

## Innovatività è sinonimo di sostenibilità? Riflessioni sui nuovi anticoagulanti orali

### Introduzione

La fibrillazione atriale non valvolare (FANV) rappresenta uno dei più importanti fattori di rischio per l'ictus cerebrale, patologia che annualmente in Italia presenta un'incidenza di circa 200.000 nuovi casi, una prevalenza di quasi un milione di soggetti<sup>1</sup> e un costo medio di gestione per paziente (a carico del SSN) di circa 20.000 euro<sup>2</sup>. Tale costo, mutuamente esclusivo degli oneri diretti sanitari relativi all'ospedalizzazione in regime di ricovero ordinario e di quelli inerenti al recupero e al trattamento riabilitativo, è destinato ad accrescersi ulteriormente in ragione degli oneri (diretti e indiretti) sostenuti dalla famiglia del paziente e/o dalla collettività.

Parlando di terapie farmacologiche per la FANV, la commercializzazione dei nuovi anticoagulanti orali (NAO) può rappresentare un modello di innovazione sostenibile o meno.

Sulla base di trial clinici randomizzati (RCT) i NAO hanno dimostrato di essere una valida alternativa terapeutica agli antagonisti della vitamina K (AVK) e stanno modificando la terapia farmacologica dei pazienti affetti da FANV.

### Considerazioni farmacoeconomiche

Il mercato dei NAO è in continua espansione con fatturati di crescita incrementali per tutte e quattro le molecole approvate in Italia: dabigatran (inibitore diretto e selettivo della trombina), apixaban, rivaroxaban e edoxaban (inibitori diretti del fattore X attivato)<sup>3</sup>.

Oltre ai loro innovativi schemi di trattamento (*single drug approach*), i motivi alla base del suddetto trend positivo sono sostanzialmente quelli di aver superato alcune delle problematiche legate agli AVK, rappresentate dal monitoraggio del *prothrombin time international normalized ratio* (PT INR) e dalla maggiore incidenza di emorragie ed eventi trombotici.

Se da un lato l'impiego degli AVK, visto il loro basso prezzo di acquisto, appare più vantaggioso in termini di risparmio considerando la sola

spesa farmaceutica, dall'altro i NAO (aventi un costo d'acquisizione nettamente più alto), in base alle evidenze contenute nei RCT pubblicati, presentano nel lungo periodo un ICER (rapporto di costo-efficacia incrementale) e un ICER per QALY (rapporto di costo-efficacia incrementale ponderato per la qualità della vita) migliori. Sempre sulla base dei RCT, tale vantaggio economico si manifesta in base alla riduzione degli oneri correlati alla gestione di eventi trombotici o emorragici cui si associa una significativa riduzione del numero di ricoveri.

Recenti studi di *Health Technology Assessment* (HTA) realizzati in Italia hanno provato a quantificare i potenziali risparmi che il SSN potrebbe ricavare da un utilizzo estensivo dei NAO nella pratica clinica corrente.

Un primo studio<sup>4</sup> condotto su dabigatran, analizzando il costo-terapia, il monitoraggio del PT INR e l'insorgenza degli eventi tromboembolici correlati al trattamento, ha dimostrato che si potrebbe ingenerare un potenziale risparmio di circa 173 milioni di euro già al quinto anno di osservazione, rispetto al trattamento con i farmaci AVK. Sempre da questo studio è emerso anche che un utilizzo ad ampio raggio del farmaco, comporterebbe una riduzione di oltre 38.500 episodi di ictus rispetto alla terapia a base di warfarin e di 26.297 casi rispetto alla terapia con tutti i farmaci AVK.

Un secondo studio<sup>5</sup> condotto su rivaroxaban ha stimato invece la possibilità di ingenerare risparmi di cassa per circa 7 milioni di euro nel primo anno di osservazione, che diventerebbero 19 milioni di euro nel secondo, per poi arrivare a 32 milioni di euro nel terzo con una distribuzione regionale eterogenea rapportata alla numerosità dei pazienti eleggibili al trattamento (vedi figura).

Effetti positivi si avrebbero anche nell'ambito degli *outcome* clinici relativamente alla riduzione progressiva degli ictus, che diminuirebbero di 642 casi nel primo anno di osservazione, di 1636 nel secondo, arrivando a 2504 nel terzo.

Fra tutti i NAO oggi disponibili, apixaban sembrerebbe quello a cui sono associati i più alti valori di QALY rispetto alle altre terapie anticoagulanti<sup>6</sup> e la maggior parte degli studi presenti in letteratura concorda nel ritenere la dominan-

za di apixaban su rivaroxaban e dabigatran 110 mg. Non sono al momento presenti studi italiani che valutano l'impatto sulla spesa sanitaria di edoxaban.

Appare pertanto del tutto evidente che tali risparmi consentirebbero di liberare risorse finanziarie che potrebbero sia migliorare l'accesso a terapie innovative che contestualmente ottimizzare la spesa sanitaria.

### Le criticità nell'uso dei NAO

Al netto delle considerazioni economiche sopra esposte, nell'ipotesi di un utilizzo più esteso dei NAO non si può prescindere dal considerare ulteriori aspetti riguardanti l'appropriatezza del loro impiego e le conseguenti implicazioni cliniche.

Un primo aspetto è quello legato al fatto che i NAO sono farmaci prevalentemente utilizzati nella popolazione geriatrica, che notoriamente è sottorappresentata nei trial clinici premarketing. In tale popolazione, la progressiva compromissione della riserva funzionale di organi e sistemi, tipica dell'età avanzata, la presenza

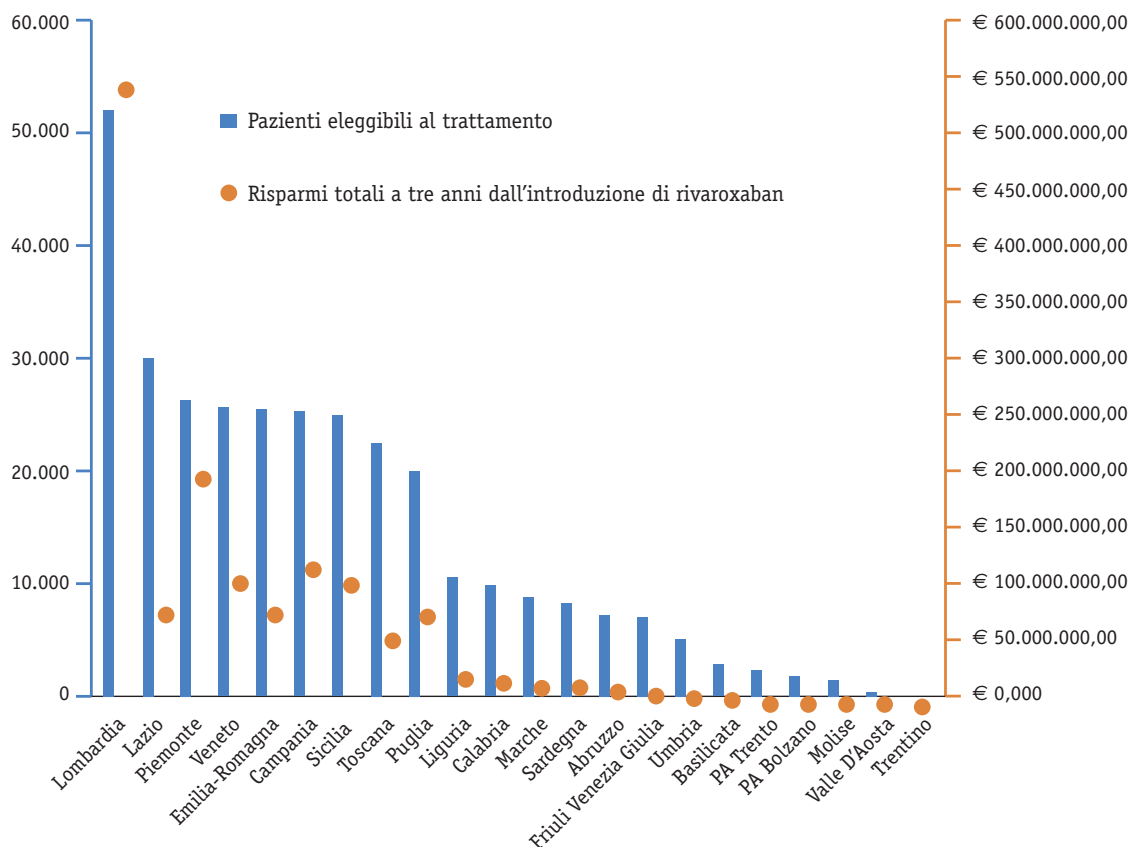
di patologie croniche, il frequente ricorso alla polifarmacoterapia comportano un aumentato rischio di reazioni avverse e di esiti clinici sfavorevoli.

A proposito di terapie concomitanti e di potenziali interazioni, è opportuno ricordare che i meccanismi che influenzano la biodisponibilità dei NAO sono rappresentati da un significativo ricircolo enteroepatico mediato dal trasportatore glicoproteico P (P-gp), che può anche essere coinvolto nella modulazione dell'escrezione renale<sup>7</sup> e dal CYP<sub>3A4</sub> del citocromo P<sub>450</sub>, coinvolto nella clearance epatica di rivaroxaban ed apixaban<sup>8</sup>. Tuttavia le interazioni fra gli AVK e altri farmaci sono tali e tante che da questo punto di vista le probabilità di una maggiore safety dei NAO è estremamente elevata.

Un secondo aspetto da non sottovalutare è quello relativo alla *compliance* nella pratica clinica<sup>9</sup>.

Un recente studio svedese, che ha utilizzato i registri delle prescrizioni, ha documentato, in oltre 9 anni di follow-up, che nei pazienti ben gestiti con warfarin tramite monitoraggio di PT

Risparmi totali suddivisi per Regione a tre anni dall'introduzione di rivaroxaban rapportati al numero dei pazienti eleggibili al trattamento



INR e TTR (*Time in Therapeutic Range*) si rilevavano ridotti tassi di emorragia intracranica e una bassa mortalità per tutte le cause<sup>10</sup>.

In Italia i pazienti che assumono i farmaci AVK vengono periodicamente sottoposti a monitoraggio del PT INR presso i centri per la sorveglianza dei pazienti in terapia anticoagulante orale (TAO), per cui può essere verificata la loro aderenza alla terapia prescritta<sup>11</sup>. Nonostante ciò, essa risulta scarsa o in molti casi insufficiente.

L'aderenza alla terapia, fondamentale per massimizzare i benefici terapeutici, forse potrebbe migliorare utilizzando i NAO al posto degli AVK, in quanto non necessitano di un controllo periodico e fastidioso come quello rappresentato dalla valutazione del PT INR.

Questa ipotesi deve però essere ancora approfonditamente validata, poiché un recente studio pilota<sup>12</sup>, condotto nella Regione Marche, ha documentato una aderenza e una persistenza non ottimali a causa di una incompleta copertura in termini di consumo di compresse (inferiore all'80% rispetto al trattamento previsto) anche in pazienti in trattamento con NAO. Permane dunque anche per i NAO un ampio margine di miglioramento in termini di aderenza e/o persistenza<sup>9,12</sup>.

### Conclusioni

L'utilizzo di questa nuova generazione di anticoagulanti orali è risultata fino ad oggi molto promettente non solo per gli effetti benefici sui pazienti, ma anche per le positive implicazioni di carattere economico e organizzativo. Al fine di ottimizzare la scelta clinico-terapeutica e produrre risparmi economici, non si può tuttavia prescindere da una necessaria e accurata selezione dei pazienti affetti da FANV candidabili al trattamento terapeutico con NAO o da mantenere in terapia con antagonisti della vitamina K (warfarin o acenocumarolo). Infine anche per i NAO si rende necessario uno stretto controllo da parte dei prescrittori, poiché una bassa aderenza al trattamento farmacologico andrebbe a discapito dei benefici per il paziente e quindi per il SSN.

**A cura di Dario Formica, Claudia Giardina,  
Antonio Santangelo**

*UOSD Farmacologia Clinica, AOU Policlinico  
G. Martino, Messina*

### BIBLIOGRAFIA

1. Di Carlo A. Human and economic burden of stroke. *Age Ageing* 2009; 38: 4-5.
2. Lucioni C, Mazzi S, Micieli G et al. Valutazione economica del trattamento con alteplase di pazienti con ictus ischemico in fase acuta, con riferimento all'Italia. *Pharmacoeconomics – Italian Research Articles* 2010; 12: 91-103.
3. Santangelo A, Pizzimenti V, Cutroneo PM. Nuovi anticoagulanti orali, rischio di sanguinamenti ed antidoti. *Care* 2016; 1: 24-25.
4. Mennini F, Russo S, Marcellusi A. Budget impact analysis resulting from the use of dabigatran etexilate in preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation in Italy. *Farmeconomia Health economics and therapeutic pathways* 2012; 13: 121-31.
5. Ricciardi W, Kheiraoui F, de Waure C et al. Rivaroxaban per la prevenzione dell'ictus in pazienti con fibrillazione atriale: risultati di una valutazione di HTA. *Italian Journal of Public Health. QIJP* 2013; 2: 1-128.
6. Shah A, Shewale A, Hayes CJ, Martin BC. Cost-effectiveness of oral anticoagulants for ischemic stroke prophylaxis among nonvalvular atrial fibrillation patients. *Stroke* 2016; 47: 1555-61.
7. Gnoth MJ, Buethorn U, Muenster U et al. In vitro and in vivo P-glycoprotein transport characteristics of rivaroxaban. *J Pharmacol Exp Ther* 2011; 338: 372-80.
8. Mueck W, Kubitzka D, Becka M. Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2013; 76: 455-66.
9. Yao X, Abraham NS, Alexander GC et al. Effect of adherence to oral anticoagulants on risk of stroke and major bleeding among patients with atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2016; 5: e003074.
10. Alexander JH, Thomas LE. Using data to guide anticoagulation in patients with atrial fibrillation does the analysis fit the question? *JAMA Cardiol* 2016; 1 (2): 121-122.
11. De Caterina R, Renda G, Sangiulio R et al. La gestione del rischio trombo embolico nei pazienti con fibrillazione atriale in Italia: dati al basale del Registro europeo PREFER in AF. *G Ital Cardiol* 2014; 15 (2): 99-109.
12. Palmieri M, Natali S, Morosi V et al. Monitoraggio della persistenza e dell'aderenza alla terapia con i nuovi anticoagulanti orali (NAO). *Bollettino SIFO* 2016; 62 (1): 14-18.