

Elena Tragni, Manuela Casula

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

## Determinanti degli alti costi dei farmaci negli Stati Uniti

### THE HIGH COST OF PRESCRIPTION DRUGS IN THE UNITED STATES

Kesselheim AS, Avorn J, Sarpatwari A  
*JAMA* 2016; 316:858-71

#### RIASSUNTO

##### Introduzione

L'aumento del costo dei farmaci da prescrizione negli Stati Uniti (US) è una fonte di crescente preoccupazione per pazienti, medici, contribuenti e *policy makers*. Dopo una crescita relativamente modesta, avvenuta dal 2010 al 2012 in seguito alla scadenza di molti brevetti su medicinali ampiamente utilizzati, le spese per farmaci ha iniziato ad aumentare di nuovo, sostenuta dall'elevato costo dei nuovi prodotti e dal forte aumento dei prezzi su alcuni più vecchi. Tra il 2013 e il 2015 la spesa netta sulla prescrizione di farmaci è aumentata di circa il 20%, superando dell'11% l'aumento previsto in spesa sanitaria aggregata. Attualmente la spesa per i medicinali da prescrizione è stimata al 17% della spesa totale per l'assistenza sanitaria e la copertura sulla prescrizione di farmaci è presente nel 19% delle prestazioni assicurative per i lavoratori dipendenti.

Dall'avvento, avvenuto nel 2006, della prestazione assicurativa sui farmaci per gli iscritti al Medicare, gli enti governativi hanno contribuito per circa il 40% alla spesa nazionale (calcolata sul prezzo di listino) per i medicinali da prescrizione. Alcuni medicinali costosi costituiscono delle importanti scoperte cliniche e possono anche essere relativamente costo-efficaci; gli altri sono solo costosi, con prezzi che sono difficili da giustificare in relazione al loro effettivo contributo sugli esiti del paziente.

La spesa americana per medicinali da prescrizione è stata più alta rispetto ad altri Paesi. Nel 2013, la spesa pro capite per medicinali da prescrizione è stata pari a 858 \$ a fronte di una media di 400 \$ in 19 Paesi industrializzati con economie avanzate. I prezzi di listino per i 20 farmaci a più alto ricavo erano in media 3 volte maggiori negli USA che nel Regno Unito. Queste disparità si riducono, ma rimangono sostanziali, anche considerando gli sconti non dichiarati ("rimborsi") che i produttori offrono ai soggetti pagatori americani. Nel 2010, i prezzi medi calcolati in seguito all'applicazione dei rimborsi erano dal 10% al 15% superiori negli USA rispetto a Canada, Francia e Germania.

In aggiunta al loro contributo alla spesa sanitaria, l'aumento dei costi dei farmaci ha importanti implicazioni

cliniche. Poiché le azioni indirizzate al contenimento dei costi comportano il pagamento di un contributo (co-pagamento) più alto per i loro farmaci da parte del paziente, questo potrebbe ridurre l'accessibilità dei regimi terapeutici prescritti e quindi l'aderenza al trattamento, con risultati negativi per la salute. Tuttavia, alcuni farmaci costosi possono offrire un "valore" ragionevole. Ad esempio, sofosbuvir (Sovaldi) è risultato essere un trattamento costo-efficace dell'infezione da epatite C, anche basandosi sul prezzo di lancio (2013) pari a 84.000 \$ per terapie di 12 settimane in alcune popolazioni di pazienti quando valutati utilizzando come orizzonte temporale la durata della vita del paziente e la prospettiva della società. Per questo trattamento i soggetti pagatori devono pagare in anticipo, sebbene i benefici sanitari maturino spesso decenni più tardi. Nel 2014, si stima che i programmi statali Medicaid abbiano speso 1,1 miliardi di \$ (dopo applicazione degli sconti) per sofosbuvir, generalmente senza aggiunte rispetto al budget previsto. E' quindi importante conoscere i fattori che hanno contribuito al recente aumento dei prezzi dei medicinali in modo da comprendere quali scelte devono essere intraprese assicurando che la spesa per i farmaci da prescrizione sia commisurata al loro valore, a prezzi accessibili rispetto alle coperture previste ed equa per tutte le parti coinvolte in tali complesse operazioni.

Nel presente studio sono state esaminate le cause e l'effetto dei prezzi dei medicinali nel mercato USA, nonché le scelte politiche disponibili relative a tali pagamenti.

##### Farmaci brand e generici

Il motivo principale per l'aumento di spesa dei medicinali è il prezzo elevato dei prodotti brand tutelati da brevetto (concesso da *US Patent and Trademark Office* e *Food and Drug Administration*, FDA). Anche se i medicinali brand costituiscono solo il 10% di tutte le prescrizioni dispensate in USA, rappresentano il 72% della spesa farmaceutica totale. Tra il 2008 e il 2015 i prezzi per i medicinali brand più comunemente usati sono aumentati del 164%, aumento di gran lunga superiore rispetto a quello dei prezzi sui beni di consumo (12%). Il costo annuo di un numero crescente di specialità medicinali (ad alto costo, spesso farmaci biologici iniettabili quali eculizumab [Soliris], pralatrexate [Folotyn] ed elosulfase alfa [Vimizim]) eccede i 250.000 \$ per paziente.

Tali prezzi elevati storicamente erano limitati a medicinali brand che trattavano le malattie rare. Ad esempio, il prezzo di imiglucerasi (Cerezyme), un farmaco per la malattia di Gaucher, era di 150.000 \$ per paziente per anno alla sua commercializzazione nel 1991 (ora è 300.000 \$); il prezzo di ivacaftor (Kalydeco), indicato per un piccolo sottogruppo di pazienti con fibrosi cisti-

ca, è attualmente pari a circa 300.000 \$ per paziente per anno. Entrambi i farmaci sono generalmente somministrati per tutta la vita. Tuttavia, anche i medicinali che trattano condizioni patologiche di cui sono affette milioni di persone negli USA hanno ora costi elevati. Per esempio, molti nuovi farmaci oncologici entrano nel mercato ad un prezzo superiore a 100.000 \$ per ciclo di terapia. Anche il prezzo medio dell'insulina è aumentato del 300% nel periodo 2002-2013.

Anche se i medicinali brand rispondono del maggior incremento sulla spesa per farmaci da prescrizione, un'altra questione che ha catturato l'attenzione delle Autorità sanitarie e del pubblico è stata il forte aumento dei costi di alcuni vecchi generici. Nel 2015, la *Turing Pharmaceuticals* ha aumentato del 5500% (da 13,50 \$ a 750 \$ per compressa) il prezzo di pirimetamina (Daraprim), un trattamento per la toxoplasmosi presente sul mercato da 63 anni. Nonostante l'assenza di qualsiasi protezione brevettuale, la società è stata in grado di fissare un prezzo così elevato perché negli USA non era presente nessun altro produttore concorrente. Aumenti significativi dei prezzi di altri medicinali vecchi si sono verificati per isoproterenolo (2500%), nitroprussiato (1700%) e digossina (637%). Anche se i prezzi per la maggior parte dei generici sono rimasti stabili tra il 2008 e il 2015, per 400 di questi (circa il 2% del campione indagato) si sono verificati aumenti di oltre il 1000%.

#### **Determinanti dei prezzi elevati dei farmaci negli Stati Uniti**

I prezzi dei farmaci sono più alti negli USA che nel resto del mondo industrializzato, perché, a differenza di ogni altra Nazione ad economia avanzata, il sistema sanitario americano consente ai produttori di fissare i propri prezzi per un dato prodotto. Al contrario, nei Paesi con sistemi di assicurazione sanitaria su base nazionale, un organo delegato negozia i prezzi dei medicinali e respinge la copertura di prodotti se il prezzo richiesto dal produttore è eccessivo rispetto al beneficio fornito; i produttori possono quindi decidere di offrire il medicinale ad un prezzo inferiore.

La capacità delle imprese farmaceutiche di mantenere prezzi elevati negli USA si basa su due forze del mercato: la protezione dalla concorrenza e il potere negoziale.

Il fattore più importante che permette ai produttori di fissare prezzi elevati per i medicinali brand è l'esclusiva di mercato che nasce da due forme di protezione legale contro la concorrenza. I nuovi medicinali contenenti piccole molecole ricevono automaticamente un periodo di monopolio che va dai 5 ai 7 anni prima che un generico competitore possa essere venduto, mentre i nuovi farmaci biologici sono protetti dalla concorrenza per 12 anni. Il secondo tipo di protezione del mercato è legato all'esclusività del brevetto, in quanto i produttori possono ricevere i brevetti della durata di 20 anni o più per le loro invenzioni.

Durante il periodo di esclusiva, la disponibilità di altri trattamenti analoghi potrebbe essere utilizzata per eser-

citare una pressione e ridurre così il prezzo del farmaco analogo. Ad esempio, circa un anno dopo che Gilead ha introdotto sofosbuvir, Abbvie ha ricevuto l'approvazione per una nuova associazione contenente 3 su 4 nuovi antivirali ad azione diretta che avevano raggiunto tassi di risposta clinica simili nei confronti del virus dell'epatite C, portando alcuni soggetti pagatori a negoziare sconti per sofosbuvir di oltre il 40%. In pratica, però, la concorrenza tra 2 o più aziende produttrici che vendono farmaci della stessa classe di solito non comporta sostanziali riduzioni dei prezzi. Ad esempio, delle 8 statine che la FDA ha approvato, 2 sono ancora coperte da brevetto: rosuvastatina (Crestor) e pitavastatina (Livalo). Nonostante la performance terapeutica simile delle statine più recenti rispetto a quelle *off-patent* in termini di diminuzione del colesterolo LDL, il prezzo di rosuvastatina è aumentato del 91% tra il 2007 e il 2012, salendo da 112 \$ a 214 \$ per prescrizione. Contemporaneamente, il prezzo della atorvastatina è diminuito da 127 \$ a 26 \$ per prescrizione a causa della scadenza del suo brevetto nel 2011. Effetti simili sono stati osservati per altre classi di farmaci.

Un fattore che mina la concorrenza tra le varie alternative di trattamento sono i ruoli separati di pazienti, medici e pagatori: i medici compilano le prescrizioni, i farmacisti vendono i medicinali ed i pazienti o gli assicuratori pagano per il loro acquisto. Questa separazione ha tradizionalmente assolto i medici dall'obbligo di conoscere i prezzi dei farmaci o di considerare tali prezzi nel loro processo decisionale clinico e può portare molti pazienti che hanno una buona copertura assicurativa a non interessarsi del prezzo degli stessi, in quanto non devono pagare nulla al momento della loro dispensazione.

L'unica forma di competizione che riduce costantemente e sostanzialmente i prezzi dei medicinali da prescrizione è data dall'ingresso sul mercato di farmaci generici al termine del periodo di monopolio. Con l'approvazione dell'FDA, questi prodotti possono essere dispensati dal farmacista al posto dei farmaci bioequivalenti brand in base alle leggi sulla sostituibilità tra medicinali brand e generici presenti nei singoli Stati. Negli Stati in cui queste leggi sono meno restrittive, i prodotti generici raggiungono fino al 90% delle vendite di un farmaco entro un anno dopo la commercializzazione. I prezzi dei medicinali si riducono approssimativamente al 55% del corrispondente farmaco brand quando sono presenti 2 produttori di generici, al 33% con 5 produttori e al 13% con 15 produttori. Nel 2012, il *US Government Accountability Office* ha stimato che i farmaci generici hanno rappresentato circa l'86% di tutte le prescrizioni compilate e che abbiano fatto risparmiare al sistema sanitario degli Stati Uniti 1.000 miliardi di \$ nel decennio precedente.

Tuttavia, l'ingresso dei farmaci generici nel mercato è spesso ritardata. Ciò può essere realizzato mediante l'ottenimento di brevetti su altri aspetti del medicinale che non riguardano il principio attivo, tra cui il rivestimento, la tipologia del sale della molecola attiva, la formulazio-

ne e la via di somministrazione. Un esempio di questa strategia è data dal produttore dell'inibitore di pompa protonica omeprazolo (Prilosec) che ha ricevuto un ulteriore brevetto sul farmaco S-isomero, nonostante l'assenza di qualsiasi differenza farmacologica convincente. Ciò ha portato alla nascita di esomeprazolo (Nexium) come un nuovo prodotto brand venduto a 4 \$ per compressa con un ricarico del 600% rispetto alla versione *over-the-counter* (OTC) di omeprazolo. Altri fattori influenzano la disponibilità di versioni generiche dei prodotti brand. Presso l'*FDA Office of Generic Drugs*, domande arretrate per l'ottenimento dell'AIC di generici hanno subito ritardi di 3-4 anni. In seguito all'introduzione dell'*FDA Safety and Innovation Act* nel 2012, i produttori di generici sono tenuti a pagare una tassa per la revisione del dossier di registrazione e l'Agenzia ha comunicato che è in grado di fornire una prima risposta in circa 15 mesi. Alcune aziende produttrici di medicinali brand si sono rifiutate di fornire i campioni dei loro prodotti necessari ai produttori di potenziali generici per condurre studi di bioequivalenza, rallentando o bloccando il processo di registrazione.

Una volta che un generico accede al mercato, il numero di possibili produttori per uno specifico prodotto non

biologico dipende da una varietà di fattori, compresa la disponibilità di materie prime, i processi di fusione tra aziende e il rendimento economico di quel particolare mercato. Nel caso della pirimetamina, il piccolo numero di pazienti con toxoplasmosi negli USA non è in grado di attirare altri potenziali concorrenti generici, lasciando di fatto a Turing un monopolio che è stato in grado di sfruttare aumentando il prezzo di 50 volte.

Nonostante l'alto tasso d'uso dei generici, problemi a livello statale possono diminuire la capacità di questi farmaci di contribuire al contenimento dei costi. Trenta Stati hanno leggi sulla sostituibilità tra medicinali brand e generici che consentono ai farmacisti di eseguire la sostituzione senza tuttavia imporre l'obbligo di azione. In 26 Stati, i farmacisti devono garantire il consenso del paziente prima di sostituire una versione generica della stessa molecola. E' stato stimato che quest'ultimo obbligo sia costato a Medicaid 19,8 milioni di \$ nel 2006 solo per simvastatina (Zocor). Inoltre, tutti gli Stati permettono ai medici di emettere prescrizioni che i farmacisti non possono sostituire con un prodotto generico, contribuendo ulteriormente a centinaia di milioni di dollari di spesa per medicinali brand per i quali sono disponibili versioni generiche.

## POSSIBILI STRATEGIE PER CONTENERE GLI EFFETTI DEGLI ALTI PREZZI DEI FARMACI

### *Strategie a livello federale*

- Brevetti: limitare i brevetti secondari per modifiche non sostanziali di un medicinale già brevettato (ad esempio, aumentando gli standard richiesti dai brevetti e limitandoli ai casi in cui il "nuovo" medicinale mostri maggiore sicurezza o efficacia clinica rispetto alla versione precedentemente brevettata contenente lo stesso principio attivo).
- Strategie anti-competitive: attuare politiche aggressive nei confronti di pratiche commerciali anticoncorrenziali (ad esempio, pagare per il ritardo o prolungare la durata del brevetto con cambiamenti non sostanziali del medicinale "product hopping").
- Negoziazione del prezzo: abilitare Medicare alla negoziazione dei prezzi dei singoli farmaci ed escludere la copertura per prodotti costosi con limitati benefici clinici aggiuntivi; sperimentare modelli con prezzi basati sul reale valore e con rimborso per prescrizioni razionali.
- Problemi di carenza straordinaria o di prezzo: invocare l'istituto del "march-in" e di licenze governative senza royalty sui prodotti eccessivamente costosi che sono stati sviluppati in gran parte con i finanziamenti del governo.
- Politiche sui farmaci generici: allocare maggiori risorse alla FDA per la revisione delle domande di registrazione di generici favorendo la concorrenza; nel caso di carenza di produttori, accelerare la revisione dei dossier di registrazione e autorizzare l'importazione temporanea di farmaci da mercati farmaceutici ben regolamentati; richiedere la condivisione del campione di medicinale brand con il produttore di generico.
- Politiche sui biosimilari (in USA denominati *follow-on biologic*): allocare maggiori risorse alla FDA per la revisione delle domande di registrazione di biosimilari; promulgare una guida prodotto-specifica sulla dimostrazione di intercambiabilità; condurre una rigorosa sorveglianza post-approvazione sui biosimilari per garantirne sicurezza ed efficacia clinica.

### *Strategie a livello statale*

- Leggi di selezione del prodotto medicinale: convertire politiche permissive di sostituzione tra brand e generico con politiche di sostituzione obbligatoria; eliminare gli obblighi di consenso del paziente per la sostituzione con il generico; limitare i "carve-out" che rendono più difficile la sostituzione per alcune categorie cliniche (ad esempio, antiepilettici, biosimilari).
- Negoziazione del prezzo: testare i prezzi dei medicinali basati sul reale valore di efficacia e attuare modelli per Medicaid di rimborso per le prescrizioni razionali.

### *Strategie a livello di organizzazioni/aziende sanitarie*

- Negoziazione del prezzo: sviluppo di formulari basati sul reale valore di efficacia e piani di co-pagamento che incoraggino i pazienti a fare scelte migliori senza penalizzarli e ostacolarne l'aderenza.
- Diffusione delle informazioni: avviare programmi accademici dettagliati al fine di fornire la migliore evidenza comparativa a medici e *policy maker*.

### Conseguenze cliniche

L'elevato costo dei farmaci da prescrizione negli Stati Uniti ha conseguenze sia cliniche che economiche. Anche se un numero maggiore di americani ha una copertura farmaceutica nell'ambito dei programmi *Medicare drug benefit* e del *Patient Protection and Affordable Care Act*, le strategie di contenimento dei costi degli ultimi anni hanno spostato una quota crescente delle spese per i medicinali sui pazienti. Le assicurazioni private hanno aumentato le franchigie e la maggior parte dei co-pagamenti, inoltre su alcune specialità il paziente deve provvedere al pagamento di un'ulteriore polizza assicurativa, piuttosto che un semplice co-pagamento.

Anche se tali spostamenti dei costi sul paziente hanno contribuito ad abbassare la curva dei costi stessi per datori di lavoro e contribuenti, possono comportare la riduzione dell'uso di farmaci efficaci. Quasi un quarto dei 648 intervistati di un sondaggio del 2015 aveva riferito che loro o un altro membro della famiglia nel corso dell'ultimo anno non avevano acquistato un medicinale da prescrizione a causa dei costi. In altri studi, rispetto ai pazienti che avevano ricevuto un generico, quelli a cui erano stati prescritti medicinali brand costosi aderivano meno al loro regime terapeutico e avevano esiti peggiori in termini di salute. E' stato stimato che la non aderenza per tutte le cause ha contribuito alla voce di spese sanitarie evitabili ogni anno per 105 miliardi di \$.

In alcuni casi, i produttori hanno tentato di aggirare l'aumento dei co-pagamenti, fornendo ai pazienti coupon di rimborso da utilizzare per spese non coperte dalla polizza assicurativa. I coupon possono essere utili per i pazienti senza alcuna altra opzione, ma l'assicurazione è obbligata a pagare la maggior parte del costo previsto per la singola prescrizione, aumentando così la spesa sanitaria. Questo approccio è diventato comune per i medicinali brand che hanno alternative comparabili, ma molto meno costose.

Considerato che i budget destinati alla spesa sanitaria sono fissi, gli Stati con elevati costi farmaceutici hanno dovuto ridurre altri servizi o aumentare i requisiti di idoneità sanitaria degli iscritti ai programmi Medicaid. Ad esempio, diversi programmi statali Medicaid hanno imposto politiche non basate sulle evidenze per limitare le prescrizioni di sofosbuvir, tra cui negare la copertura per gli utilizzatori di alcool o altri farmaci.

### Possibili soluzioni

Per mitigare gli effetti dell'aumento dei prezzi dei farmaci, negli Stati Uniti sono stati proposti diversi approcci che fossero in grado di garantire alle aziende farmaceutiche e biotecnologiche un adeguato ritorno sugli investimenti e il mantenimento di incentivi per una innovazione significativa. Questi approcci includono il miglioramento della competitività all'interno del mercato farmaceutico, grazie al coinvolgimento del governo nella negoziazione del prezzo dei farmaci e una più ampia disponibilità di raccomandazioni che dovrebbero aiutare medici e consumatori a prendere decisioni consapevoli sull'uso dei farmaci.

### Conclusioni

Gli alti prezzi dei farmaci sono il risultato del costo e della complessità di sviluppo crescenti, ma in gran parte derivano anche da un approccio che ha preso piede negli Stati Uniti per la concessione ai produttori di farmaci di monopoli protetti dallo Stato, in combinazione con la limitazione della negoziazione dei prezzi a un livello non osservato negli altri Paesi industrializzati.

Le opportunità per affrontare questi problemi includono una maggiore attenzione alla concessione potenzialmente ingiustificata dei brevetti e l'estensione di esclusività degli stessi, il rafforzamento della concorrenza, garantendo disponibilità tempestiva di farmaci generici e offrendo maggiori opportunità di negoziazione del prezzo per il governo pagatore, generando ulteriori evidenze riguardo la comparazione della costo-efficacia tra le alternative terapeutiche, ed educando attivamente medici e pazienti su tali scelte per promuovere sempre più decisioni terapeutiche basate sul reale valore di efficacia. Ci sono scarse evidenze che tali politiche ostacolerebbero l'innovazione e potrebbero persino guidare lo sviluppo di nuove terapie con maggior valore aggiunto, piuttosto che premiare la persistenza dei medicinali più vecchi. I farmaci sono l'intervento di assistenza sanitaria più comune e possono comportare un vantaggio importante per la salute degli individui, così come delle popolazioni, ma i prezzi inutilmente elevati limitano la capacità dei pazienti e dei sistemi sanitari di beneficiare appieno di questi prodotti di vitale importanza.

## Interazioni farmacologiche degli anticoagulanti orali ad azione diretta

### DRUG INTERACTIONS OF DIRECT-ACTING ORAL ANTICOAGULANTS

Fitzgerald JL, Howes LG

*Drug Saf* 2016; 39:841-5

#### RIASSUNTO

##### Introduzione

Gli anticoagulanti orali ad azione diretta (*direct-acting oral anticoagulants*, DOAC; in precedenza denominati nuovi anticoagulanti orali o NOAC) sono stati introdotti con il vantaggio potenziale, rispetto a warfarin, di indurre una anticoagulazione più stabile, di non avere necessità di un monitoraggio frequente e di avere meno interazioni farmacologiche. Sono stati commercializzati quattro DOAC: dabigatran (un inibitore diretto della trombina), rivaroxaban, apixaban e edoxaban, inibitori diretti del fattore Xa. Tutti hanno dimostrato di avere almeno la stessa efficacia anticoagulante di warfarin e una sicurezza uguale o superiore per il rischio di sanguinamento. Warfarin ha numerose interazioni farmacologiche (e con il cibo) che rendono difficile il mantenimento ottimale di una coagulazione stabile, e contribuiscono alla necessità di esami del sangue frequenti per il monitoraggio dei livelli di INR (*international normalised ratio*). Nonostante le interazioni farmacologiche associate alla terapia con warfarin siano numerose, esse sono state relativamente ben caratterizzate come il risultato di un utilizzo prolungato negli anni. I DOAC sembrano avere meno interazioni farmaco-farmaco, ma a causa della scarsa esperienza nell'utilizzo di questi farmaci, la significatività e la frequenza delle loro interazioni farmacologiche non sono state ancora ben definite.

Questo articolo esamina ciò che è attualmente disponibile sulla natura e la significatività clinica delle interazioni farmacologiche con i diversi DOAC.

##### Interazioni farmacocinetiche

La maggior parte delle interazioni che avvengono fra dabigatran e altri farmaci si verificano al sito di assorbimento nelle cellule epiteliali del tratto gastrointestinale, mentre le interazioni farmacologiche per gli altri DOAC (rivaroxaban, apixaban e edoxaban) probabilmente coinvolgono una combinazione di interazioni al sito di assorbimento e al sito del catabolismo degli enzimi epatici. Questo perché tutti i DOAC sono substrati avidi per il sistema escretore della glicoproteina P (P-gp) delle cellule epiteliali gastrointestinali, e farmaci che inibiscono o inducono il sistema P-gp possono influenzare i livelli plasmatici dei DOAC. Tuttavia, dabigatran è particolarmente soggetto ad interazioni al sito di assorbimento perché è escreto soprattutto dal rene e ha una biodisponibilità particolarmente bassa rispetto agli altri DOAC. Molti farmaci, anche se non tutti, che vengono trasportati

attraverso il sistema P-gp sono metabolizzati anche dal citocromo P450(CYP)3A4. Dabigatran viene escreto inalterato nelle urine e, in misura minore, nelle feci. Rivaroxaban e apixaban sono metabolizzati per il 40-50% nel fegato dal CYP3A4 e possono interagire con i farmaci che inibiscono questo enzima. Edoxaban non è metabolizzato dal sistema CYP in una misura significativa. Tutti gli inibitori diretti del fattore Xa hanno una biodisponibilità ragionevolmente buona (approssimativamente 45-80%), mentre dabigatran ha una scarsa biodisponibilità orale (3-7%), che è influenzata dal pH del sito di assorbimento (con un migliore assorbimento a pH inferiori). Tuttavia, la somministrazione di dabigatran con antiacidi o farmaci come gli inibitori della pompa protonica, che aumentano il pH gastrico, produce solo lievi variazioni della biodisponibilità che non sono state riconosciute clinicamente rilevanti. La P-gp è un membro della sotto-famiglia B dell'adenosina trifosfato (ATP)-binding cassette, che ha la funzione di pompare fuori dalle cellule le sostanze tossiche (compresi molti farmaci). In origine è stata identificata come una fonte principale di resistenza ai farmaci citotossici nelle cellule tumorali; l'induzione di trascrizione e traduzione della *multidrug resistance protein 1* (MDR1) nel nucleo della cellula e il successivo trasporto del prodotto genico (P-gp) alla membrana cellulare. Oltre alla sua localizzazione nelle cellule epiteliali dell'intestino (in particolare digiuno e colon), si trova nelle cellule di fegato, pancreas e reni e nelle cellule dei capillari del cervello, dove svolge un ruolo importante di protezione dalle sostanze neuro-tossiche. Ci sono molti farmaci che inibiscono il sistema P-gp e che possono quindi migliorare l'assorbimento dei farmaci normalmente trasportati da esso. Tra questi, antiretrovirali, alcuni macrolidi, alcuni psicotropi e, soprattutto, farmaci cardiovascolari come amiodarone e verapamil, che sono frequentemente utilizzati in abbinamento con i DOAC per controllare i tassi di risposta ventricolare nella fibrillazione atriale. In alternativa, alcuni farmaci aumentano l'espressione della P-gp e possono ridurre i livelli plasmatici dei farmaci il cui assorbimento è di solito influenzato da questo sistema. Prevedere interazioni farmacologiche tra farmaci che vengono eliminati dalla P-gp è difficile, a causa dell'elevato grado di variabilità interpersonale dell'attività di questo sistema di eliminazione dei farmaci.

Particolarmente importanti sono le interazioni farmacologiche dei farmaci comunemente co-prescritti, che sono anche inibitori o induttori del CYP3A4, per i quali in questo momento i dati disponibili sono limitati. Le liste di farmaci che sono stati segnalati come possibili inibitori o induttori della P-gp non rispondono allo scopo di questo articolo e sono state disponibili altrove. Tuttavia, va notato che più del 50% del metabolismo di rivaroxaban e apixaban non avviene attraverso il CYP3A4 (enzimi renali e altri). Questo limiterebbe l'impatto delle interazioni a livello di questo citocromo.

Un altro trasportatore di xenobiotici, BCRP (*Breast Cancer Resistance Protein*), ha dimostrato per rivaroxaban e apixaban di avere un ruolo nel trasporto dei farmaci



simile a quello di P-gp, ma la rilevanza clinica in termini di interazione farmaco-farmaco sembra limitata alla somministrazione concomitante con inibitori forti, come antimicotici azolici e ritonavir.

#### Interazioni farmacodinamiche

I DOAC non dovrebbero essere somministrati con altri anticoagulanti, eccetto durante la fase di transizione da un anticoagulante all'altro (ad esempio, terapia ponte con eparina in fase operatoria). Il metodo consigliato, in questi casi, dipende dal tipo di DOAC ed è descritto nelle informazioni sul prodotto di ciascun farmaco; tuttavia, deve essere evidenziato che nessuna di queste procedure raccomandate è stata validata clinicamente. Diversi DOAC sono stati somministrati in concomitanza ad aspirina, clopidogrel o entrambi. L'incidenza di sanguinamento è aumentata quando un DOAC è stato abbinato ad un agente antiplastrinico, ma l'aumento non è superiore a quello atteso con la combinazione di farmaci antiplastrinici ed enoxaparina. Allo stesso modo, combinare i DOAC a farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) aumenta il rischio di sanguinamento in misura simile a combinazioni di FANS con enoxaparina o warfarin. Ad esempio, l'aggiunta di FANS alla terapia con rivaroxaban ha come esito un tasso di sanguinamento clinicamente rilevante di 37,6/100 anni-paziente (IC 95% 29-48,1), rispetto a 15,8/100 anni-paziente (14,1-17,6) per i pazienti in terapia con rivaroxaban che non assumono FANS.

#### Conclusioni

Ad eccezione di un gruppo di farmaci ridotto e non frequentemente utilizzato (inibitori della proteasi e antifungini azolici), sembra improbabile che la combinazione di uno qualsiasi dei DOAC con altri farmaci comporti un rischio di sanguinamento significativo. A parte alcune eccezioni, che possono verificarsi a causa di differenze genetiche nel metabolismo dei farmaci, è quindi indispensabile vigilare sui potenziali casi di interazioni farmacologiche fino a quando non saranno disponibili ulteriori dati. Tuttavia, l'introduzione dei DOAC rappresenta un grande miglioramento rispetto a warfarin ed altri antagonisti della vitamina K, per i quali le interazioni farmacologiche che aumentano il rischio di sanguinamento rappresentano un problema clinico rilevante. La principale domanda senza risposta sulle interazioni farmacologiche con i DOAC è fino a che punto l'utilizzo di questa classe di farmaci con induttori della P-gp e del CYP3A4 aumenti il rischio di eventi trombotici. In mancanza di prove di laboratorio affidabili sull'attività anticoagulante, o di buone correlazioni tra i livelli plasmatici e l'attività anticoagulante, è probabile che la risposta a queste domande verrà lentamente prodotta da analisi di database, dopo che i farmaci saranno stati utilizzati diffusamente per un considerevole periodo di tempo. Tuttavia, evitando l'uso di rifampicina, e per quanto possibile dell'erba di San Giovanni, sembra improbabile che si verifichino interazioni farmacologiche protrombotiche clinicamente significative.

## Modifiche nella farmacocinetica dei farmaci durante la gravidanza

### PREGNANCY-ASSOCIATED CHANGES IN PHARMACOKINETICS: A SYSTEMATIC REVIEW

Pariente G, Leibson T, Carls A, et al.

*PLoS Med* 2016; 13:e1002160

#### RIASSUNTO

##### Introduzione

Le donne spesso assumono un'ampia varietà di farmaci durante la gravidanza, tra cui farmaci su prescrizione, farmaci *over-the-counter* (OTC) e prodotti a base di erbe. Nel corso degli ultimi tre decenni, il numero dei medicinali utilizzati in media per donna in Nord America durante il primo trimestre di gravidanza è aumentato del 60% da 1,6 a 2,6. Più di recente, dal 2006 al 2008, oltre l'80% delle donne ha dichiarato di aver utilizzato almeno un farmaco durante il primo trimestre e oltre il 90% ha dichiarato di aver assunto almeno un farmaco in qualsiasi momento durante la gravidanza. Uno studio longitudinale ha mostrato che il 95,8% delle partecipanti ha assunto durante la gravidanza farmaci su prescrizione, il 92,6% farmaci OTC e il 45,2% fitoterapici.

La maggior parte dei sistemi corporei è coinvolta in sostanziali cambiamenti anatomici e fisiologici durante la gravidanza. Si osservano modifiche come la diminuzione della motilità gastrointestinale e l'aumento del pH gastrico (impatto sull'assorbimento dei farmaci), aumentano l'acqua corporea totale e il volume plasmatico e diminuisce la concentrazione delle proteine che legano i farmaci (impatto sul volume apparente di distribuzione e, in alcuni casi, sui tassi di clearance), aumenta la velocità di filtrazione glomerulare (aumento della clearance renale), e risulta alterata l'attività degli enzimi che metabolizzano i farmaci nel fegato (impatto sulla clearance epatica). Nel complesso, questi cambiamenti di indici fisiologici avvengono in modo progressivo durante la gestazione. Gli aumenti della portata cardiaca, dell'acqua corporea totale, dei depositi adiposi e della velocità di filtrazione glomerulare, insieme con la diminuzione della concentrazione di albumina plasmatica e l'attività alterata degli enzimi che metabolizzano i farmaci, sono tutti a picco durante il terzo trimestre. Sono stati anche osservati cambiamenti nel metabolismo dei farmaci da isoenzimi del citocromo P450 (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 e CYP2C19) e da isoenzimi uridina 5'-diphospho-glucuronosiltransferasi (UGT) (UGT1A4 e UGT2B7).

Per la grande maggioranza dei farmaci utilizzati durante la gravidanza, vi sono scarse informazioni disponibili per quanto riguarda le modifiche di farmacocinetica (PK) o necessità di variazioni di dosaggio durante la gravidanza. Inoltre, spesso non è chiaro se i cambiamenti osservati nella PK causano alterazioni dell'efficacia dei farmaci e/o effetti avversi. L'obiettivo di questo studio è stato di

identificare sistematicamente tutte le evidenze esistenti di cambiamenti di PK durante la gravidanza, nel contesto di un eventuale significato clinico. Gli autori hanno ipotizzato che i cambiamenti fisiologici che si verificano durante la gravidanza e le alterazioni di PK associate potrebbero essere tradotti in cambiamenti nelle linee guida sui dosaggi dei farmaci.

### Metodi e risultati

Sono state effettuate ricerche sistematiche in MEDLINE (Ovid), Embase (Ovidio), *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (Ovid) e *Web of Science* (Thomson Reuters), dall'inizio della disponibilità della banca dati al 31 agosto 2015. È stato poi eseguito un aggiornamento della ricerca a partire dall'1 settembre 2015 al 20 maggio 2016 e i dati relativi sono stati aggiunti alla ricerca presente. Non sono state applicate restrizioni di lingua o data. Tutte le pubblicazioni di studi clinici sulla PK che hanno coinvolto un gruppo di donne in gravidanza a confronto con partecipanti non in gravidanza o con dati demografici di donne non gravide erano idonee all'inclusione in questa revisione.

In totale, 198 studi che hanno coinvolto 121 farmaci differenti rispettavano i criteri di inclusione. In questi studi, le classi di farmaci comunemente indagate comprendevano farmaci antiretrovirali (54 studi), farmaci antiepilettici (27 studi), antibiotici (23 studi), farmaci antimalarici (22 studi) e farmaci cardiovascolari (17 studi). Nel complesso, le modifiche associate alla gravidanza dei parametri farmacocinetici erano coerenti in molti studi (114 farmaci), soprattutto si evidenziava un'eliminazione del farmaco particolarmente rafforzata e una diminuita esposizione al farmaco (legato e non legato alle proteine plasmatiche) ad una data dose. Studi di 7 farmaci hanno mostrato risultati contrastanti sulla PK; 3 di questi farmaci sono parte del gruppo dei farmaci antimalarici (sulfadossina, pirimetamina e DHA), 2 sono farmaci antitrombotici (eparina non frazionata ed eparina a basso peso molecolare), 1 è un antibiotico (ampicillina) e 1 è un antitumorale chemioterapico (doxorubicina).

Tuttavia, le alterazioni associate a risposte cliniche e gli esiti, o la loro mancanza, rimangono in gran parte sconosciuti.

### Discussione

Studi recenti indicano che sono molti i farmaci utilizzati da donne in gravidanza; per lo più, si tratta di antibiotici, analgesici, antiemetici, farmaci antidiabetici, e antipressivi. Tra questi, solo pochi hanno a disposizione dati sufficienti per valutare le caratteristiche di PK e le raccomandazioni di dosaggio durante la gravidanza, come dimostrato da questo studio.

I cambiamenti, come aumento della clearance, ridotto tempo di dimezzamento e ridotta AUC durante la gravidanza, sono stati descritti per molti farmaci. Queste alterazioni di PK generalmente abbassano le concentrazioni di farmaco nel plasma, diminuendo l'esposizione materna a tali molecole. Tuttavia, se queste modifiche com-

portino variazioni dell'efficacia non è necessariamente certo. Infatti, la concentrazione totale sierica (farmaco non legato più frazioni legate) di un farmaco non riflette necessariamente la sua attività, poiché la concentrazione di albumina plasmatica abbassata durante la gravidanza può aumentare la quota di farmaco "attivo", a seconda delle caratteristiche farmacocinetiche del composto.

Per le pazienti che devono sottoporsi di routine a monitoraggio terapeutico per guidare il processo decisionale clinico e la titolazione della dose, la gravidanza può essere un periodo problematico, in cui i livelli sierici di farmaco possono diminuire al di sotto del valore di riferimento, nonostante un'adeguata aderenza da parte delle pazienti al regime terapeutico. Come discusso in precedenza, diminuire i livelli di esposizione al farmaco (per esempio, riducendo concentrazioni sieriche e AUC) in gravidanza non necessariamente può alterare gli esiti clinici. La decisione di cambiare la posologia nelle pazienti sulla base del monitoraggio terapeutico e/o la conoscenza dei cambiamenti della PK in gravidanza dovrebbe essere associato a valutazione critica dei rischi di fallimento terapeutico e degli effetti avversi. Oltre a ciò, il possibile impatto di eventuali modifiche del dosaggio materno sulla esposizione fetale richiede un'attenta pianificazione.

In conclusione, questa raccolta di dati farmacocinetici potrebbe rivelarsi una base di supporto alle decisioni per i futuri tentativi di adattare la prescrizione di farmaci per le donne in gravidanza per raggiungere concentrazioni sieriche desiderate, tenendo però conto del fatto che molti studi riportano un'efficacia immutata nonostante le modifiche della PK. L'analisi sistematica ha confermato che molti farmaci sono soggetti a variazioni di PK associate alla gravidanza, che possono alterare i profili di concentrazione del farmaco nel plasma/siero. Tuttavia, sono scarsi i dati clinicamente utili a supporto del fatto che un aggiustamento del dosaggio sia necessario in conseguenza a queste modifiche di PK. Tra questi pochi studi, in genere sono stati stimati solo pochi parametri farmacocinetici, le dimensioni del campione erano piccole e gli esiti materni e/o fetali non sono stati esaminati. Ulteriori studi che affrontano questi aspetti sono necessari per ottimizzare la terapia farmacologica per le donne in gravidanza.