

## La distribuzione di farmaci per l'ipertensione Arteriosa Polmonare nell'ASL TO3: un excursus sulla patologia dal punto di vista epidemiologico ed economico

Marco Lecis,<sup>1</sup> Elena Viglione,<sup>2</sup> Stefania Strobino,<sup>1</sup> Grazia Ceravolo,<sup>3</sup> Annamaria Rosa,<sup>4</sup> Sabrina Martinengo,<sup>4</sup> Gabriella Tolu,<sup>4</sup> Simona Osenga,<sup>4</sup> Carla Alloi,<sup>4</sup> Chiara Buffa,<sup>4</sup> Antonella Ghiringhelli,<sup>4</sup> Silvia Novello,<sup>4</sup> Maurizio Medail,<sup>4</sup> Ugo Berutti<sup>4</sup>

1. Specializzando SSFO Università di Torino

2. Specializzanda SSFO Università di Milano

3. Direttore S.C. Farmacia Ospedaliera ASL TO3

4. Dirigente Farmacista S.C. Farmacia Ospedaliera ASL TO3

**Riassunto. Introduzione.** Negli ultimi anni la farmacia ospedaliera dell'ASL TO3, che ha in carico circa 600000 cittadini, ha spedito numerosi piani terapeutici per Malattia Rara riguardanti farmaci per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare (IAP). In questo lasso di tempo è cambiato radicalmente l'approccio alla terapia sia da un punto di vista dei farmaci a disposizione, aventi target terapeutici selettivi, sia dal punto di vista della prescrizione dove sono sempre più presenti terapie con due o tre farmaci in associazione. Gli obiettivi di questo studio sono stati principalmente due: di tipo epidemiologico per capire se i dati provenienti dai pazienti residenti nel territorio dell'ASL TO3 fossero sovrapponibili con quelli derivanti dalla letteratura e di consumo per poter analizzare il trend prescrittivo passato e presente. **Materiali e Metodi.** Sono stati raccolti ed elaborati i dati provenienti dai flussi informativi della distribuzione diretta (DD) ed elaborati tramite software quali Microsoft Excel e Access per ottenere informazioni di carattere epidemiologico, prescrittivo e di spesa dal 2004 al 2017, inoltre è stata analizzata la frequenza di prescrizione di terapie in combinazione dal 2012 al 2017. **Risultati.** L'età media dei pazienti è sovrapponibile ai dati di letteratura mentre la prevalenza di genere è risultata essere maggiore per il sesso femminile. I pazienti sono passati da un numero di 6 nel 2004 a 57 del 2017, in totale sono transitati presso la distribuzione diretta 139 pazienti dal 2004 dei quali sono deceduti il 39,6% con sopravvivenza media di 2,8 anni e l'età media al primo ritiro è stata di 56 anni. Il trend prescrittivo vede una progressiva redistribuzione dei consumi con aumento delle prescrizioni di farmaci innovativi a scapito di farmaci come il sildenafil e il bosentan. L'associazione di farmaci è una strategia in costante crescita e i dati rilevati si allineano con i dettami delle linee guida di settore. **Conclusioni.** I progressi fatti negli ultimi anni nel campo farmacologico e della diagnosi hanno permesso opzioni terapeutiche diversificate e di migliorare la qualità di vita e la sopravvivenza dei pazienti. Avendo un armamentario terapeutico più vasto con farmaci così detti innovativi anche la spesa ha subito una netta impennata nell'ultima decade e in particolare negli ultimi 5 anni. Con la caduta del brevetto del sildenafil e del bosentan però, a partire dai prossimi mesi dovrebbe essere riscontrabile una diminuzione della spesa per questi farmaci che aprirà alla possibilità di una nuova analisi.

**Parole chiave:** Ipertensione arteriosa polmonare, farmaci equivalenti, bosentan, sildenafil, macitentan.

### *Pulmonary Arterial Hypertension drugs dispensation in ASL TO3: an epidemiological and economic excursus on the pathology*

**Summary. Introduction.** In recent years, ASL TO3 hospital pharmacy, which serves a demographic basin of about 600,000 residents, has sent numerous prescriptions on therapeutic plans for Rare Disease concerning drugs for pulmonary arterial hypertension (IAP) treatment. In this period the therapy approach has changed radically, both from the point of view of the available drugs, having selective therapeutic targets and of the prescription where there are more and more associations of therapies with 2 or 3 drugs. **Materials and Methods.** Data from the direct distribution (DD) information flows were collected and processed using software such as Microsoft Excel and Access to obtain epidemiological, prescriptive and expense information from 2004 to 2017. Furthermore, the prescription frequency of combination therapies from 2012 to 2017 was analyzed. **Results.** Patients average age is comparable with the literature data and the gender prevalence was higher in women in the obtained data. Patients were 6 in 2004 to become 57 in 2017. In total, 139 patients passed through direct distribution since 2004, of whom 39.6% died with an average survival of 2.8 years and the average age at the first dispensation was 56 years old. The prescriptive trend sees a progressive redistribution of consumption with an increase in the prescriptions of innovative drugs and the consequent reduction of drugs such as sildenafil and bosentan. Drugs association is a growing strategy and the collected data are aligned with the reference guidelines. **Conclusions.** Advances made in recent years in pharmacology and diagnosis fields have enabled diversified therapeutic options and improved patient quality life and survival. The possibility to have many therapeutic options with innovative drugs has increased spending in the last 5 years. With the sildenafil and bosentan patent expiry a reduction in spending on these drugs should be seen in the coming months and a new analysis will certainly be made.

**Key words:** Pulmonary arterial hypertension, equivalent drugs, bosentan, sildenafil, macitentan.

## Introduzione

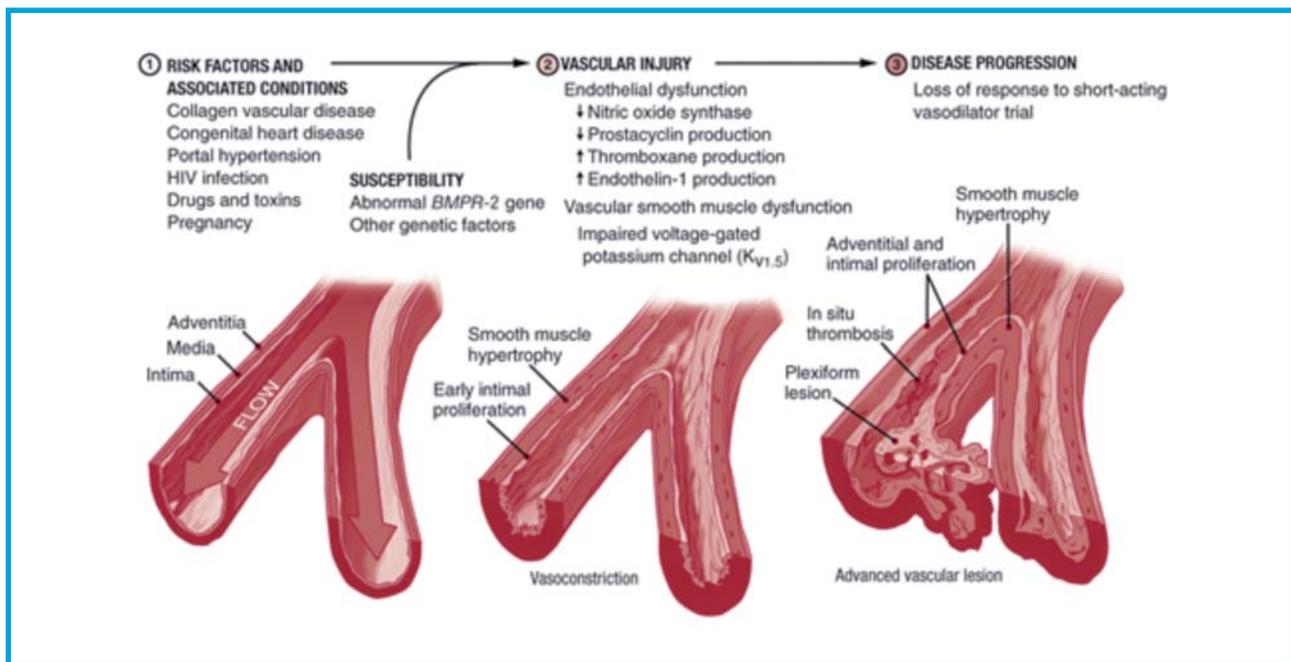
L'attività di dispensazione in distribuzione diretta permette alla farmacia di essere un utile punto di osservazione per interpretare i comportamenti prescrittivi dei medici rispetto alle novità farmacologiche, ai trattamenti innovativi ed è inoltre il migliore strumento per la garanzia della appropriatezza prescrittiva. Negli ultimi anni la farmacia ospedaliera dell'ASL TO3, che ha in carico circa 600000 cittadini, ha spedito numerosi piani terapeutici per Malattia Rara riguardanti farmaci per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare (IAP). In questo lasso di tempo è cambiato radicalmente l'approccio alla terapia sia da un punto di vista dei farmaci a disposizione, aventi target terapeutici selettivi, sia dal punto di vista della prescrizione dove sono sempre più presenti terapie con due o tre farmaci in associazione.

L'ipertensione polmonare è una malattia che raggruppa un discreto numero di condizioni fisiopatologi-

che accomunate da valori di pressione arteriosa polmonare media (PAPm)  $\geq 25$  mmHg a riposo.<sup>1</sup> I sintomi iniziali sono tipicamente indotti dallo sforzo e includono mancanza di respiro, affaticamento, debolezza, angina e sincope mentre i sintomi a riposo si verificano solo nei casi avanzati. La IAP è caratterizzata dal rimodellamento e dalla progressiva perdita delle arteriole polmonari di piccole e medie dimensioni con ispessimento eccentrico e obliterante dell'intima e della media, composte principalmente da cellule muscolari lisce e miofibroblasti. Il segno distintivo della IAP è la lesione plesiforme, una crescita disorganizzata delle cellule endoteliali che formano falsi vasi impedendo il flusso sanguigno ai capillari.<sup>2</sup> (Figura 1). Si ritiene che l'evento scatenante per questi cambiamenti patologici sia una combinazione di insulti genetici e ambientali che scatenano la lesione delle cellule endoteliali. Questo, insieme alla rigenerazione vascolare compromessa, porta alla progressiva perdita delle piccole arterie polmonari.<sup>3</sup>

**FIGURA 1.**

Fisiopatologia e progressione delle lesioni nella IAP<sup>4</sup> (Gaine, S. Pulmonary hypertension JAMA 2000;284:3160-8).



La prevalenza stimata si attesta intorno a 1-9 casi su 100.000 persone e per questo motivo rientra nella categoria delle Malattie Rare.<sup>5,6</sup> Il rapporto di Orphanet del 2012 stima che la prevalenza di IAP idiopatica in Europa sia di circa sei casi per milione di abitanti.<sup>5</sup>

Dall'analisi dei registri nazionali e delle principali casistiche disponibili in letteratura emerge che nei soggetti in età pediatrica affetti da tale patologia il rapporto femmine/maschi è circa 1:1, mentre la predisposizione fem-

minile si manifesta con maggior evidenza dopo l'adolescenza e nell'età adulta il rapporto femmine/maschi varia da 1,4:1 a 1,6:1.<sup>7</sup> L'età media dei pazienti con IAP nel primo registro del National Institute of Health degli Stati Uniti creato nel 1981 era di 36 anni, oggi la IAP viene diagnosticata più frequentemente nei pazienti anziani, con un'età media alla diagnosi tra 50 e 65 anni.<sup>8</sup>

La diagnosi di IAP richiede delle prove cliniche basate su sintomi, esami fisici e revisione di un set

completo di indagini diagnostiche per confermare che i criteri emodinamici siano soddisfatti per descrivere l'eziologia e la gravità funzionale ed emodinamica della condizione.<sup>9</sup>

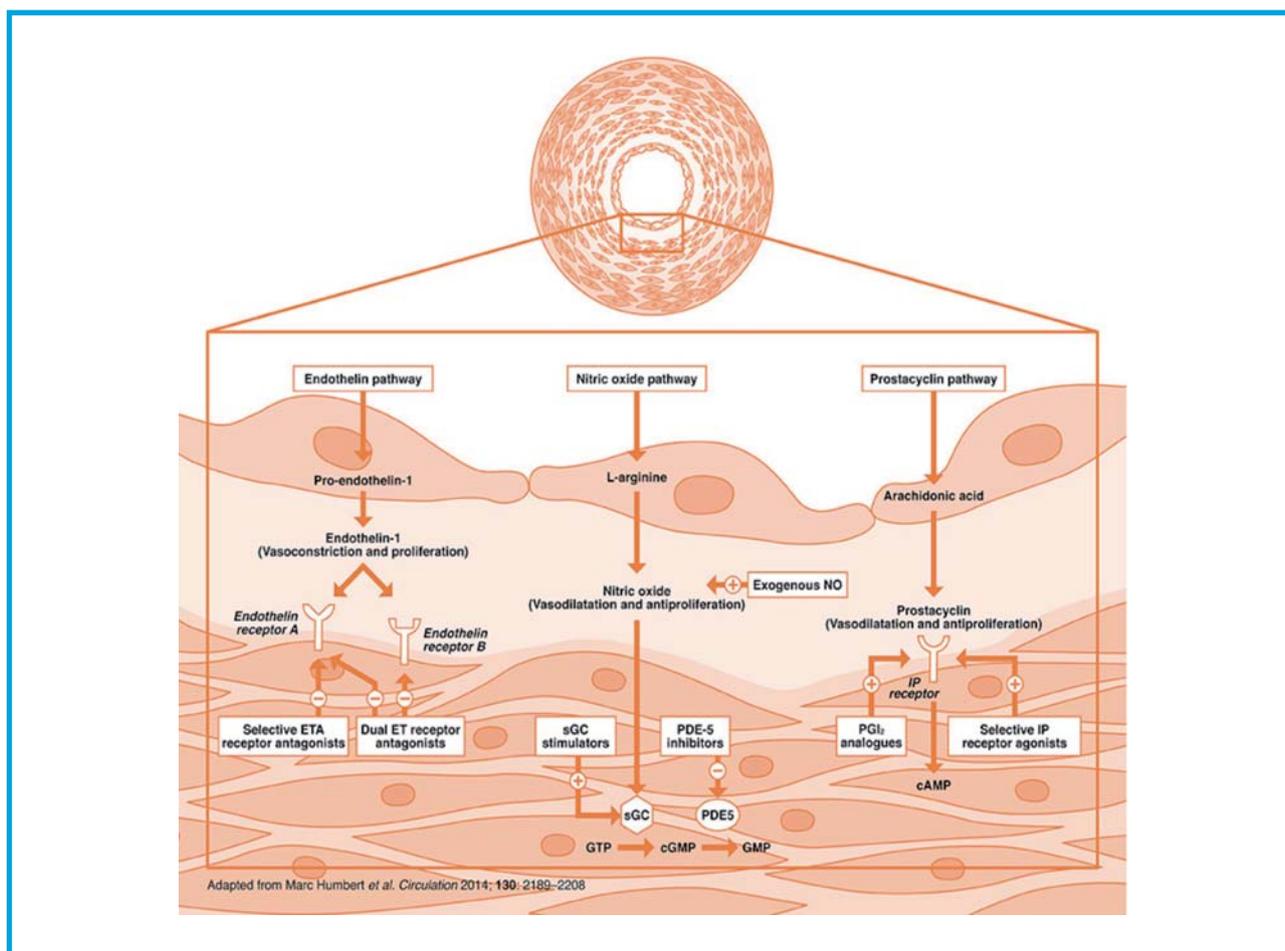
La terapia per i pazienti affetti da IAP si è evoluta progressivamente nell'ultimo decennio, aumentando la complessità e l'evidenza di efficacia, infatti sono ben noti i target delle terapie mirate per la IAP. I target dei farmaci sono tre (endotelina-1, ossido nitrico e prostaciclina) e sono tutti coinvolti nella regolazione del tono vasomotorio polmonare. Infatti la disfunzione endoteliale determina una diminuzione della produzione di mediatori vasodilatatori endogeni (ossido nitrico e prostaciclina) e iperespressione dell'endotelina-1, che pro-

muove la vasocostrizione e la proliferazione delle cellule muscolari lisce (Figura 2).

- La via dell'endotelina-1 può essere bloccata da antagonisti selettivi o non selettivi dei recettori specifici (ambrisentan, bosentan, macitentan).
- La via dell'ossido nitrico può essere regolata mediante inibizione della fosfodiesterasi di tipo 5 o stimolazione della guanilato ciclastasi solubile (sildenafil, tadalafil, riociguat).
- La via della prostaciclina può essere modificata dalla somministrazione di analoghi prostanoidi o agonisti recettoriali non prostanoidi (beraprost, epoprostenolo, iloprost, treprostnil, selexipag).<sup>10</sup>

**FIGURA 2.**

Vie di segnale implicate nella IAP e possibili approcci terapeutici<sup>10</sup> (Humbert, M. et al. Advances in therapeutic interventions for patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2014;130:2189-208).



La severità dei sintomi e la gravità del quadro clinico-strumentale al momento della diagnosi, spesso tardiva, e i tassi di mortalità dei pazienti affetti da IAP rappresentano una forte spinta a impiegare immediata-

mente una combinazione di più farmaci come primo approccio. Il punto di svolta è stata la pubblicazione, nel 2015 dello studio Ambition che ha confrontato la terapia iniziale di combinazione con tadalafil e ambr-

sentan vs monoterapia e i cui risultati hanno evidenziato la superiorità dell'associazione farmacologica e aperto definitivamente la strada verso questo tipo di approccio terapeutico.<sup>11</sup>

Gli obiettivi di questo studio sono relativi a due aspetti principali. In primis è stata analizzata epidemiologicamente la patologia grazie ai dati provenienti dai pazienti afferiti alla distribuzione diretta dell'ASL TO3 dal 2004 al 2017 per determinare eventuali cambiamenti avvenuti durante gli anni in fattori come l'età al primo contatto con la distribuzione diretta, la sopravvivenza media, differenze di prevalenza in termini di genere. I dati sono stati rapportati anche con quelli riportati in letteratura per capire se fossero sovrapponibili o se ci fossero eventuali discrepanze. La seconda analisi ha riguardato l'evoluzione nel consumo e nel tipo di farmaci dispensati per tale patologia e di conseguenza quale sia stata la variazione di spesa per il loro acquisto nel corso degli anni. Tutto ciò con lo scopo di effettuare un'istantanea della moda prescrittiva dal 2004 e con particolare riguardo per il 2017, anno di transizione a causa della scadenza del brevetto del bosentan e del sildenafil originator e conseguente commercializzazione degli equivalenti. L'acquisto centralizzato dei farmaci in regione Piemonte per mezzo della società di committenza SCR ha permesso un risparmio grazie all'aggiudicazione dei rispettivi farmaci equivalenti. L'obiettivo finale per cui è stato quello di poter affrontare con maggiore consapevolezza il trend prescrittivo attuale e futuro per poi prepararsi nel migliore dei modi alla gestione delle terapie dei pazienti affetti da IAP serviti presso l'ASL TO3.

## Materiali e metodi

Per lo svolgimento di questo lavoro sono stati raccolti ed esaminati i dati relativi ai trattamenti terapeutici effettuati dai pazienti afferenti alla distribuzione diretta dell'ASL TO3 recanti sul piano terapeutico dei farmaci con indicazione per la IAP dal gennaio 2004 al dicembre 2017.

I dati di ciascun paziente sono stati estrapolati dai flussi informativi della distribuzione diretta (DD) ed elaborati tramite software quali Microsoft Excel e Access per poter ricavare diverse informazioni di tipo epidemiologico, prescrittivo e conseguentemente di spesa associata alle terapie. Dal punto di vista epidemiologico è stato possibile ricavare l'età media dei pazienti nel corso degli anni, la prevalenza della patologia per genere, il numero di pazienti afferiti dal 2004 presso la DD con tale patologia, il variare del loro numero e i decessi nel corso degli anni analizzati, la media degli anni di sopravvivenza e l'età al primo ritiro presso la DD. Per

quanto riguarda i dati prescrittivi e di spesa è stato possibile ottenere un profilo del trend prescrittivo evidenziando sia la spesa associata ai consumi dei farmaci divisi per categorie terapeutiche sia l'eventuale tendenza dal 2012 al 2017 dei prescrittori ad optare per una monoterapia o una terapia di combinazione.

## Risultati

Dai dati estratti ed elaborati si è potuto anzitutto evidenziare come l'età media dei pazienti in terapia corrispondesse alle informazioni riportate in letteratura<sup>8</sup> (Figura 3). L'età media più bassa riscontrata negli anni oggetto dell'osservazione è stata 51 anni, quella più elevata 60 anni. Nello stesso grafico si può osservare che la prevalenza della patologia ha un rapporto medio di circa 1 a 3 verso le donne, in questo caso il risultato ottenuto è leggermente superiore rispetto a quelli rinvenuti in letteratura.<sup>7</sup> In ultimo viene rappresentato il variare del numero di pazienti nel corso degli anni. È evidente come questi siano aumentati costantemente senza mai diminuire passando dai 6 pazienti del 2004 ai 57 del 2017.

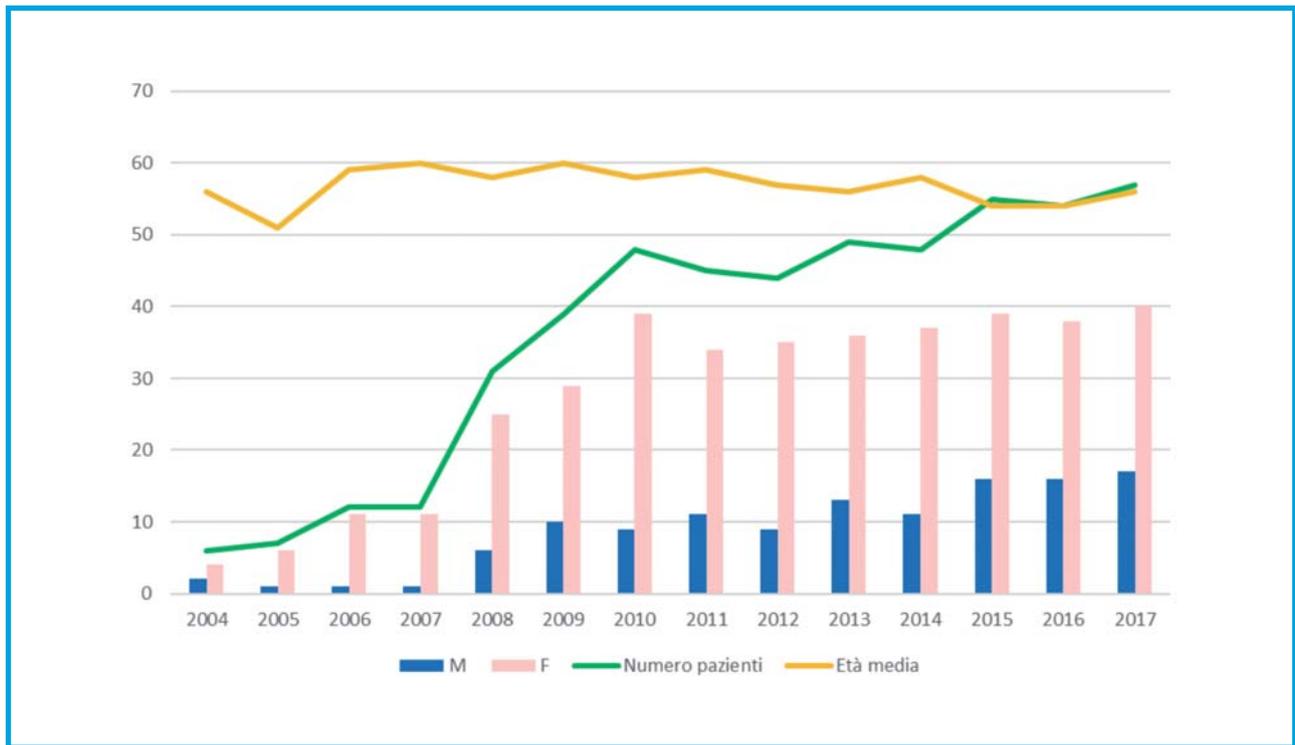
A partire da gennaio 2004 i pazienti con IAP serviti presso la distribuzione diretta dell'ASL TO3 sono stati 139. Di questi ad oggi risultano deceduti il 39,6% del totale. La media degli anni di sopravvivenza dopo il primo ritiro risulta essere di 2,8 anni, ma alcuni pazienti sono arrivati a 8 anni. L'età media al primo contatto con il Servizio Farmaceutico è di 56 anni e, in Figura 4, si può notare che la maggior incidenza della patologia si può riscontrare dai 50 anni in poi come riportato d'altronde in letteratura.<sup>8</sup> Nello specifico si osserva che il grafico assume una forma "ad albero di natale" dove la fascia 0-30 anni presenta le medesime basse percentuali, e, man mano che si avanza con l'età si ha un aumento dell'incidenza mentre a cavallo dei 70 anni si ha un'inversione di tendenza a causa della maggiore probabilità di morte dei pazienti.

L'analisi dei dati relativi ai farmaci in commercio divisi per categoria terapeutica è riassunta graficamente nelle Figure 5, 6, 7 dove sono rappresentate le unità posologiche consegnate/costo per anno ai pazienti rispettivamente dei farmaci PD5i e sGC, gli antagonisti dell'endotelina e infine gli analoghi della prostaciclina.

Nella Figura 5 risulta chiaro il ruolo ricoperto per vari anni dal sildenafil, che recentemente è anche stato commercializzato in forma equivalente (seconda metà del 2017). Dal grafico si può notare inoltre che a partire dal 2010 (anno di commercializzazione) vi è stato anche un costante aumento dei consumi di tadalafil (Adcirca®) fino ad arrivare nel 2017 alla ragguardevole quota di 5740 unità. A partire dal 2015 è risultato disponibile inoltre il riociguat (Adempas®), dispensato dalla

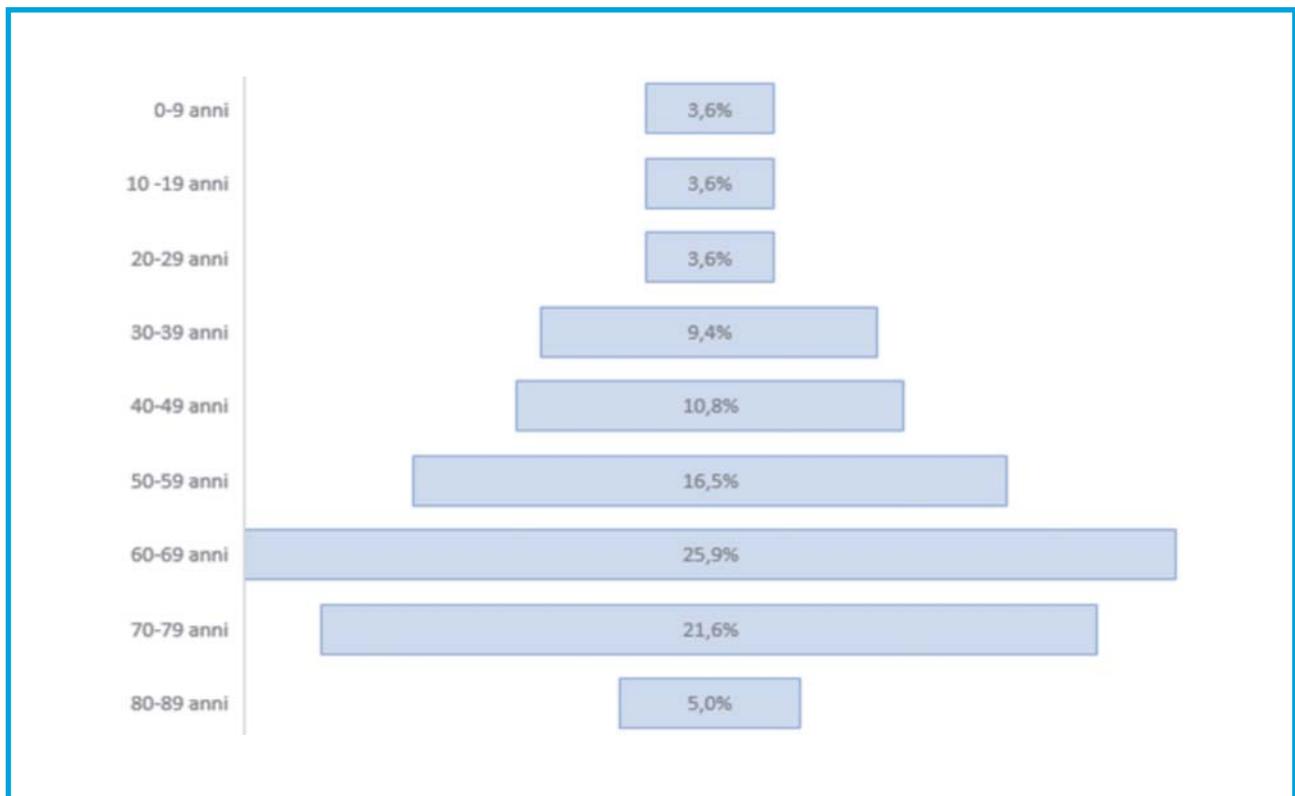
**FIGURA 3.**

Andamento della prevalenza dei pazienti con IAP per numero, età media, sesso.



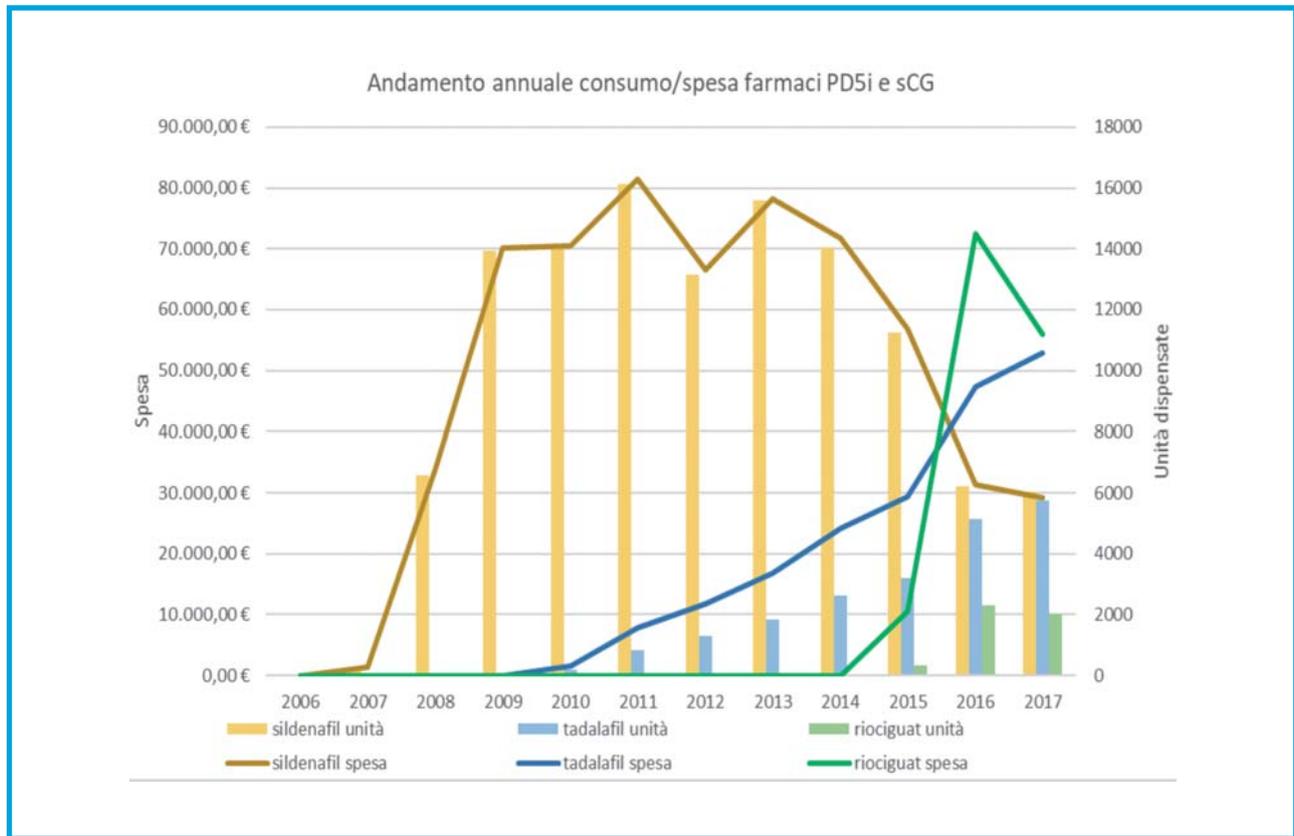
**FIGURA 4.**

Distribuzione per fasce d'età dei pazienti con IAP afferiti presso la distribuzione diretta dell'ASL TO3 nel periodo 2004-2017



**FIGURA 5.**

Andamento annuale del consumo e della spesa dei farmaci inibitori della fosfodiesterasi 5 (PDE5i) e stimolatori della Guanilato Ciclastasi (sCG)



farmacia ospedaliera principalmente nel dosaggio da 2,5 mg. Il suo meccanismo d'azione si discosta dagli altri farmaci citati poc'anzi dando un'ulteriore possibilità ai prescrittori. Di questa terapia hanno potuto beneficiare un notevole numero di pazienti pari a circa 2000 negli ultimi due anni. Il tadalafil e il riociguat, da quando sono stati immessi sul mercato, hanno avuto dei consumi/costi sempre crescenti (con l'eccezione di una diminuzione nei consumi del riociguat nel corso del 2017) per cui il risparmio ottenuto con la generizzazione del sildenafil sarà assorbito dalle spese per l'acquisto degli altri farmaci originator.

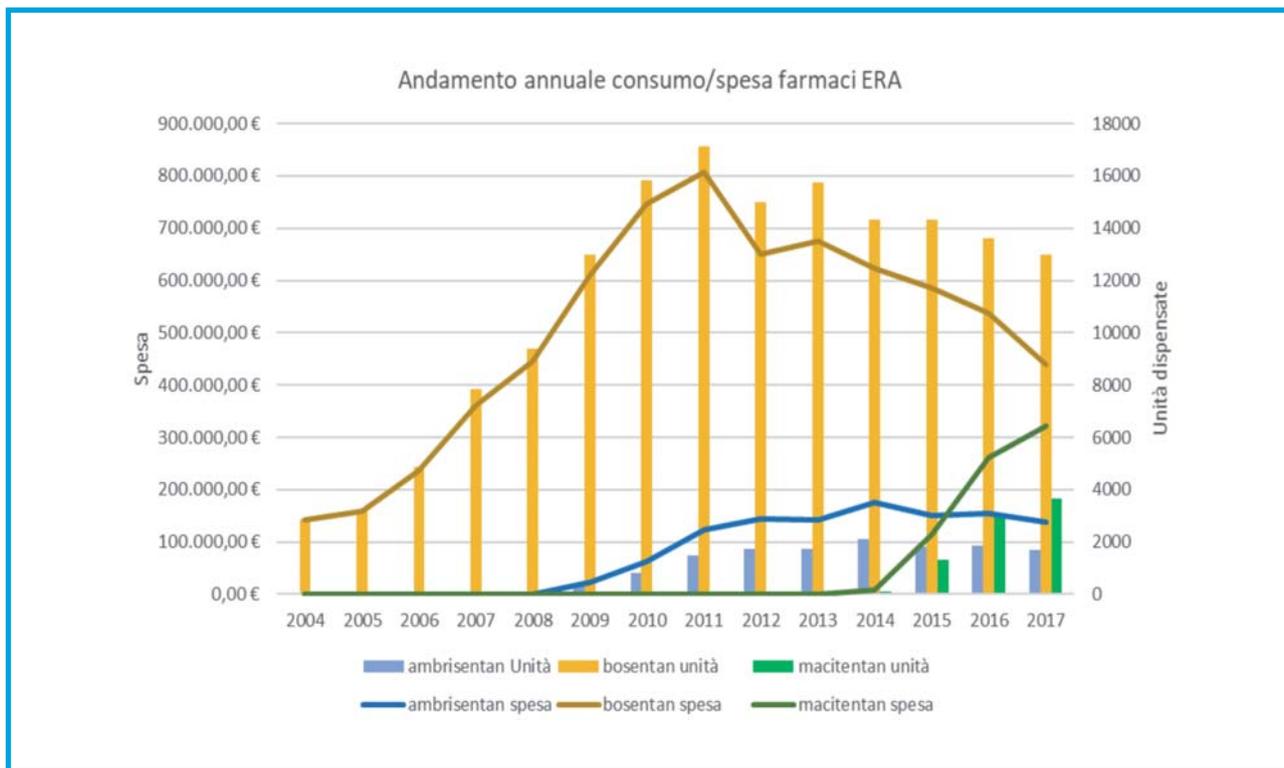
Nella Figura 6 sono riportati i dati di consumo dei farmaci agenti come antagonisti sui recettori dell'endotelina. A primo acchito risalta subito la preponderanza del bosentan da 125 mg (Tracleer®), che a partire dal suo primo anno di dispensazione, nel 2004, con 2576 unità ha visto una crescita di consumi/costi costante fino all'anno 2011 con 16354 unità per poi subire una flessione fino ad arrivare alle circa 9000 unità dispensate nel 2017. L'andamento del dosaggio da 62,5 mg è stato più costante nel corso degli anni anche a causa della ristretta cerchia di pazienti che lo utilizzano (il

dosaggio standard è di 125 mg). Il Tracleer® da 32 mg è stato dispensato solo negli ultimi 3 anni ed è riservato ai pazienti pediatrici. A partire dal 2014 è risultato disponibile il farmaco macitentan (Opsumit®) che ha visto una continua crescita di consumi attestandosi, nel 2017, a 3660 unità consegnate. Dunque la spesa per il bosentan è in diminuzione, inoltre è necessario considerare la recente aggiudicazione in gara regionale dell'equivalente che farà risparmiare certamente una cospicua somma. D'altro canto però il consumo e di conseguenza la spesa per il macitentan sono in aumento per cui questi due fattori si elidono tra di loro. In ultimo la spesa per l'ambrisentan è rimasta invariata nel corso degli anni.

Nella Figura 7 sono rappresentate le movimentazioni/costi dei farmaci analoghi della prostaciclina, nello specifico è presente solo l'iloprost (Ventavis®) poiché il treprostinil e l'epoprostenolo hanno avuto consumi molto più modesti. Nel corso degli anni è cambiato solo il confezionamento del farmaco (100, 90 o 30 flaconcini). Attualmente è disponibile quest'ultimo con circa 1000 unità annuali consegnate. Il suo consumo è in diminuzione negli ultimi anni.

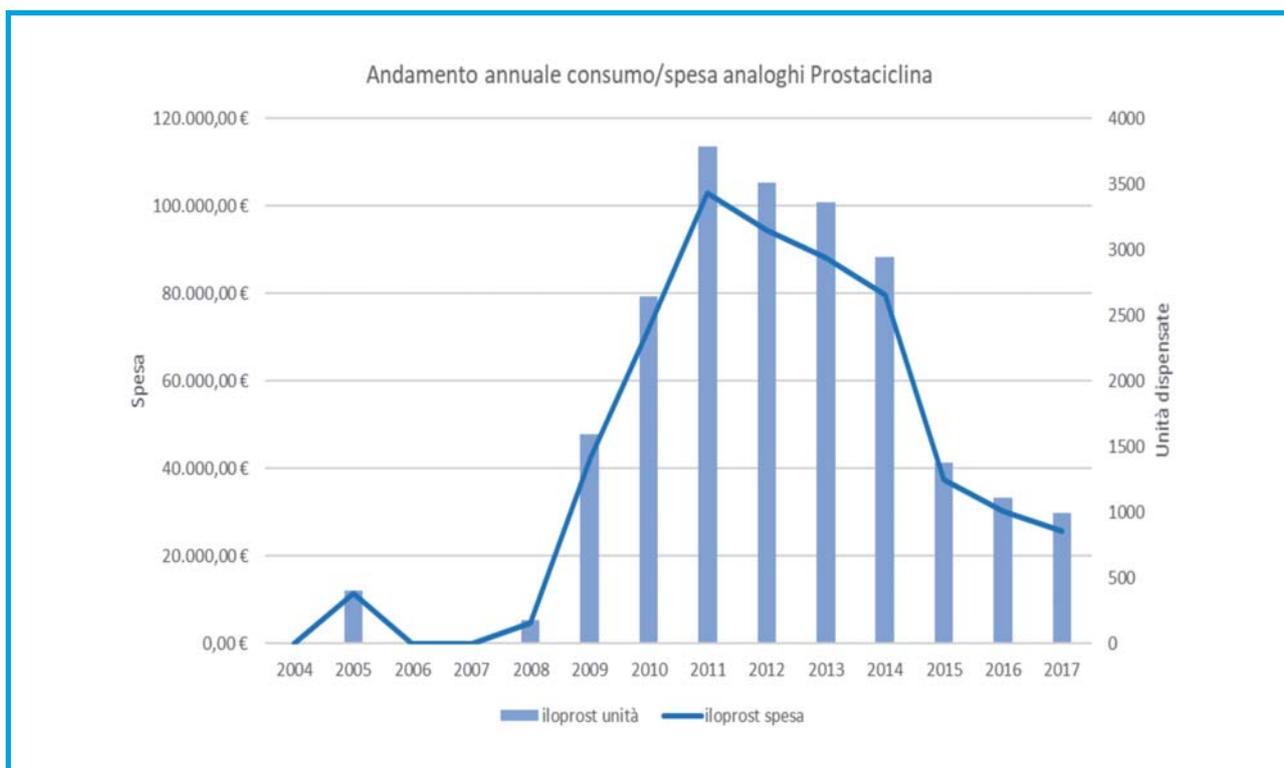
**FIGURA 6.**

Andamento annuale del consumo e della spesa dei farmaci antagonisti dei recettori dell'endotelina.



**FIGURA 7.**

Andamento annuale del consumo e della spesa dei farmaci analoghi della prostaciclina.



Si è anche analizzata la possibilità dei pazienti di usufruire di una terapia con un singolo farmaco o di una loro combinazione in maniera tale da avere delle risposte cliniche maggiori. Nelle Figure 8 e 9 sono riportati rispettivamente il dettaglio dei farmaci in associazione utilizzati dai pazienti da gennaio 2012 a dicembre 2017 e, nel grafico, il totale dei pazienti suddivisi per anno e per tipo di terapia con uno, due o tre farmaci. In sei associazioni su sette di due farmaci

assunti contemporaneamente riscontrate è presente un farmaco appartenente alla classe degli PD5i (tadalafil e sildenafil) combinato con un farmaco che agisce come antagonista dei recettori dell'endotelina (ambrisentan, bosentan, macitentan). Nel caso rimanente è stata trovata un'associazione tra il bosentan e l'ilo-prost. Nel caso di tre farmaci assunti contemporaneamente questi sono in tutti i casi di tre categorie terapeutiche differenti.

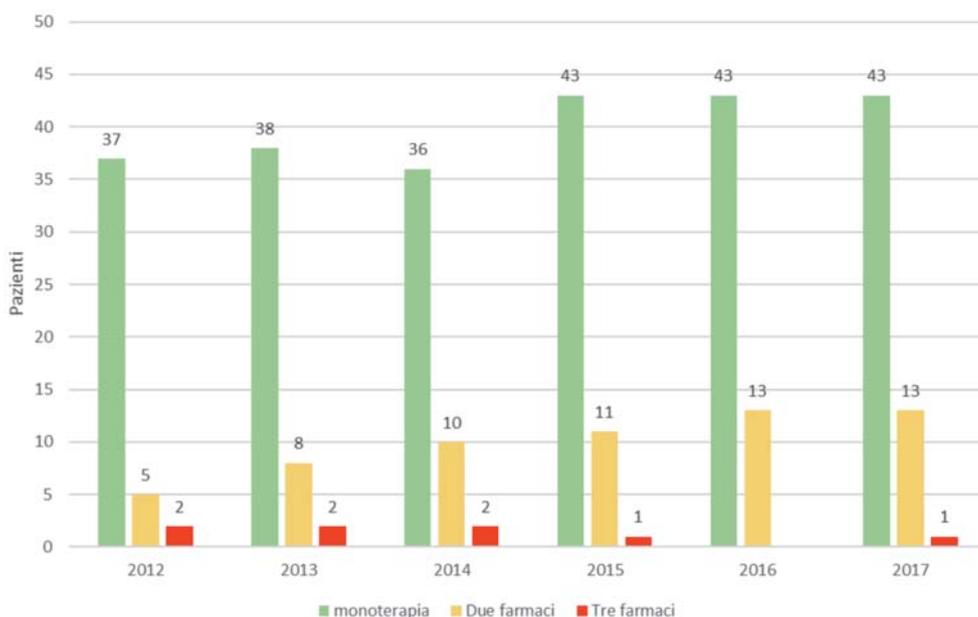
**FIGURA 8.** Pazienti suddivisi per terapia con uno o più farmaci dal 2012 al 2017.

Anno	Monoterapia	tadalafil I+ ambrisentan	tadalafil I+ bosentan	tadalafil I+ macitentan	sildenafil I+ ambrisentan	sildenafil I+ bosentan	sildenafil I+ macitentan	bosentan +iloprost	tadalafil I+ bosentan+ iloprost	tadalafil I+ macitentan+ treprosti nil	sildenafil I+ bosentan+ treprosti nil
2012	37	1	1	0	0	2	0	1	1	0	2
2013	38	0	2	0	3	2	0	1	1	0	2
2014	35	1	2	0	3	2	1	1	1	0	2
2015	43	0	2	1	2	1	4	1	0	0	1
2016	43	2	1	4	2	1	2	1	0	0	0
2017	43	2	2	3	1	1	3	1	0	1	0

La prescrizione di tre farmaci risulta meno frequente negli ultimi tre anni, mentre l'opzione con due farmaci è in aumento. La percentuale di pazienti in terapia con due o più farmaci è passata dal 15,9% del 2012 al 24,6%

del 2017. È necessario precisare che alcuni pazienti hanno cambiato associazione di farmaci oppure sono passati da una monoterapia ad una combinata nel corso di un anno per cui sono stati conteggiati due volte.

**FIGURA 9.** Analisi dell'approccio terapeutico con uno, due o tre farmaci dal 2012 al 2017.



## Discussione

Dai dati analizzati si evince come l'età media dei pazienti in terapia sia più elevata rispetto alle rilevazioni effettuate negli anni '80 del 1900. Il numero di pazienti nel corso degli anni è aumentato costantemente, questo risulta essere una chiara conseguenza del miglioramento della diagnosi, dell'immissione in commercio di nuovi farmaci e dell'efficacia di questi ultimi, migliorando le condizioni di vita e la sopravvivenza dei pazienti.

Per quanto riguarda le unità posologiche consegnate per anno ai pazienti e spesa relativa, si può osservare come il sildenafil abbia visto un calo delle dispensazioni/spesa solo in seguito all'ingresso in commercio di alternative terapeutiche basate sullo stesso meccanismo d'azione. Recentemente è stato aggiudicato l'equivalente nella gara regionale per la fornitura dei farmaci alle strutture ospedaliere e lo switch verso quest'ultimo è tuttora in atto, anche a causa della diffidenza da parte dei prescrittori nel somministrare un equivalente per una patologia con pazienti così fragili. Nella categoria dei farmaci antagonisti dei recettori dell'endotelina il bosentan originator ha visto nel 2017 la scadenza del brevetto nei suoi dosaggi da 62,5 e 125 mg con relativo ingresso nel mercato di diversi equivalenti. Recentemente due di questi sono stati aggiudicati in gara regionale per la fornitura di farmaci alle strutture ospedaliere con un notevole abbattimento dei costi. Ai pazienti naïve che giungeranno presso la distribuzione diretta con una prescrizione di sildenafil o bosentan sarà dispensato il medicinale equivalente così come ai pazienti già in terapia con Revatio® o Tracleer® a meno di una relazione clinica esaustiva e motivata del prescrittore. Il trend è quello di una suddivisione uniforme dei pazienti nelle terapie oggi disponibili, salvo l'uscita in commercio in un futuro prossimo di altre molecole. Supponendo un consumo sovrapponibile per il 2018 rispetto al 2017 per l'acquisto del farmaco sildenafil equivalente, si avrebbe un risparmio del 65% circa mentre per quanto riguarda il bosentan la percentuale di risparmio sarebbe circa del 75%. Questo permetterebbe il reinvestimento della somma nell'acquisto degli altri farmaci che negli ultimi anni hanno visto un netto incremento dei consumi.

L'associazione di farmaci è una strategia in costante crescita e i dati rilevati si allineano con i dettami delle linee guida di settore. Queste sconsigliano di attuare una terapia combinata nella quale siano presenti farmaci con medesimo meccanismo d'azione in quanto si potrebbe avere un effetto additivo che può sfociare in effetti collaterali gravi, mentre è dimostrato che farmaci con target diversi possono portare benefici maggiori di una monoterapia.

## Conclusioni

Dalle elaborazioni effettuate è stato possibile fare diverse considerazioni epidemiologiche. Le analisi primarie hanno riguardato il consumo e la spesa farmaceutica delle terapie per i pazienti con IAP. I progressi fatti negli ultimi dieci anni nel campo della diagnosi hanno permesso opzioni terapeutiche maggiori e ad un più ampio insieme di pazienti di migliorare la qualità di vita e la sopravvivenza. Avendo un armamentario terapeutico più vasto con farmaci così detti innovativi anche la spesa ha subito una netta impennata nell'ultima decade e in particolare negli ultimi 5 anni. Con la caduta del brevetto del sildenafil e del bosentan però, a partire dai prossimi mesi dovrebbe essere riscontrabile una diminuzione della spesa per questi farmaci che aprirà alla possibilità di una nuova analisi.

Le prospettive più accattivanti nello sviluppo di terapie per la IAP sono gli enormi progressi nella comprensione dei meccanismi genetici e molecolari, che guidano la patogenesi della malattia acquisita tramite modelli animali. La terapia con cellule staminali si è dimostrata efficace su modello murino ed è attualmente in fase di sperimentazione in uno studio di proof-of-concept e di individuazione della dose in pazienti con IAP.<sup>12</sup> Si prevede che, man mano che lo stato delle conoscenze si amplierà, le strategie di trattamento continueranno ad evolversi e diversificarsi dall'attuale paradigma centrato sulla vasocostrizione. Nel frattempo, probabilmente i dati di studi pubblicati esploreranno l'efficacia clinica di terapie combinate, nuovi dispositivi di somministrazione e strategie in altre forme di ipertensione polmonare.

## Bibliografia

1. Morandi F. Linee guida europee sull'ipertensione polmonare: Cosa c'è di nuovo? *G Ital Cardiol* 2016; 17:954-8.
2. Stacher E, et al. Modern age pathology of pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186: 261-72.
3. Rabinovitch, M. Molecular pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *Ther J Clin Investig* 2012;122:4306-13.
4. Gaine S. Pulmonary hypertension. *JAMA* 2000;284:3160-68.
5. Orphanet, prevalenza Ipertensione arteriosa polmonare: Riassunto.
6. Parlamento, I. L., Il, E. E. & Dell, C. REGOLAMENTO (CE) N. 141/2000 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 16 dicembre 1999 concernente i medicinali orfani. 1-5 (2000).
7. Manes A, et al. Genere femminile e ipertensione arteriosa polmonare: Una relazione complessa. *G Ital Cardiol* 2012;13:448-60.
8. Jansa P, et al. Epidemiology and long-term survival of pulmonary arterial hypertension in the Czech Republic: a retrospective analysis of a nationwide registry. *BMC Pulm Med* 2014;14:45.

9. Galiè N, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2016;37:67-119.
10. Humbert M, et al. Advances in therapeutic interventions for patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2014;130:2189-208.
11. Galie N, et al. Initial Use of ambrisentan plus tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2015; 373:834-44.
12. Simonneau G, Hoeper MM, McLaughlin V, Rubin L, Galiè N. Future perspectives in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2016;25:381-9.

---

*Indirizzo per la corrispondenza:*

Marco Lecis

S.C. Farmacia Ospedaliera - ASL TO3

Strada Rivalta, 29

10098 Rivoli (Torino)

E-mail: [mlecis@aslto3.piemonte.it](mailto:mlecis@aslto3.piemonte.it)