio trombotico CV e, quindi, i pazienti dovrebbero assumere la dose più bassa di FANS per il periodo di tempo più breve possibile.

Negli studi di valutazione del rischio potenziale di eventi CV (infarto miocardico [IM] o morte), ibuprofene alle dosi per cui necessita di prescrizione era associato con un range di effetti che andava da nessun rischio (*rate ratio* [RR] aggiustato 0,96; IC 95% 0,81-1,14) a un rischio significativamente aumentato (*hazard ratio* 1,84; 1,62-2,08). Naprossene, alle dosi su prescrizione, era associato con un range di rischio da significativamente diminuito (RR aggiustato 0,75; 0,62-0,92) a significativamente aumentato (*odds ratio* [OR] aggiustato 1,27; 1,01-1,60) per eventi CV quando utilizzato nei tre mesi precedenti.

I dati sul rischio CV reale conseguente all'uso di FANS a dosaggi OTC sono limitati, ma è probabile che esso sia ridotto, specialmente nei pazienti più giovani, che hanno meno fattori di rischio CV.

Tossicità renale

La tossicità renale è un evento avverso raro di tutti i FANS, e il rischio è elevato nei soggetti che hanno disfunzioni epatiche o renali gravi pregresse, sindrome nefrosica con un livello alto di proteinuria, età avanzata, diabete, ipertensione, insufficienza cardiaca congestizia o disidratazione. In effetti, l'ibuprofene OTC in generale ha mostrato di avere un basso rischio di eventi avversi renali. In uno studio caso-controllo su pazienti inseriti nel programma Medicaid del Tennessee, le dosi OTC di ibuprofene non sono risultate associate a un rischio aumentato di insufficienza renale acuta; tuttavia l'aumento di questo rischio è dose dipendente.

Overdose

A differenza di paracetamolo e aspirina, il margine di sicurezza (cioè differenza tra dose minima efficace e dose minima tossica) con ibuprofene è elevato, e ibuprofene non è associato ad un'incidenza sostanziale di eventi avversi in caso di sovradosaggio. Uno studio comparativo ha mostrato che fra 10.134 casi riferiti di sovradosaggio con paracetamolo (48%), aspirina (36,6%) e ibuprofene (15,4%) riportati ai centri antiveneno statunitensi, sono stati segnalati eventi fatali o in pericolo di vita rispettivamente nel 5,6%, 5,9% e 1,6% degli adulti e nello 0,3%, 0,4% e 0,4% dei bambini.

Potenziali DDI

Antipertensivi

Con la somministrazione concomitante di FANS, l'efficacia delle terapie che agiscono sulle prostaglandine renali (ad es. furosemide) o modificano i loro effetti (ad es. altri diuretici o ACE-inibitori) può essere ridotta, con conseguenze nell'aumento della pressione arteriosa (PA), per l'inibizione delle prostaglandine renali e una maggiore ritenzione di liquidi.

Alcuni studi hanno evidenziato un aumento del rischio di DDI quando FANS su prescrizione e farmaci antipertensivi sono stati somministrati contemporaneamente per molte settimane consecutive. Altri studi hanno riferito effetti non significativi sulla PA quando dosi OTC di ibuprofene o naprossene o dosi da prescrizione di ibuprofene sono state somministrate contemporaneamente ad antipertensivi. Oltre agli effetti sulla PA, si teme che un'interazione tra FANS e agenti antipertensivi possa aumentare il rischio di danno renale acuto, poiché ognuna di queste classi di farmaci interessa la funzionalità renale con meccanismi differenti. Un'analisi caso-controllo di grandi dimensioni ha mostrato che il rischio di danno renale acuto non era significativamente aumentato quando i FANS sono stati combinati con diuretici, ACE-inibitori o sartani (ARB); tuttavia, un aumento significativo è stato osservato nei pazienti in terapia tripla, consistente in un FANS, un diuretico e un ACE-inibitore/ARB (RR aggiustato 1,31; 1,12-1,53). I dati suggeriscono che i FANS da prescrizione, incluso ibuprofene, possono essere associati ad aumenti della PA lievi ma statisticamente significativi, che sono maggiori con la somministrazione

concomitante di ARB e ACE-inibitori e minori con calcio-antagonisti e diuretici dell'ansa. La rilevanza clinica di questi risultati non è chiara, anche se un'analisi che ha valutato (letteralmente, sarebbe "modellizzato") gli effetti dell'ipertensione nei pazienti in terapia con inibitori della COX-2 ha previsto che l'ipertensione dovuta ai FANS possa contribuire a eventi CV e a decessi.

Data la chiara relazione dose-risposta e durata-risposta tra uso di ibuprofene e ADR in generale, e l'esiguo aumento della PA osservato con i FANS da prescrizione, qualsiasi DDI che si verifica con ibuprofene OTC a breve termine e antipertensivi ha molto probabilmente solo un effetto secondario sulla PA. Tuttavia, di maggiore preoccupazione è la potenziale inibizione dell'efficacia antipertensiva con l'uso cronico di dosi più elevate. Pertanto, i pazienti ipertesi che necessitano di ARB, ACE-inibitori o diuretici tiazidici come idroclorotiazide devono evitare l'uso concomitante di FANS da prescrizione.

Antitrombotici

Sono state segnalate DDI tra FANS e diverse classi di farmaci antitrombotici, inclusi aspirina e warfarin. Anche se non è chiaro l'effetto clinico delle interazioni tra FANS e aspirina, i medici dovrebbero consigliare ai pazienti che assumono aspirina quotidianamente di evitare l'utilizzo cronico di ibuprofene, che può ridurre la capacità di aspirina di prevenire eventi CV. La FDA raccomanda di assumere ibuprofene 8 ore prima o 30 minuti dopo aspirina a rilascio immediato per ridurre la probabilità di una potenziale interazione sulla funzionalità piastrinica. Inoltre, ibuprofene dovrebbe essere evitato nei soggetti con asma sensibile ad aspirina. I pazienti in terapia anticoagulante dovrebbero essere avvisati di limitare l'utilizzo di FANS OTC e di evitare paracetamolo perché sono causa di aumentato rischio di sanguinamento GI, anche se di bassa entità, e per l'interazione diretta che aumenterebbe il rischio di sanguinamento generale.

Antidepressivi/stabilizzatori dell'umore

Alcuni antidepressivi possono essere associati a un rischio maggiore di sanguinamento, che può anche aumentare con la somministrazione concomitante di FANS. Anche se è chiaro che i FANS da prescrizione non dovrebbero essere assunti regolarmente con gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), non è noto se questo rischio è presente anche con i FANS OTC e se è sufficiente a giustificare il divieto del loro uso occasionale in concomitanza con SSRI. Attualmente l'evidenza è ancora scarsa per determinare se ibuprofene o altri FANS non selettivi, somministrati a dosi OTC, aumentino la probabilità di una DDI con il litio e se la durata di assunzione possa esercitare questo stesso effetto. È necessario, quindi, aggiustare individualmente il dosaggio nei soggetti anziani o con funzionalità renale alterata.

Antireumatici/chemioterapici

Diversi FANS, come ibuprofene e naprossene in regime

di prescrizione, riducono l'eliminazione renale del metotrexato che potrebbe condurre a tossicità (insufficienza renale o pancitopenia), almeno quando questo farmaco è utilizzato a dosaggi elevati. Uno studio *single-case* ha ipotizzato che l'uso quotidiano di ibuprofene OTC per 4 settimane ha ridotto l'escrezione renale di metotrexato. Il conseguente accumulo del farmaco ha causato deplezione del midollo osseo, che può aver contribuito a polmonite da *Pneumocystis carinii* in un paziente con malattia di Crohn. Dato che gli effetti renali sono stati segnalati anche con ibuprofene da prescrizione in monoterapia, i pazienti che assumono dosi elevate di metotrexato dovrebbero evitare l'uso di FANS, anche a dosi OTC. Si dovrebbe usare cautela anche quando i FANS vengono utilizzati da pazienti che ricevono bassi dosaggi di metotrexato. In uno studio condotto su 8 volontari sani aspirina ha contrastato l'effetto uricosurico di probenecid, un trattamento per la gotta; tuttavia la somministrazione di ibuprofene non ha avuto effetti sull'attività del farmaco.

Corticosteroidi

L'uso di corticosteroidi orali combinato con FANS può aumentare il rischio di grave tossicità GI. Uno studio non clinico limitato suggerisce che un potenziale ulcerogenico di FANS combinati con corticosteroidi è stato osservato solo con inibitori della COX-1 e non della COX-2. Anche se non esistono studi specifici che hanno identificato un rischio aumentato evidente per un maggiore sanguinamento GI quando i FANS OTC sono combinati con corticosteroidi orali, può essere prudente prescrivere FANS COX-2 specifici o consigliare ai pazienti di evitare FANS OTC al fine di ridurre il rischio potenziale di sanguinamento GI.

Conclusioni

I FANS come ibuprofene sono generalmente sicuri ed efficaci quando si cerca un effetto analgesico/antipiretico. Segnalazioni di ADR derivanti da DDI con FANS e farmaci comuni si sono verificate soprattutto in studi su FANS a dosaggi da prescrizione. Le basi farmacologiche di queste interazioni suggeriscono fortemente che i FANS OTC come ibuprofene, utilizzati a bassi dosaggi e per brevi periodi di tempo, dovrebbero essere sicuri per il sollievo in caso di febbre e dolore, specialmente nei soggetti giovani e sani. Più cautela deve essere usata nei pazienti anziani con OA o AR, specialmente nei soggetti già trattati con dosi più alte di FANS da prescrizione, e in quelli in terapia con un ACE-inibitore o un diuretico (incluso spironolactone per insufficienza cardiaca) o basse dosi di aspirina per la prevenzione di eventi CV; può essere prudente avvisare questi pazienti di evitare l'uso di FANS OTC anche per brevi periodi di tempo, a meno che non siano sotto stretto controllo medico.

Gli operatori sanitari possono rappresentare un valido strumento per informare tutti i pazienti che, per bilanciare efficacia e sicurezza, è di vitale importanza usare la dose minima efficace di FANS OTC per il periodo di tempo più breve possibile.

Costo-efficacia delle terapie con anticorpi monoclonali per malattie rare

Park T, Griggs SK, Suh DC

Cost effectiveness of monoclonal antibody therapy for rare diseases: a systematic review

BioDrugs 2015; 29:259-274

RIASSUNTO

Introduzione

La definizione di una malattia rara varia da Paese a Paese; negli Stati Uniti, una malattia rara ha una prevalenza inferiore a 200.000 soggetti. I farmaci per le malattie rare (farmaci orfani) sono spesso costosi perché i produttori cercano di recuperare i costi elevati di ricerca e sviluppo da un numero relativamente piccolo di pazienti. In alcuni casi, la concessione dello stato di "farmaco orfano" di per sé determina prezzi più elevati rispetto ai farmaci utilizzati per una malattia rara.

Tra i farmaci orfani, i prodotti a base di anticorpi monoclonali (mAb) hanno ottenuto una crescente attenzione negli ultimi dieci anni, avendo dimostrato un'efficacia terapeutica superiore, in particolare per tumori rari e malattie autoimmuni, agendo in modo selettivo su funzioni molecolari e modulando vie di segnalazione. A causa dei loro alti costi di produzione e acquisizione, i farmaci orfani a base di mAb impongono un notevole impegno economico sia su i pazienti che sulla società, e ciò rende necessaria la valutazione della loro costo-efficacia per determinare se i benefici clinici giustificano i costi elevati.

L'obiettivo di questo studio era di valutare sistematicamente le evidenze sulla costo-efficacia di farmaci orfani mAb. I risultati di questa revisione possono aiutare a formulare decisioni di politica sanitaria su come i farmaci orfani dovrebbero essere trattati nel loro processo di valutazione economica.

Metodi

Da un elenco di tutti i farmaci orfani che hanno ricevuto l'approvazione alla commercializzazione entro maggio 2014 negli Stati Uniti, sono stati identificati 24 farmaci a base di mAb utilizzati per 32 diverse indicazioni orfane; 6 di questi 24 farmaci (bevacizumab, brentuximab vedotin, canakinumab, eculizumab, infliximab e rituximab) avevano più di un'indicazione. Le patologie orfane erano più frequentemente tumori rari (53,1%) e malattie immuno-correlate (21,9%), come artrite idiopatica giovanile, malattia di Crohn che non risponde alle terapie convenzionali, colite ulcerosa pediatrica e granulomatosi di Wegener.

E' stata condotta una ricerca su Ovid, MEDLINE, EMBASE e PsycINFO nel mese di giugno 2014 e sono stati selezionati articoli riguardanti valutazioni economiche dei farmaci orfani mAb che avevano ricevuto l'approvazione alla commercializzazione negli Stati Uniti. La qua-

lità degli studi selezionati è stata valutata utilizzando lo strumento *Quality of Health Economic Studies* (QHES).

Risultati

Sono stati esaminati 16 articoli che includevano 24 valutazioni economiche di 9 farmaci orfani mAb. Gli studi sono stati condotti in 20 Paesi diversi. La maggior parte degli studi avevano effettuato valutazioni economiche in un solo Paese (USA n=4; Canada n=3; Regno Unito n=2), mentre 2 studi hanno incluso diversi Paesi. Dieci studi hanno utilizzato il modello di Markov e due analisi erano ad alberi decisionali. In 3 studi non è stato applicato alcun modello. L'orizzonte temporale impiegato nelle valutazioni economiche variava da 6 mesi a tutta la durata della vita. La maggior parte degli studi ha utilizzato un tasso di sconto per costi e risultati dello 0-6%. Tredici di questi 16 articoli riguardavano studi di analisi costo-utilità, dove gli anni di vita aggiustati per la qualità (*quality-adjusted life years*, QALY) sono stati utilizzati come esito di efficacia, mentre 3 articoli erano studi di analisi costo-efficacia che impiegavano altre misure (ad esempio, miglioramento dei sintomi, anni di vita guadagnati e fallimento evitato del trattamento) piuttosto che QALY come risultato di efficacia.

Analisi di costo-utilità

La costo-efficacia per tutta la durata della vita di cetuximab è stata valutata da due studi in 5 Paesi europei e in Taiwan. Entrambi gli studi hanno dimostrato che cetuximab in combinazione con la radioterapia era costo-efficace rispetto alla radioterapia da sola per i pazienti con carcinoma a cellule squamose della testa e del collo. In Europa, dal momento che i rapporti di costo-efficacia incrementale (*incremental cost-effectiveness ratio*) che variavano da € 7538 a € 10836/QALY guadagnato erano sotto la soglia dei € 30.000-45.000/QALY guadagnato, cetuximab è stato considerato costo-efficace. A Taiwan, cetuximab è stato considerato costo-efficace con un ICER di \$ 36.992/QALY guadagnato rispetto alla soglia di \$ 100.000/QALY guadagnato. I risultati erano robusti alle variazioni dei parametri chiave, tra cui tasso di sopravvivenza libera da progressione, tasso di sconto, costo del farmaco, costi di trattamento degli eventi avversi.

La costo-efficacia di ipilimumab è stata valutata per i pazienti con melanoma avanzato negli Stati Uniti su un orizzonte temporale pari a tutta la durata della vita. Gli autori hanno sostenuto che ipilimumab era costo-efficace, con un ICER di \$US 128,656/QALY guadagnato rispetto alla migliore terapia di supporto con una soglia di disponibilità a pagare pari a \$US 200,000/QALY guadagnato. I risultati erano robusti al variare di orizzonte temporale e valori di utilità.

Due studi hanno esaminato la costo-efficacia di rituximab in pazienti con leucemia linfocitica cronica negli Stati Uniti e in Australia. Sebbene questi studi abbiano condotto molteplici valutazioni economiche con differenti comparatori (singolo ciclo di fludarabina e ciclofosfamide o più cicli di fludarabina e ciclofosfamide),

prospettive (prospettiva del pagatore o punto di vista sociale) e orizzonti temporali (tutta la vita o 15 anni), tutti i risultati hanno mostrato risultati favorevoli in termini di costo-efficacia, con ICER che variavano da \$US 23,530 a \$US 31,513/QALY guadagnato negli USA e da 36,131 dollari australiani (\$) per \$A 42,906/QALY guadagnato in Australia. I risultati erano robusti alle variazioni dei vari parametri inseriti nei modelli.

La costo-efficacia di trastuzumab in combinazione con la chemioterapia, rispetto alla sola chemioterapia, è stata studiata in pazienti con carcinoma gastrico avanzato HER2-positivo in Giappone. Trastuzumab ha prodotto un ICER di 6,1 milioni di yen (¥)/QALY guadagnato su un orizzonte temporale di 1 anno. Gli autori hanno sostenuto che trastuzumab può essere marginalmente costo-efficace data una soglia di disponibilità a pagare di ¥ 5,0-6,0 milioni/QALY guadagnato. I risultati erano robusti alle variazioni dei costi di eventi avversi, ma sensibili alle variazioni del valore di utilità assegnati allo stato di salute dopo la progressione della malattia.

La costo-efficacia di bevacizumab per tutta la durata della vita è stata analizzata in Stati Uniti, Svezia e Cina da due studi. Questi studi hanno dimostrato che bevacizumab era dominato (vale a dire più costoso e meno efficace) da sunitinib come trattamento di prima linea per i pazienti con carcinoma renale metastatico. I risultati sfavorevoli per bevacizumab erano robusti alle variazioni dei parametri di input, tra cui gli *hazard ratio* di sopravvivenza, i costi di trattamento, i prezzi dei farmaci e i valori di utilità in entrambi gli studi.

Cinque studi hanno analizzato il rapporto costo-efficacia di infliximab, anche se vi era una grande variabilità tra studi per regime di trattamento (terapia episodica di ricaduta, terapia di mantenimento), soggetti (adulti con malattia di Crohn, pazienti pediatrici con malattia di Crohn), trattamenti di confronto (chirurgia seguita da terapia convenzionale, cura standard, adalimumab, certolizumab, natalizumab), Paese in cui sono stati condotti gli studi (Francia, Regno Unito, Canada, Stati Uniti d'America) e orizzonte di tempo (1 anno, 5 anni, tutta la vita). In un solo studio i soggetti erano pazienti pediatrici con malattia di Crohn, mentre negli altri quattro studi erano adulti con malattia di Crohn. Nello studio inglese su pazienti pediatrici, infliximab era costo-efficace rispetto al trattamento standard (immunomodulatori e/o corticosteroidi) con un ICER di £ 14.607/QALY guadagnato data una soglia di disponibilità a pagare di £ 20,000-£ 30.000/QALY guadagnato in un periodo di 5 anni. I risultati erano robusti alle variazioni dei parametri di input, come orizzonte temporale, tasso di sconto, valori di utilità e costi dei farmaci. Tuttavia, quando veniva variato l'effetto del trattamento con infliximab, l'ICER aumentava a £ 37.017/QALY guadagnato. In uno studio che ha esaminato per tutta la durata della vita la costo-efficacia di infliximab rispetto alla chirurgia, seguita da terapia convenzionale in Francia, gli autori hanno concluso che infliximab poteva essere costo-efficace se utilizzato come terapia episodica nelle ricadute,

con un ICER di € 63.701/QALY guadagnato, ma non se utilizzato come terapia di mantenimento, con un ICER di € 762.245/QALY guadagnato. Due diversi studi hanno condotto un'analisi economica di infliximab usando lo stesso confronto (la cura standard) su un orizzonte temporale di 5 anni. Lo studio britannico ha concluso che infliximab era marginalmente costo-efficace, con un ICER di £ 29.752/QALY guadagnato, mentre è stato trovato non costo-efficace, con un ICER di 222,955 dollari canadesi (\$ Can)/QALY guadagnato nello studio condotto in Canada. Nel primo studio, i risultati erano sensibili alle variazioni di parametri di input, ad esempio peso del paziente che influenzava la scelta della dose di infliximab, orizzonte temporale, tasso di sconto e valori di utilità, portando a ICER superiori al valore di soglia di £ 30.000/QALY guadagnato. Lo studio canadese ha anche mostrato che infliximab non era conveniente rispetto ad adalimumab, con un ICER di \$Can 451,165/QALY guadagnato. Tuttavia, questo ultimo dato non è stato confermato da uno studio americano, che ha trovato infliximab più costo-efficace rispetto ad adalimumab, certolizumab, e natalizumab. Va comunque evidenziato che l'orizzonte temporale era differente tra i due studi (Canada: 5 anni; Stati Uniti: 1 anno).

Analisi di Costo-Efficacia

Considerando la prospettiva della società, uno studio canadese ha analizzato la costo-efficacia di adalimumab nei pazienti con artrite idiopatica giovanile. Anche se adalimumab è risultato costo-efficace rispetto a metotrexato nel miglioramento dei sintomi a breve termine, il costo annuo del farmaco è stato notevole. Il costo incrementale per un ulteriore miglioramento dei sintomi è stato di \$Can 46,711 su un orizzonte temporale di 1 anno. Un'analisi economica di alemtuzumab con tre diversi comparatori nei pazienti con leucemia linfocitica cronica refrattaria a fludarabina in Canada ha prodotto un ICER tra \$Can 21,818/anno di vita guadagnato (LYG) a \$Can 52,536/LYG. Inoltre, alemtuzumab era meno costoso e più efficace rispetto alla migliore terapia di supporto. Gli ICER erano sensibili alla durata del trattamento di alemtuzumab, alla durata del trattamento del comparatore (fludarabina + ciclofosfamide + rituximab) e ai benefici del trattamento con rituximab. L'analisi della costo-efficacia di basiliximab in pazienti trattati con trapianto renale in combinazione con un regime immunosoppressivo negli Stati Uniti ha trovato che, rispetto alla triplice terapia con ciclosporina, corticosteroidi e azatioprina, basiliximab ha prodotto un costo incrementale per evitare il fallimento del trattamento di \$US 4669 su un orizzonte temporale di 6 mesi. Gli autori hanno previsto che la costo-efficacia o il potenziale risparmio di costi con basiliximab potrebbero aumentare nel tempo.

Conclusioni

Poiché l'ICER è calcolato considerando il relativo aumento dei costi e dei risultati per ciascun farmaco orfano mAb rispetto ad un trattamento alternativo, questo rap-

porto è largamente dipendente dal prezzo e dall'efficacia del trattamento alternativo. Alcuni farmaci orfani mAb sono noti per i loro costi estremamente elevati. Tuttavia, ciò non implica che questi farmaci avranno più possibilità di essere costo-ineffiaci: infatti, anche quando un farmaco orfano mAb è costoso, il suo ICER non è necessariamente elevato se anche il trattamento alternativo è costoso o se il farmaco orfano mAb è molto più efficace del trattamento alternativo. Per questo motivo, molti farmaci orfani mAb sono risultati comunque costo-efiaci, nonostante i loro prezzi elevati.

In ogni caso, nel processo di valutazione economica sulla base dell'ICER e di una soglia fissa di accettabilità, il prezzo del farmaco non è il solo fattore determinante. Inoltre, la caratteristica di rarità della patologia, di per sé, non influisce su costi incrementali e QALY. Pertanto, non vi è alcun motivo per impostare criteri soglia più alti specificatamente per farmaci orfani.

Infine, va evidenziato che alcuni farmaci orfani mAb costosi con modesta efficacia potrebbero produrre un ICER non accettabile, aumentando così la questione dell'equità di accesso a questi farmaci. Di conseguenza, molti Paesi hanno considerato non solo l'evidenza di costo-efiacia, ma anche altri fattori, tra cui la stessa questione di equità, nelle decisioni di rimborso dei farmaci orfani. Altri fattori comprendono la gravità della malattia, la disponibilità di trattamenti alternativi e l'onere dei costi sui pazienti se non rimborsati.