Il caso dei sartani e della nota 73 è indicativo della presenza di meccanismi sbagliati

Così lievita la spesa per le medicine

La nota 73 che limitava l'uso dei sartani (inibitori dell'angiotensina II) ai «pazienti che devono sospendere il trattamento con un Ace-inibitore a causa di una tosse persistente o angioedema», è deceduta dopo un solo anno di vita.

Già nel luglio 1999 il Tar del Lazio aveva decretato la totale rimborsabilità dei sartani, citando le criticatissime linee guida dell'Oms, vero e proprio trionfo delle opinioni sulle evidenze. In una lettera pubblicata sul British medical journal, quasi 900 operatori sanitari (di cui ben 161 medici italiani), hanno sottoscritto che le linee guida dell'Oms «incoraggeranno l'utilizzo dei farmaci anti-ipertensivi, con incremento della spesa, ma scarsi benefici». L'Oms ha puntualmente replicato che «le raccomandazioni formulate rappresentano l'interpretazione da parte del comitato della totalità delle evidenze disponibili, sia da studi epidemiologici sia da trial randomizzati».

In Italia, intanto, la spesa per i sartani è balzata dai 115 miliardi nel 1997 (relativi al solo losartan) ai 242 miliardi del 1998 (di cui 162 relativi al losartan e 80 ai sartani di nuova generazione) con un incremento complessivo di oltre il 110%. Questi dati indicano uno dei motivi del continuo sfondamento del tetto della spesa farmaceutica. Infatti, l'incremento nel consumo di una classe di farmaci avviene prevalentemente a carico delle nuove molecole rispetto a quelle di prima generazione, il cui consumo tende a stabilizzarsi nel tempo. Purtroppo la normativa esistente favorisce questo fenomeno, perché i nuovi farmaci sono collocati "d'ufficio" nella stessa classe di rimborsabilità dei farmaci simili. In altre parole tutti i sartani (oppure i calcio-antagonisti, gli Ace-inibitori, etc.) di nuova generazione sono "offerti" dal Ssn alle stesse condizioni di farmaci più sperimentati, sia relativamente alla loro efficacia, sia soprattutto alla loro tollerabilità.

Questo atteggiamento è in contrasto con la metodologia della ricerca farmacologica, e l'esempio dei sartani dimostra che non è opportuno esaltare troppo precocemente la tollerabilità dei nuovi farmaci. Infatti, l'autorizzazione all'immissione in commercio di una nuova molecola richiede la dimostrazione di efficacia, attraverso trials randomizzati. In relazione all'evento studiato (in questo caso la capacità di ridurre la pressione arteriosa) e al farmaco di confronto - molto spesso e non eticamente il placebo - sono sufficienti poche centinaia di pazienti e qualche mese di sperimentazione per dimostrare un'efficacia «statisticamente significativa» del nuovo farmaco. La tollerabilità, invece, può essere adeguatamente stimata con un'adeguata sorveglianza post-marketing atta a segnalare gli effetti collaterali, oltre che con la pianificazione di studi adeguati. Ovviamente, quanto più raro è l'effetto collaterale, tanto maggiore è il numero di pazienti da trattare per consentirne l'osservazione e il tempo necessario per consentire alle politiche sanitarie di integrare tali evidenze (di tossicità) nelle proprie decisioni.

Alla luce di tali considerazioni i dubbi restano, perché, nell'interesse sia dei pazienti, sia di un'attenta allocazione delle risorse, tutti i nuovi farmaci dovrebbero essere supportati da adeguate evidenze di efficacia, e non soltanto da una migliore tollerabilità che nei primi anni di marketing è sempre evidente. Sicuramente, anche se «l'assenza di evidenza, non costituisce evidenza di assenza», i sartani non rappresentano ancora una classe di farmaci anti-ipertensivi per i quali esistano definitive prove di efficacia. Riguardo la loro tollerabilità, dopo i primi entusiasmi, la sorveglianza post-marketing ha dimostrato che possono essere causa di tosse e soprattutto di angioedema.

In conclusione, l'abolizione della nota 73 promuove paradossalmente i sartani in classe A e, anche se esistono motivazioni differenti, la decisione della Cuf coincide di fatto con la richiesta del Tar (si vedano i servizi pubblicati sui numeri 28 e 38 del Sole 24 Ore Sanità). Ma se la rimborsabilità dei sartani era limitata ai pazienti intolleranti agli Ace-inibitori, si poteva proporre una "retrocessione" di tale classe di farmaci, in attesa di significative evidenze di efficacia? Nel Psn si legge che «le risorse devono essere indirizzate verso le prestazioni la cui efficacia è riconosciuta in base alle evidenze scientifiche» e il Dlgs 229/99 ribadisce che «sono esclusi dai livelli di assistenza erogati a carico del Ssn le tipologie di assistenza, le prestazioni sanitarie che non soddisfano il principio dell'efficacia e dell'appropriatezza, ovvero la cui efficacia non è dimostrabile in base alle evidenze scientifiche disponibili».

Che le evidenze rappresentino solo… il condimento? In ogni caso, oltre alle tasche dei contribuenti, saranno sicuramente i pazienti a pagare il conto.

Antonino Cartabellotta
Gimbe - Gruppo italiano per la medicina basata sulle evidenze

Sartanici: quali evidenze?

Efficacia

- Non esiste nessuno studio controllato e randomizzato che dimostri l'efficacia dei sartanici su end-points clinicamente significativi (mortalità, stroke, scompenso cardiaco). Tra tutte le classi di farmaci antipertensivi, questo tipo di evidenza è disponibile solo per i diuretici tiazidici a basse dosi (CMAJ 1999; 161:25-32)
- L'efficacia dei sartanici, rispetto al placebo, è dimostrata dalla loro capacità di diminuire la pressione arteriosa (end-point surrogato)
- Una meta-analisi formale di 17 trials (3.238 pazienti) di confronto tra Ace-inibitori e sartanici, dimostra un'efficacia sovrapponibile nella riduzione della pressione arteriosa (Therapeutics Letter, March 1999)

Tollerabilità

- I trials di confronto hanno rilevato una minore incidenza di tosse e angioedema dei sartanici rispetto agli Ace-inibitori (Ann Pharmacother 1998; 32:1060-6). Pertanto era del tutto legittima la nota 73 che limitava l'uso dei sartanici ai pazienti costretti a sospendere gli Ace-inibitori per tosse o angioedema
- Tuttavia, nel post-marketing sono state riportate numerose segnalazioni, oltre che di tosse e angioedema, anche di epatotossicità
- La tosse rappresenta la motivazione principale della sospensione del losartan ed è l'effetto collaterale principale durante il primo mese di terapia, anche se la sua incidenza rimane più bassa rispetto agli Ace-inibitori. Tuttavia, il 91% dei pazienti che ha sospeso il losartan, aveva già assunto Ace-inibitori, e l'86% li aveva sospesi per l'insorgenza di tosse. (Br J Clin Pharmacol 1999; 47:111-4)
- Oltre a singole segnalazioni (Allergy 1999; 54:81-2 - Pharmacotherapy 1998; 18:866-8 - South Med J 1997; 90:552-3 - J Allergy Clin Immunol 1996; 98:471 - Med Sci Bull 1996; 18:6 - N Engl J Med 1995; 333:1572), sono stati riportati in Olanda dal 1995 al maggio 1997, 13 casi di angioedema conseguenti all'utilizzo del losartan (Arch Intern Med 1998; 158:2063-5): tre dei 13 pazienti avevano già sperimentato tale problema con gli Ace-inibitori. In Australia (Aust Adv Drug React Bull 1999; 18:2), sono stati riportati ben 24 casi di angioedema da sartanici.
- Esistono diverse segnalazioni di epatotossicità, anche fatale (Aust Adv Drug React Bull 1999; 18:2 – Jama 1997; 278:1572 - Ann Pharmacother 1998; 32:1371)
- Alla luce di tali evidenze, sembra corretta la decisione della Cuf, attraverso l'annullamento della nota 73, di non indicare più i sartanici ai pazienti con storia di tosse da Ace-inibitori o angioedema di qualunque origine. In questi ultimi, alle luce delle segnalazioni di cui sopra, i sartanici sono assolutamente controindicati