

Economia, costi e scelte dei farmaci in Cardiologia.

Una riflessione sul Documento di Indirizzo 2012 della Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa

Fulvio Camerini¹, Stefano Palcic²

¹Dipartimento di Cardiologia, Complesso Ospedaliero-Universitario Ospedale di Cattinara, Trieste

²S.C. Assistenza Farmaceutica, Azienda per i Servizi Sanitari n. 1 "Triestina", Trieste

G Ital Cardiol 2013;14(6):412-415

Il *Giornale Italiano di Cardiologia* ha pubblicato nel recente numero di dicembre 2012 due importanti Documenti di Indirizzo della Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa (SIIA), il primo dedicato alla denervazione delle arterie renali nel trattamento dell'ipertensione resistente¹, il secondo alle strategie per migliorare il controllo della pressione arteriosa in Italia². I due documenti fanno seguito e in qualche modo completano le linee guida 2007 per il trattamento dell'ipertensione arteriosa della Società Europea di Ipertensione Arteriosa (ESH) e della Società Europea di Cardiologia³ e il documento "Reappraisal of European Guidelines on Hypertension Management: a European Society of Hypertension Task Force Document"⁴. Questi documenti sono rivolti e dovrebbero interessare ed essere conosciuti da una gran parte della comunità medica e non solo dagli specialisti (cardiologi, nefrologi, ecc.), ma anche e soprattutto dai medici di medicina interna e generale che operano negli ospedali e nel territorio. La sfida è molto impegnativa se si ricordano alcuni dati a nostra disposizione: si calcola (sia pur con approssimazione) che nel nostro Paese più di un terzo della popolazione è iperteso (cioè con valori di pressione arteriosa $\geq 140/90$ mmHg)⁵. Dati recenti non ancora pubblicati dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare (anni 2008-2012) riguardanti 4371 uomini e 4339 donne di età compresa fra i 35 ed i 79 anni, indicano una prevalenza di ipertensione arteriosa (pressione sistolica $\geq 140/90$ mmHg o diastolica ≥ 90 mmHg o trattamento specifico) nel 56% degli uomini e nel 43% delle donne (Vanuzzo D, Giampaoli S, comunicazione personale). Inoltre secondo i dati di Volpe et al.⁶ su 52 000 pazienti il 39% degli ipertesi ha valori di ipertensione arteriosa di grado 1 (140-159/90-99 mmHg) e il 32% ha un'ipertensione arteriosa di grado 2 (160-179/100-109 mmHg)⁶. Del resto il fenomeno ipertensione arteriosa ha caratteri planetari e secondo Kearney et al.⁷ il 26.4% della popolazione adulta negli anni 2000 era ipertesa, senza grandi differenze tra maschi (26.6%) e femmine (26.1%). Il numero stimato di adulti ipertesi nell'anno 2000 era

di 972 milioni (333 nei paesi ad economia sviluppata e 639 nei paesi in via di sviluppo) mentre le proiezioni per l'anno 2025 suggerivano un aumento del numero degli ipertesi di circa il 60%, equivalenti a un totale di 1.56 miliardi di ipertesi.

La situazione è dunque complessa e impegnativa sono, da un punto di vista clinico, farmacologico, organizzativo, di appropriatezza prescrittiva, i problemi legati al trattamento. Tutti sono d'accordo che è appropriato far precedere e affiancare al trattamento farmacologico una modificazione degli stili di vita. Ma qualora tale modificazione si dimostri inadeguata la comunità medica fa ricorso alla terapia farmacologica secondo le linee guida, che dovrebbero venir considerate più un supporto educativo che non un vincolo coercitivo-prescrittivo³.

Ora secondo il documento 2009 della ESH Task Force in un paziente con ipertensione arteriosa di grado 1 è considerato "ragionevole iniziare una terapia antipertensiva, con il fine di ridurre la pressione arteriosa sistolica a meno di 140 mmHg"⁴. È da ricordare però che le evidenze a favore di tale scelta sono piuttosto scarse⁴ e a questo proposito discussa è la recente revisione Cochrane⁸, che ha preso in considerazione 4 studi randomizzati controllati con un totale di 8912 pazienti affetti da ipertensione arteriosa di grado 1 ed esenti da patologie cardiovascolari. Dopo 4-5 anni di terapia antipertensiva non risultavano, in confronto al gruppo placebo, riduzioni significative della malattia coronarica, di ictus né di eventi cardiovascolari totali. È però da notare che la numerosità dei pazienti studiati era relativamente esigua e la durata del follow-up probabilmente troppo breve. Nel numeroso gruppo di pazienti ipertesi di grado 1 è possibile fare ricorso a una singola classe di farmaci antipertensivi con il fine di ottenere un efficace controllo della pressione arteriosa. Nel caso poi di un'ipertensione arteriosa più severa (grado 2, con una pressione arteriosa $\geq 160/100$ mmHg), il trattamento farmacologico deve essere iniziato prontamente, usualmente con una combinazione di due farmaci. Ora per quanto riguarda la scelta dei farmaci in monoterapia il Documento di Indirizzo 2012 afferma che "in considerazione della documentata equivalenza in termini di efficacia antipertensiva e di riduzione del rischio di eventi cardiovascolari maggiori, è possibile scegliere una delle cinque classi di farmaci antipertensivi: inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), antagonisti recettoriali dell'angiotensina, betabloccanti, calcioantagonisti, diuretici" e ciò sia per l'inizio che per il mantenimento del trattamento. Naturalmente è fondamentale il monitoraggio della pressione arteriosa perché "la protezione cardiovascolare da

© 2013 Il Pensiero Scientifico Editore

Ricevuto 07.02.2013; accettato 14.02.2013.

Le opinioni espresse in questo articolo non riflettono necessariamente quelle dell'Editor del *Giornale Italiano di Cardiologia*.

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Dr. Stefano Palcic S.C. Assistenza Farmaceutica, Azienda per i Servizi Sanitari n. 1 "Triestina", Via Sai 1-3, 34126 Trieste
e-mail: stefano.palcic@ass1.sanita.fvg.it

parte del trattamento antipertensivo dipende sostanzialmente dalla riduzione della pressione arteriosa di per sé, indipendentemente da come essa è ottenuta⁴. Di ogni farmaco e/o classi di farmaci bisogna conoscere le indicazioni, le eventuali controindicazioni, le differenze in efficacia, tollerabilità, effetti a lungo termine e le indicazioni preferenziali in rapporto alle varie patologie associate (in particolare nefropatie, diabete, angina pectoris, infarto, scompenso cardiaco, età avanzata, ecc.) che possono o devono orientare la scelta verso determinati farmaci o associazioni di farmaci. Per tali ragioni la tradizionale classificazione dei farmaci di prima, seconda, terza scelta, ecc., che ha come riferimento un paziente "medio", ha attualmente una scarsa giustificazione scientifica e pratica e deve venir evitata⁴. Il clinico, il cardiologo devono dunque elaborare cultura e coltivare saggezza per arrivare a una scelta razionale. Però a questo punto dobbiamo interrogarci se, accanto ai vari parametri e alle varie condizioni e patologie prima ricordate, non debba venir preso in considerazione un problema troppo spesso non considerato o sottostimato, quello cioè dei costi e della costo-efficacia dei nostri trattamenti. Genericamente si afferma che un iperteso lieve (grado 1) e non complicato può iniziare un trattamento con un farmaco di una delle cinque classi prima citate⁴. Potremmo così ad esempio iniziare con un diuretico oppure in alternativa con un antagonista recettoriale dell'angiotensina oppure con un ACE-inibitore, ma quanti conoscono e si pongono il problema della differenza dei costi tra questi trattamenti? Per maggior chiarezza e a scopo esemplificativo abbiamo riassunto nella Tabella 1 i costi giornalieri e annuali di alcuni farmaci consigliati e spesso largamente usati in monoterapia. Lo stesso ragio-

namento può essere applicato alle terapie di combinazione. A questo proposito si afferma che "i farmaci bloccanti il sistema renina-angiotensina, tra cui gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina, ACE-inibitori e inibitori diretti della renina, possono essere associati in modo efficace, sicuro e ben tollerato sia a farmaci diuretici, sia a farmaci calcioantagonisti, o a entrambi"². L'applicazione letterale e acritica di tali principi può avere però delle ricadute economiche di rilievo (vedi alcuni estremi nella Tabella 2), a proposito delle quali non sempre possono venir dimostrati vantaggi significativi d'ordine clinico. Da notare inoltre che differenze di costi anche rilevanti possono venir osservate anche all'interno di una stessa classe di farmaci consigliati (es. calcioantagonisti, sartani) (Tabella 3). Si tratta naturalmente di esempi limite e le differenze dei costi di alcuni di questi farmaci verranno attenuate con la scadenza del brevetto e la progressiva entrata nella pratica medica di nuovi farmaci equivalenti ("generici"). Del resto ciò vale anche per altri importanti farmaci cardiovascolari, le statine in particolare. Le differenze segnalate sono in alcuni casi modeste, in altri rilevanti (vedi Tabelle), ma diventano molto significative se si considerano le migliaia di pazienti trattati anche per molti anni. Ora la conoscenza da parte dei medici dei costi dei farmaci che essi prescrivono, del rapporto costo-efficacia e in generale la consapevolezza delle conseguenze economiche del proprio operare⁹ rappresentano un problema importante che non viene e non è stato affrontato adeguatamente in maniera chiara e decisa né nel passato né specialmente oggi, quando le condizioni economiche del paese e la riduzione delle risorse possono mettere a rischio il Servizio Sanitario Nazionale e il sistema di *welfare*.

Tabella 1. Dosaggi e costi giornalieri (prezzo al pubblico) di alcuni farmaci consigliati in monoterapia.

Farmaco	Costo giornaliero (€)		Costo per anno terapia/paziente (€)	
	Minimo	Massimo	Dosaggio minimo	Dosaggio massimo
Clortalidone ^a (25-50 mg)	0.07	0.14	28.96	57.91
Ramipril ^a (2.5-10 mg)	0.10	0.22	37.15	83.43
Amlodipina ^a (5-10 mg)	0.13	0.23	48.75	84.99
Valsartan ^a (80-320 mg)	0.20	0.45	73.00	164.38
Aliskiren (150-300 mg)	1.09	1.31	399.80	479.71

Fonte: database Farmadati, accesso 8 gennaio 2013.

^aprincipio attivo a brevetto scaduto.

Tabella 2. Esempi di alcune associazioni di farmaci e loro ricadute economiche.

Farmaco	Costo giornaliero (€)		Costo per anno terapia/paziente (€)	
	Minimo	Massimo	Dosaggio minimo	Dosaggio massimo
Ramipril + idroclorotiazide ^a (2.5 + 12.5 mg e 5 + 25 mg)	0.12	0.18	45.36	64.66
Olmesartan + idroclorotiazide (20 + 12.5 mg e 40 + 25 mg)	0.91	0.91	334.11	334.11
Aliskiren + idroclorotiazide (150 + 12.5 mg e 300 + 25 mg)	1.04	1.25	379.86	455.72
Aliskiren + barnidipina (150 + 10 mg e 300 + 20 mg)	1.72	1.94	633.01	712.92

Fonte: database Farmadati, accesso 8 gennaio 2013.

^aprincipio attivo a brevetto scaduto.

Tabella 3. Dosaggi e costi giornalieri ed annuali (prezzo al pubblico) di alcuni principi attivi all'interno di una stessa classe di farmaci.

	Costo giornaliero (€)		Costo per anno terapia/paziente (€)	
	Minimo	Massimo	Dosaggio minimo	Dosaggio massimo
<i>Antagonisti recettoriali dell'angiotensina II</i>				
Valsartan (80-320 mg)	0.20	0.45	73.00	164.38
Olmesartan (10-40 mg)	0.67	0.95	247.29	346.23
<i>Derivati diidropiridinici</i>				
Amlodipina (5-10 mg)	0.13	0.23	48.75	84.99
Barnidipina (10-20 mg)	0.63	0.63	233.21	233.21

Fonte: database Farmadati, accesso 8 gennaio 2013.

Allan et al.⁹ nella revisione sistematica della letteratura "Physician awareness of drug cost" hanno confermato la scarsa conoscenza dei medici nei riguardi dei costi dei farmaci, associata ad una tendenza a sottostimare il prezzo dei farmaci costosi e a sovrastimare quello dei farmaci a basso prezzo. L'ignoranza o la scarsa conoscenza di queste problematiche d'ordine economico da parte della comunità medica può avere delle importanti conseguenze nei riguardi della spesa farmaceutica individuale e globale se si considerano, come già sottolineato, le migliaia di ipertesi trattati. Ricordiamo a questo proposito che solamente per quanto riguarda la prescrizione territoriale nel 2011, la spesa in Italia per i farmaci per l'ipertensione e lo scompenso è ammontata a 2783.2 milioni di euro, che se associata a quella dei farmaci ipolipemizzanti (1373.5 milioni di euro) raggiunge un totale di 4156.7 milioni di euro¹⁰.

Ora negli incontri, nei congressi, nei lavori pubblicati, negli studi randomizzati e controllati il problema non sempre è sufficientemente considerato. Un'analisi ad esempio di 188 studi randomizzati e controllati pubblicati in 6 delle più importanti riviste mediche di lingua inglese negli anni 2003-2005, ha messo in evidenza che i costi dei farmaci considerati erano riferiti solamente nel 5% degli studi e non erano in alcun modo menzionati nel 72% degli stessi¹¹. I trial supportati da organizzazioni no profit fornivano in genere più informazioni sui costi in confronto ai trial finanziati esclusivamente dall'industria. È però da sottolineare che gli studi di costo-efficacia, una delle principali forme di valutazione economica nelle politiche della salute, sono andati aumentando negli ultimi anni e in particolare mediante comparazioni tra i costi e le differenze di esito di due trattamenti o interventi alternativi¹². Il problema di razionalizzare i comportamenti operativi da parte dei

medici, riducendo ad esempio le prescrizioni di farmaci costosi che non presentano vantaggi rispetto ad altri di costo minore, è stato affrontato nella letteratura¹³⁻¹⁶. Tutti questi lavori suggeriscono che una più approfondita conoscenza da parte dei medici dei costi dei farmaci da essi usati può condurre ad una volontaria riduzione dell'uso non necessario dei farmaci ad alto costo.

In conclusione, in una moderna medicina attenta e responsabile deve sempre porsi il problema dei costi e della costo-efficacia dei farmaci usati (e ciò vale naturalmente anche per le continue innovazioni tecnologiche) avendo sempre presenti i diritti e i bisogni dei singoli pazienti. Nella prescrizione di un farmaco, come in ogni altro momento decisionale del suo operato, il medico è tenuto a ricercare il massimo beneficio con il minimo rischio per il paziente, avendo presente anche la compatibilità economica delle sue scelte e non dimenticando che scelte non oculate o irrazionali sottraggono risorse laddove sono necessarie. Si riafferma così il dovere di contribuire alla realizzazione di un sistema sanitario equo per tutti i cittadini.

In un momento storico nel quale le autorità amministrative e politiche elaborano a livello regionale protocolli, che alcuni possono considerare limitativi della libertà clinica e prescrittiva, compito della comunità scientifica è quello di proporre scelte basate sugli studi clinici controllati eseguiti con rigorosa metodologia, considerando l'efficacia e la tollerabilità dei singoli farmaci, gli eventuali studi di efficacia comparativa, le linee guida internazionali, i dati della farmacovigilanza e infine il rapporto costo-efficacia. In tal modo verranno tutelati i diritti individuali come quelli collettivi perché, come ha affermato Fiona Godlee, editor del *British Medical Journal*, "cost is an ethical issue"¹⁷.

BIBLIOGRAFIA

- Volpe M, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, et al. Denervazione delle arterie renali nel trattamento dell'ipertensione arteriosa resistente: definizione della patologia, selezione dei pazienti e descrizione della procedura. Documento di Indirizzo 2012 della Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa (SIIA). *G Ital Cardiol* 2012;13:846-52.
- Volpe M, Ambrosioni E, Borghi C, et al. Strategie per migliorare il controllo della pressione arteriosa in Italia: dalla stratificazione del rischio cardiovascolare globale alla terapia di combinazione. Documento di Indirizzo 2012 della Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa (SIIA). *G Ital Cardiol* 2012;13:853-60.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. Linee guida 2007 per il trattamento dell'ipertensione arteriosa. *G Ital Cardiol* 2007;8:389-479.
- Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009;27:2121-58.
- Giampaoli S, Vescio MF, Gaggioli A, Vannuzzi D; Gruppo di Ricerca dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare. Prevalenza dell'ipertensione arteriosa nella popolazione italiana. *Bollettino Epidemiologico Nazionale* 2002;15:9.
- Volpe M, Tocci G, Trimarco B, et al. Blood pressure control in Italy: results of recent surveys on hypertension. *J Hypertens* 2007;25:1491-8.
- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;365:217-23.

- 8.** Diao D, Wright JM, Cundiff DK, Gueyffier F. Pharmacotherapy for mild hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;8:CD006742.
- 9.** Allan GM, Lexchin J, Wiebe N. Physician awareness of drug cost: a systematic review. *PLoS Med* 2007;4:e283.
- 10.** Gruppo di Lavoro OsMed. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale anno 2011. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2012.
- 11.** Allan GM, Korownyk C, LaSalle K, et al. Do randomized controlled trials discuss healthcare costs? *PLoS One* 2010;5:e12318.
- 12.** Boriani G. How do cardiologists face health economics and health technology assessments? *Eur Heart J* 2012;33:2757-8.
- 13.** Hart J, Salman H, Bergman M, et al. Do drug costs affect physicians' prescription decisions? *J Intern Med* 1997;241:415-20.
- 14.** Salman H, Bergman M, Hart J, et al. The effect of drug cost on hypertension treatment decision. *Public Health* 1999;113:243-6.
- 15.** Roth EJ, Plataras CT, Mullin MS, Fillmore J, Moses ML. A simple institutional educational intervention to decrease use of selected expensive medications. *Arch Phys Med Rehabil* 2001;82:633-6.
- 16.** Guterman JJ, Chernof BA, Mares B, et al. Modifying provider behavior: a low-tech approach to pharmaceutical ordering. *J Gen Intern Med* 2002;17:792-6.
- 17.** Godlee F. Cost is an ethical issue. *BMJ* 2011;342:d2813.