

Il vero costo della prevenzione con i farmaci (*)

Molti anni fa Archibald Cochrane, pioniere dell'epidemiologia clinica, suggeriva una gerarchia di evidenze negli interventi di sanità pubblica, evocando l'immagine di una scala a tre gradini. Il primo è rappresentato dall'efficacia di un farmaco (*efficacy*), in genere prodotta attraverso uno o più studi controllati su popolazione selezionata, il secondo esprime l'effettiva efficacia del farmaco nella popolazione generale, tenendo conto dei rischi e dei benefici (*effectiveness*), mentre il terzo gradino, il più ambito, considera la sostenibilità economica dell'intervento farmacologico in rapporto alle risorse impiegate (*cost effectiveness*).

In uno studio randomizzato controllato (RCT) il farmaco che dimostra di essere efficace lo fa in confronto ad un placebo non alla miglior terapia disponibile, lo fa in una popolazione super selezionata, seguita con attenzione degli sperimentatori, con compliance elevatissime e seguendo rigidi protocolli. Nella vita reale non succede così, i pazienti sono spesso affetti da una comorbidità che li avrebbe esclusi dagli studi, assumono il farmaco solo nel 50% dei casi, con posologia differente da quella di riferimento (molto più spesso inferiore) per una patologia non sempre identificata con chiarezza.

Senza tener conto di queste premesse molti si accontentano del primo gradino di evidenza e tra questi alcuni 'esperti' di farmaco-economia, più spesso vicini alle Aziende farmaceutiche: per loro ogni farmaco innovativo in base a dati forniti da uno o più RCT è già *cost effective*.

Purtroppo i dati degli studi controllati sono da prendere con le molle e non possono essere brutalmente trasferiti sulla popolazione generale. Per comprendere meglio il concetto valgono tre esempi illuminanti.

Il primo viene da un'analisi di farmacoeconomia apparsa su Plos Medicine e riguardante gli inibitori selettivi della ciclossigenasi, i famosi (o famigerati) coxib. Dopo l'uscita del Celebrex e del Vioxx molti esperti si affrettarono a dire che queste molecole innovative ma costose facevano in realtà risparmiare, evitando complicanze gastroenteriche e ricoveri ospedalieri, triste appannaggio dei FANS tradizionali. Applicando i dati emersi dagli RCT sul Vioxx e sul Celebrex i costi per ogni evento grave risparmiato vengono stimati attorno a 16mila e 20mila \$ rispettivamente. Se applicati alla popolazione generale (con un modello simulato e con dati desunti dai registri dei medici di base britannici) i costi lievitano invece fino a 174mila \$ per ogni complicanza evitata, una cifra decisamente meno ottimistica oltre che economicamente insostenibile.

Un altro ambito dove fioriscono gli studi di farmacoeconomia è l'uso dei bisfosfonati e altri farmaci per prevenire le fratture osteoporotiche. Se prendiamo per buoni i dati ricavabili dagli RCT e li applichiamo alla popolazione Finlandese a rischio (1.86 milioni nel 2003), trattando con alendronato per un anno tutti i soggetti con più di 50 anni, quante delle 7411 fratture d'anca verificatisi in quell'anno arriveremmo a prevenire? Non certo la percentuale promessa gli RCT perché fra il dire ed il fare c'è di mezzo il mare o meglio la marea dei criteri di inclusione/esclusione. Applicandoli rigorosamente alla popolazione generale dovremo innanzi tutto escludere i maschi, in quanto le evidenze derivano da popolazione femminile, l'inclusione in base all'età (in genere 65-79 negli RCT) escluderà un'altra bella fetta di persone (50-64 anni e da 80anni in su), si escluderanno anche i soggetti non osteoporotici alla densitometria (gli RCT includono in genere solo gli osteoporotici) ed infine la percentuale di inefficacia dimostrata del farmaco negli RCT stessi comporterà un'ulteriore riduzione della popolazione di partenza. Dopo avere applicato gli stessi criteri degli RCT si arriverà a distillare un misero 343 fratture prevenute a fronte di 7068 non prevenute dal farmaco. Ecco che i costi lieviteranno in maniera assurda e i dati che potevano sembrare *cost-effective* secondo gli RCT verranno

impietosamente sconfessati.

Un ultimo esempio riguarda ancora l'osteoporosi. La NOF (US National Osteoporosis Foundation) suggerisce di trattare ogni paziente che abbia almeno il 3% di rischio di frattura d'anca nei successivi 10 anni. Ipotizzando un ottimistico 50% di riduzione delle fratture con terapia anti osteoporotica, 667 pazienti dovranno essere trattati per prevenire una frattura d'anca. I costi andranno da 48mila\$ se usiamo l'alendronato generico a oltre 5 milioni di \$ se usiamo il PTH. Come potremo parlare di *cost-effectiveness* di fronte ai 27.500\$, costo ospedaliero e riabilitativo di una frattura d'anca? Solo l'uso del prodotto generico potrà avere qualche *chance* di convincere gli amministratori pubblici.

Quali sono i costi che dovrà pianificare un sistema sanitario per prevenire le malattie: quelli attraenti presentati dagli RCT o quelli calcolati sulla popolazione reale?

Raggiungere il terzo gradino della scala di Cochrane sarà invece relativamente facile per gli interventi non farmacologici (aumento dell'attività fisica, stop alle sigarette, dieta adeguata etc..), in genere poco sponsorizzati dagli RCT e nella pratica clinica, mentre per gli interventi farmacologici servirebbero studi comparativi, purtroppo ritenuti opzionali dalle agenzie di controllo (FDA negli USA, EMA in Europa). Per registrare un farmaco è sufficiente infatti produrre studi verso placebo, molto meno costosi per il campione ridotto da testare. Gli studi comparativi fra due principi attivi, ben più utili nella pratica clinica, presuppongono in genere piccole differenze di efficacia e richiedendo così un campione numericamente molto elevato, con costi stellari (e il rischio di perdere la faccia di fronte al concorrente).

Morale: quando leggiamo uno studio di farmacoeconomia favorevole a statine, anti ipertensivi, anti osteoporotici, etc... pensiamo che i dati apparentemente ottimistici sono stati ricavati da popolazioni super selezionate, con compliance ottimale, e poi applicati sic et simpliciter alla casistica della vita reale!

Giovanni Peronato
Reumatologo - Vicenza

(*) Järvinen T. et al. *The true cost of pharmacological disease prevention*. *BMJ* 2011;342.

Il testo è una libera traduzione e adattamento dell'articolo, con qualche annotazione personale.