

ANNO 2019 / APPENDICE AL SUPPLEMENTO 3

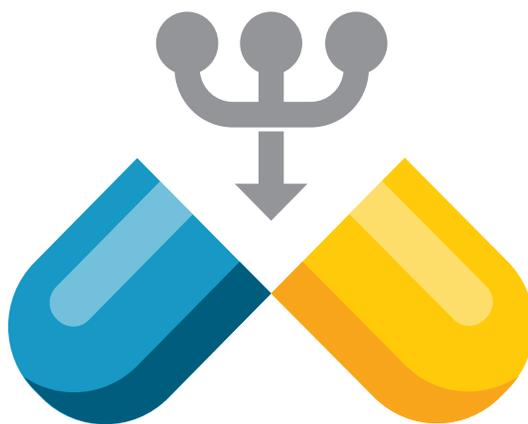
# CLINICO ECONOMICS

ITALIAN ARTICLES ON OUTCOMES RESEARCH

## Appendice al supplemento:

---

Aderenza terapeutica nelle patologie cardiovascolari. Nuove possibili soluzioni: *single pill combination*





ClinicoEconomics è una rivista peer-reviewed di farmacoeconomia e di outcomes research sulle conseguenze economiche e di politica sanitaria di dispositivi medici e strategie farmacologiche. Obiettivo della Rivista è quello di pubblicare in modo rapido e conciso lavori sull'impatto clinico ed economico in tutte le principali aree terapeutiche, valutazioni in tema di sicurezza, di efficacia nella pratica clinica, di costo-efficacia, di costo-utilità e di costo-beneficio nell'uso sostenibile dei farmaci e dei dispositivi medici.

[www.clinicoeconomics.eu](http://www.clinicoeconomics.eu)

**Direttore Responsabile**

Giorgio L. Colombo

**Project Assistants**

Ersilia Miglioli  
M. Chiara Valentino

**Editorial Board**

Alberto Aronica  
Giacomo M. Bruno  
Mauro Caruggi  
Davide Croce  
Mauro De Rosa  
Sergio Di Matteo  
Franco Maggiolo

Maurizio Manto  
Chiara Ottolini  
Martino Recchia  
Edgardo Somigliana  
Enrico Torre  
Elena Varin  
Pierluigi Viale

**Progetto grafico e impaginazione**

newattitude comunicazione



CENTRO DI RICERCA | STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE  
Health Economics & Outcomes Research

[www.savestudi.it](http://www.savestudi.it)

© S.A.V.E. S.r.l. 2019

Volume Supplemento 3/2019 alla Pubblicazione peer-reviewed open access

**ClinicoEconomics Italian Articles on Outcomes Research (Print ISSN 2282-8087; Online ISSN 2282-8095) è una rivista annuale pubblicata da S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche S.r.l. via G. Previati 74, 20149 Milano, Italia - [www.clinicoeconomics.info](http://www.clinicoeconomics.info)**

Registrazione del Tribunale di Milano n. 368 del 14/07/2011

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue.

Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi la fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte di S.A.V.E. S.r.l.

**Nota dell'Editore:** nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà tenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni od inesattezze nella stessa.



This is an Open Access article which permits unrestricted non commercial use, provided the original work is properly cited.

## **PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI: BURDEN OF DISEASE**

Le patologie cardiovascolari (CV) presentano un burden of disease significativo a livello internazionale. Occupano la prima posizione fra le cause di morte nel mondo e questo dato è confermato anche in Italia, essendo responsabili del 35% delle morti totali e rappresentano la causa più frequente di ospedalizzazione in Italia.<sup>16,17</sup>

Per quanto concerne i costi, complessivamente si stima che la spesa per le malattie cardiovascolari in Europa ammonti a 210 miliardi di euro all'anno, di cui il 53% (111 miliardi di euro) dovuto ai costi diretti dell'assistenza sanitaria, il 26% (54 miliardi di euro) alle perdite di produttività e il 21% (45 miliardi di euro) sostenuti dalle famiglie in termini di informal care.<sup>3</sup>

Per quanto concerne l'Italia, i costi sanitari sono stimati a circa 21 miliardi di euro/anno. In particolare, i costi sanitari diretti, riconducibili per l'84% alle ospedalizzazioni, risultano ammontare a 16 miliardi di euro, a cui si sommano circa 5 miliardi di euro per costi indiretti calcolati principalmente come perdita di produttività. Dati che sottolineano come le patologie CV rappresentino un onere economico rilevante per la società e sia necessario sviluppare e mettere in atto misure preventive efficaci.<sup>4</sup>

## **RUOLO DELL'ADERENZA TERAPEUTICA**

Nonostante la disponibilità di molteplici trattamenti, il controllo di ipertensione e ipercolesterolemia, fattori di rischio fondamentali per le patologie CV resta subottimale. Un fattore inficiante il raggiungimento dell'efficacia delle terapie è rappresentato sicuramente dalla scarsa aderenza ai trattamenti farmacologici.

La scarsa aderenza alle prescrizioni del medico, infatti, alla cui base si trovano motivazioni multifattoriali, può avere infatti effetti molto gravi in termini di mancata efficacia delle terapie farmacologiche, implicando un aumento degli interventi di assistenza sanitaria con conseguente aumento dei costi e degli eventi di morbilità e mortalità, rappresentando nel complesso un danno per

i pazienti, ma anche per il sistema sanitario nazionale e per la società.<sup>9</sup>

La letteratura internazionale rivela dati preoccupanti in termini di aderenza alle terapie cardiovascolari:

- » l'aderenza al trattamento è subottimale in Europa per le patologie cardiovascolari risultando del 57%, in considerazione di un valore ideale pari al 80%;<sup>5</sup>
- » la mancata aderenza si è rivelata particolarmente elevata nei pazienti affetti da cardiopatia ischemica, dove nonostante la fase più critica risulti quella successiva alle dimissioni ospedaliere, l'aderenza continua poi a ridursi progressivamente negli anni a seguire;
- » tra i pazienti dimessi dopo infarto miocardico acuto in terapia con aspirina, beta bloccanti e statine, circa il 34% dei pazienti sospende almeno uno dei tre trattamenti e il 12% sospende tutti e tre entro il primo mese dalla dimissione;<sup>29</sup>
- » in altri studi è stata mostrata una scarsa aderenza a 6 e 12 mesi dopo diagnosi di cardiopatia ischemica: il 71% dei pazienti proseguiva la terapia con aspirina, circa la metà soltanto manteneva la terapia con beta-bloccanti (46%) e ipolipemizzanti (44%), mentre soltanto il 21% continuava la terapia con tutti e tre le categorie;<sup>30</sup>
- » dati di questo tipo sono confermati anche per osservazioni a più ampio raggio temporale dimostrando la continuità alla terapia con statine per il solo 40% a due anni dopo l'ospedalizzazione per sindrome coronarica acuta, con dati di aderenza ancora minore nei pazienti con cardiopatia ischemica cronica.<sup>31</sup>

Importante considerare poi come la mancata aderenza ai trattamenti per la gestione delle patologie cardiovascolari si associ a un rischio di morbilità e mortalità incrementato: i pazienti che hanno subito un infarto miocardico e che nei primi 120 giorni in seguito alla dimissione non assumono alcuna terapia prescritta presentano un rischio di mortalità più alto dell'80%, mentre in caso di assunzione solo parziale della terapia il rischio di mortalità è maggiore del 44% di quelli

che sono aderenti alla terapia.<sup>32</sup> È fondamentale quindi il mantenimento di un buon livello di aderenza alle terapie in prevenzione primarie e secondaria:

- » Con riferimento alle statine, l'interruzione di assunzione durante l'anno successivo all'ospedalizzazione comporta un aumento della mortalità variabile fra il 12% e il 25% e possono essere significative sulla prognosi le variazioni di dosaggio: dopo sindrome coronarica acuta la terapia con statine ad alto dosaggio è risultata ad esempio più efficace sulla riduzione di eventi cardiovascolari rispetto ai trattamenti a dosaggi ridotti.<sup>33</sup>

## RUOLO DELLE SINGLE PILL COMBINATION

I dati di aderenza alle terapie antiipertensive e ipolipemizzanti riportano percentuali che non superano il 50% o poco superiori, inficianti l'efficacia delle cure e la prognosi, mentre è dimostrato che valori di aderenza superiori alla soglia dell'80% possono consentire una riduzione del 50% circa dell'incidenza delle principali complicanze cardiovascolari.

La disponibilità di *single pill combination* (SPC) contenenti farmaci antiipertensivi e ipolipemizzanti con va-

riabilità di dosaggi, assume un ruolo importante nella pratica clinica, rappresentando una strategia in grado di perfezionare il controllo delle patologie in virtù degli effetti positivi sull'aderenza.

Per quanto concerne la terapia antiipertensiva i dati disponibili per le combinazioni in commercio evidenziano per la terapia in combinazione un'efficacia antiipertensiva significativamente maggiore del raddoppio della dose della monoterapia<sup>46</sup> (**Figura 1**).

Studi clinici consideranti la combinazione fissa di un antiipertensivo e una statina hanno mostrato miglioramenti significativi sia a livello di pressione sistolica che dei valori di colesterolo-LDL rispetto agli effetti ottenibili con le somministrazioni estemporanee dei principi attivi studio.<sup>50,65</sup>

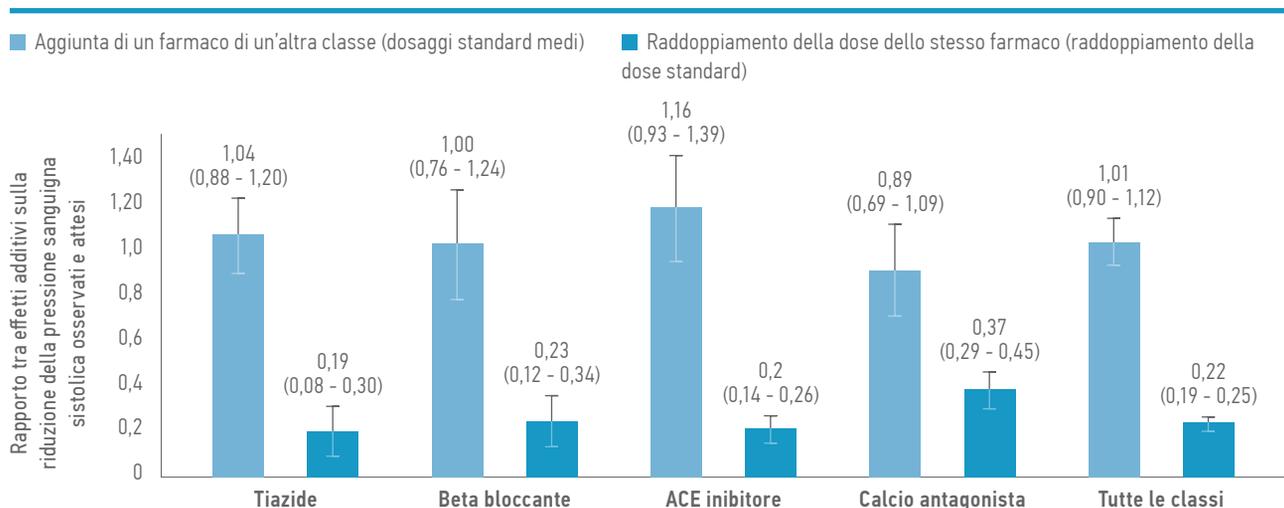
Alla luce di queste evidenze è stata condotta una revisione della letteratura scientifica disponibile al fine di verificare l'impatto dell'impiego di *single pill combination* sul miglioramento del profilo di efficacia e sui costi sanitari.

## PRINCIPALI RISULTATI DELLA REVISIONE

La revisione della letteratura ha avuto come esito l'in-

**FIGURA 1**

Efficacia antiipertensiva della combinazione di diverse classi rispetto al raddoppio della dose della monoterapia



Fonte: Wald DS et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. Am J Med. 2009 Mar;122(3):290-300. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.09.038.<sup>46</sup>

clusione di 12 studi rispondenti al quesito di ricerca: 6 studi clinici osservazionali e 6 studi farmacoeconomici.

Nei primi 6 sono stati valutati gli outcome clinici della terapia in combinazione preconstituita, somministrata in singola compressa (SPC), di un farmaco antiipertensivo e di uno ipolipemizzante (statina), da questi studi sono stati ricavati dati riguardanti gli effetti della terapia sul profilo di aderenza.<sup>53,54,55,56,57,58</sup>

I 6 studi farmacoeconomici corrispondono ad analisi condotte per valutare l'impatto economico delle combinazioni in single pill di farmaci antiipertensivi e statine, l'analisi in questo caso ha incluso combinazioni contenenti almeno un farmaco antipertensivo e uno ipolipemizzante.<sup>59,60,61,62,63,64</sup>

I risultati emersi dall'analisi degli studi inclusi indicano come l'impiego delle *single pill combination* comporti un effettivo miglioramento sul grado di aderenza alla terapia. Gli studi clinici, infatti, sebbene presentino differenze a livello di popolazione e/o disegno, mantenendo comunque uniformità di base, riportano questo risultato.

Rispetto alle somministrazioni estemporanee dei principi attivi, il trattamento con la combinazione si è dimostrato in grado di favorire una maggiore aderenza e persistenza alla cura farmacologica, misurate negli studi rispettivamente mediante PDC, (proportion of days covered, cioè i giorni effettivamente coperti dal trattamento nel periodo di studio), e con la valutazione del numero di giorni consecutivi di terapia prima del primo gap maggiore di 30 giorni nel trattamento. Il valore soglia adottato in tutti gli studi per la definizione di aderenza alla terapia è stato PCD>80%.

Gli studi farmacoeconomici inclusi hanno sottolineato il vantaggio economico dei trattamenti a combinazione preconstituita in single pill rispetto alle estemporanee.

Tale vantaggio economico è stato espresso nella maggior parte dei casi come riduzione dei costi per il trattamento o come rapporto incrementale fra i differenziali di efficacia e costo (ICER).

» l'ICER (rapporto incrementale di costo-efficacia, Incremental Cost-Effectiveness Ratio) rappresenta

oggi lo strumento maggiormente impiegato nella valutazione economica delle terapie farmacologiche; informa circa le risorse aggiuntive che devono essere impiegate per ottenere il vantaggio addizionale in termini di efficacia, questo infatti esprime la differenza di costo ( $\Delta C$ ) rapportata per la differenza di efficacia ( $\Delta E$ ) tra due alternative.<sup>72</sup>

Di seguito riportiamo i risultati di due studi di rilievo inclusi nella revisione, utili per alcune considerazioni. (**Tabella 1**).

Lo studio di Chapman et al 2010<sup>55</sup> sottolinea un'interessante correlazione fra aderenza e rischio di evento cardiovascolare: viene mostrato, in generale, un rischio CV ridotto a 12 mesi nei pazienti aderenti rispetto ai non aderenti e, in particolare, fra i pazienti in trattamento con SPC rispetto alla somministrazione estemporanea, con valori di aderenza che restano superiori per SPC dopo aggiustamento statistico e al follow up di 12 mesi, **Figure 2, 3, 3.1**.

Lo studio di Park et al 2015 sottolinea come il grado di aderenza ai trattamenti sia di fondamentale importanza per la valutazione dei benefici della *single pill combination* in termini di costo efficacia. Rispetto alla somministrazione estemporanea, i costi per la single pill sono risultati inferiori del 32% circa in considerazione del maggior grado di aderenza alla terapia.<sup>61</sup>

I due studi presentano, nella nostra ottica, il limite di essere stati condotti in riferimento a contesti extra-europei, USA e Korea rispettivamente, tuttavia presentano risultati e metodi applicabili a contesti più vicini alla nostra realtà e segnalano sia sul fronte clinico che su quello economico il ruolo fondamentale dell'aderenza ai trattamenti e i benefici della *single pill combination*.

## DATI OSMED DI SPESA E CONSUMO PER I FARMACI DEL SISTEMA CARDIOVASCOLARE: FOCUS SU ANTIIPERTENSIVI E IPOLIPEMIZZANTI

L'osservatorio nazionale sull'impiego dei medicinali

**TABELLA 1**

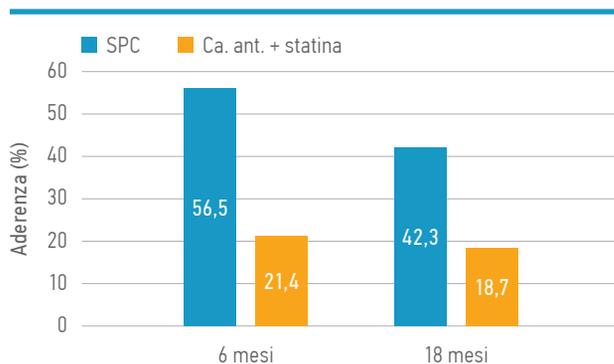
Studi di rilievo inclusi nella revisione

<b>Chapman et al 2010, USA</b>	Studio osservazionale retrospettivo su base di dati amministrativi americani (IMS LifeLinkb Managed Care) Misura aderenza: PDC Tasso di eventi CV in relazione con PDC, al follow-up di 6 mesi <i>Follow up: 6 -18 mesi</i>	N= 19447 (52.6% M; Età media 53,5-54,8 ) • SPCAA (n= 1537) • Ca. ant. + statina (n= 17910)	I pazienti in terapia con SPCAA hanno mostrato una maggiore aderenza al follow up di 6 mesi (56,5% vs 21,4%, p<0,001), rimasta tale anche a 18 mesi (42,3% vs. 18,7%, respectively; p < 0,001) e dopo aggiustamento statistico con PDC ≥80% a 6 mesi per SPCAA vs Ca. ant.+statina OR 4,7 p<0,001. I pazienti aderenti al trattamento hanno mostrato minore tasso di rischio per CV (HR 0,77 P<0,003); Non considerando il grado di aderenza, ma la tipologia di terapia, gli eventi CV nella coorte SPCAA sono risultati minori rispetto a Ca. ant.+ statina (HR = 0,68, p = 0,02).
<b>Park et al 2015, Korea</b>	Analisi di Costo Efficacia Confronto fra SPCAA vs double pill. Distinguendo aderenti vs non aderenti. Modello di Markov <i>Prospettiva : SNN coreano</i>	La popolazione di riferimento sono pazienti con diabete e ipertensione richiedenti trattamento con statine. I dati input del modello sono stati inseriti sulla base della revisione di letteratura e dati nazionali di costo (es. aderenza terapia 67,0 e 49,4% per single-pill e double-pill)	L'efficacia è stata definita come la percentuale (%) di raggiungimento dei livelli target di LDL-C (<100 mg / dL) in base all'aderenza per ciascuna terapia. L'analisi ha rapportato efficacia e costi di single pill combination vs. double pill. Il rapporto medio di costo-efficacia per il regime a single pill è risultato inferiore al confronto 4.123 vs. 6.062 won coreani per il raggiungimento dell'1% del target). Rispetto alla somministrazione estemporanea, i costi per la single pill sono risultati inferiori del 32% circa.

SPCAA: single pill combination amlodipina/atorvastatina; PDC: proportion of days covered; l'aderenza al trattamento è stata valutata per valori PDC ≥ 80%; Ca.ant: calcio antagonisti; OR: odds ratio.

**FIGURA 2**

Livello di aderenza a 6 e 18 mesi: confronto SPC vs Ca. ant. + statina in free combination



Elaborazione da: Chapman RH, Yeaw J, Roberts CS. Association between adherence to calcium-channel blocker and statin medications and likelihood of cardiovascular events among US managed care enrollees. BMC Cardiovasc Disord. 2010;10:29. (ref 55). SPC: single pill combination; Ca. ant.: calcio antagonisti.

(OsMed), grazie alla pubblicazione dei rapporti annuali, consente di disporre di dati di consumo e spesa dei farmaci e di osservare le variazioni di impiego nel tempo.<sup>75,76,77,78,79,80</sup>

Considerando l'andamento di spesa e consumo delle principali categorie e sostanze in ambito cardiovasco-

lare e adottando come intervallo temporale di analisi l'arco 2012-2017, si osserva:

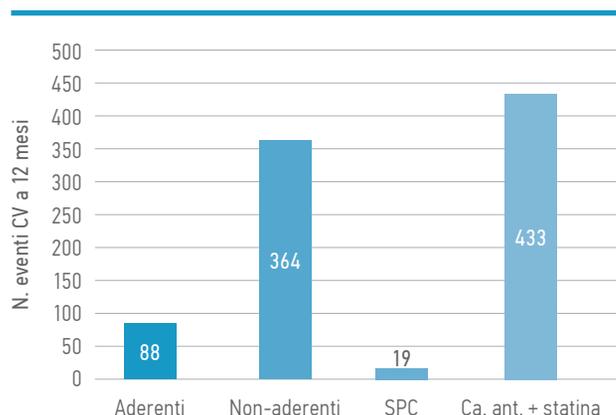
- » all'interno della classe degli antiipertensivi un progressivo incremento di consumo per le associazioni ACE inibitori e calcioantagonisti e olmesartan-idroclorotiazide, per le associazioni di diuretici ad azione maggiore e diuretici risparmiatori di potassio oltre che per le associazioni di betabloccanti e diuretici;
- » all'interno della classe degli ipolipemizzanti la collocazione al primo posto in termini di consumo e spesa pro-capite della classe delle statine, con trend costante di crescita per consumi; negli anni si osserva, inoltre, il crescente impiego di ezetimibe da sola o in associazione.

Nel 2017 fra gli inibitori della HMG-CoA reductasi la rosuvastatina conferma la prima posizione in termini di spesa pro capite.

- » Utile precisare che i dati OsMed per il 2017 fanno riferimento ad una spesa per il farmaco rosuvastatina ancora coperto da brevetto. Infatti, rosuvastatina, statina ad alta potenza usata per il trattamento dell'ipercolesterolemia, è stata coperta da brevetto fino

**FIGURA 3**

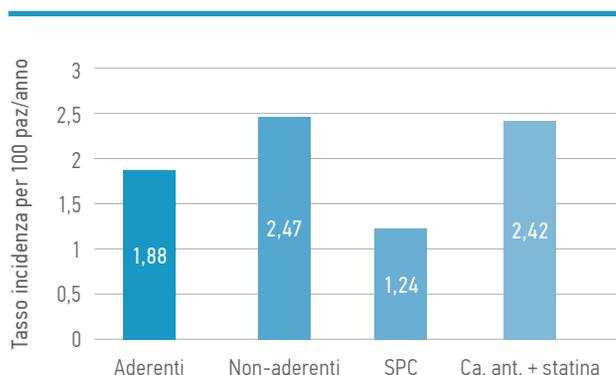
Numero di eventi CV per differenti gruppi: effetto a 12 mesi



Elaborazione da: Chapman RH, Yeaw J, Roberts CS. Association between adherence to calcium-channel blocker and statin medications and likelihood of cardiovascular events among US managed care enrollees. BMC Cardiovasc Disord. 2010;10:29. (ref 55). SPC: single pill combination; Ca. ant.: calcio antagonisti.

**FIGURA 3.1**

Tasso di incidenza di eventi CV per differenti gruppi: effetto a 12 mesi



Elaborazione da: Chapman RH, Yeaw J, Roberts CS. Association between adherence to calcium-channel blocker and statin medications and likelihood of cardiovascular events among US managed care enrollees. BMC Cardiovasc Disord. 2010;10:29. (ref 55). SPC: single pill combination; Ca ant: calcio antagonisti.

al 30 dicembre 2017. Alla scadenza della copertura brevettuale, l'Aifa ha fissato con le aziende produttrici del farmaco "generico" una riduzione del prezzo di circa il 75%, quale costo massimo di riferimento riconosciuto per tutte le confezioni uguali in composizione e dosaggio.<sup>81</sup>

Nel 2017 si è registrata una riduzione di spesa, consu-

mi e prezzi per gli antagonisti dell'angiotensina II non associati ed in associazione con diuretici; al contrario per i farmaci antiipertensivi a base di ACE-inibitori è riportata, per le associazioni fisse con altre molecole (escluse le associazioni con diuretici e calcio antagonisti) un considerevole incremento della spesa (+195,4%) e dei consumi (+201,5%).<sup>80</sup>

In virtù dell'elevato impatto in termini di spesa e consumi dei farmaci antiipertensivi e ipolipemizzanti, è utile valutarne i profili di appropriatezza d'uso.

Una prescrizione farmacologica può essere considerata appropriata se effettuata all'interno delle indicazioni cliniche per le quali è stata dimostrata l'efficacia del farmaco e all'interno delle sue indicazioni d'uso (dose e durata di trattamento).

Per definire l'appropriatezza prescrittiva sono necessarie analisi di aderenza. Il rilievo di queste analisi è chiaro se si considera che:

- » la scarsa aderenza delle modalità prescrittive a standard predefiniti (e.g.: la continuità terapeutica nei trattamenti cronici) è la principale causa di non efficacia della terapia farmacologica e rappresenta, di conseguenza, un fattore modificabile essenziale per il miglioramento dello stato di salute del paziente (esito clinico) e l'ottimizzazione del consumo di risorse sanitarie (esito economico);
- » l'aderenza al trattamento nella pratica clinica è solitamente insoddisfacente e non presenta un andamento di significativo miglioramento negli ultimi anni, nonostante l'attenzione diffusa verso questa problematica.

Le analisi sul profilo di aderenza per le classi di farmaci antiipertensivi e ipolipemizzanti (statine) riportate nel rapporto annuale sull'impiego dei medicinali riferite all'arco temporale 2013-2015, (ultime analisi) segnalano valori subottimali per le due terapie:

- » l'aderenza al trattamento antiipertensivo risulta essere del 58,1%;
- » per la terapia con statine la percentuale è ancora inferiore collocandosi al 45,8%;

- » in entrambi i casi si tratta di valori ben distanti dall'80% fissato in assoluto dagli studi epidemiologici di intervento come elemento al di sopra del quale si innesta il beneficio clinico della terapia;
- » per entrambe le terapie, è evidenziato un trend in miglioramento nei tre anni, del 2,7% per gli antiipertensivi e del 2,2% per le statine, ampiamente potenziabile.

All'appropriatezza dell'uso dei medicinali si associano implicazioni economiche a medio-lungo termine e a breve termine. Considerando gli effetti in un orizzonte temporale più dilatato, il miglioramento del grado di aderenza comporta un miglioramento degli outcome clinici e dell'efficacia degli interventi sanitari, il che determina, a fronte di un incremento della spesa farmaceutica, una riduzione del rischio di ospedalizzazione, delle complicanze associate alla malattia e dei costi legati alla patologia.

Alcuni esempi di studi in letteratura:

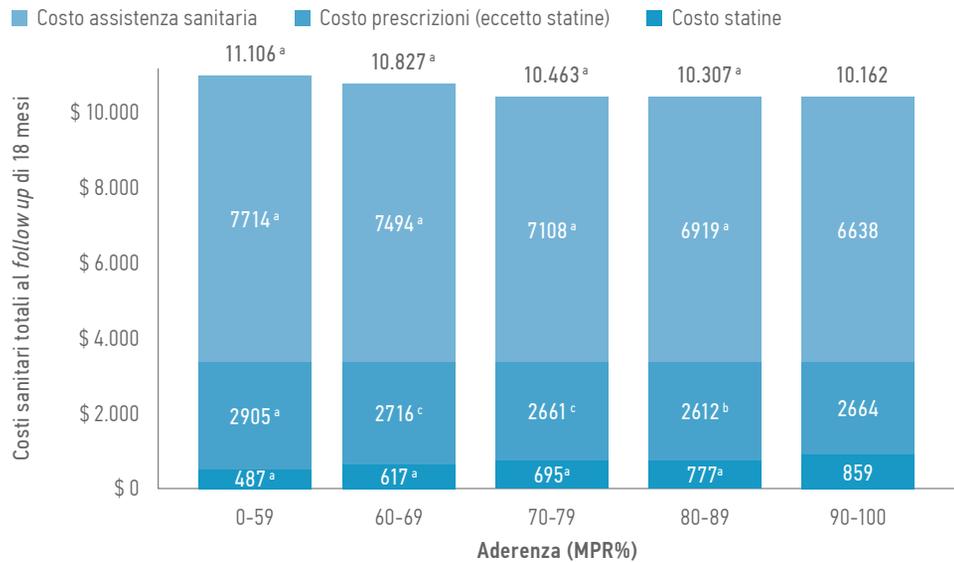
- » per quanto concerne l'ipertensione, ad esempio, in uno studio farmacoeconomico italiano è stato evidenziato come una adeguata aderenza alla terapia si associ a un miglioramento dello stato di salute dei pazienti, comportando un risparmio di risorse per i sistemi sanitari legato alla riduzione di eventi CV;<sup>83</sup>
- » secondo lo studio condotto con modello di simulazione, in un orizzonte temporale di 10 anni, il raggiungimento di un livello di aderenza alla terapia del 70% in Italia comporterebbe 24.058 eventi cardiovascolari evitati e un risparmio pari a circa 95 milioni di euro, accompagnato da un miglioramento dello stato di salute dei pazienti.
- » Per quanto concerne l'ipercolesterolemia, l'effetto positivo dell'aumento di aderenza sulla riduzione di costi sanitari è confermato in uno studio americano, condotto sulla base di database amministrativi;<sup>85</sup>
- » l'obiettivo dello studio è stato valutare l'aderenza al trattamento con statine per 12 mesi al fine di determinare l'effetto sui costi di assistenza sanitaria per malattie cardiovascolari nei successivi 18 mesi;
- » è emerso un costo maggiore per il consumo di statine nel gruppo a maggior aderenza a fronte di una riduzione dei costi sanitari complessivi, grazie alla riduzione dei tassi di ricovero per patologia cardiovascolare, (**Figura 4**).
- » In un altro studio americano,<sup>6</sup> è stato valutato l'impatto dell'aderenza sulla riduzione del rischio di ospedalizzazioni e costi sanitari complessivi per più patologie croniche fra cui ipertensione e ipercolesterolemia:
  - » per quanto concerne queste patologie è stato stimato per un aumento del 20% dell'uso dei medicinali un ritorno per investimento medio (ROI, return on investment) rispettivamente pari a 4:1 (ipertensione) e 5:1 (ipercolesterolemia);
  - » le compensazioni di costo per la maggiore adesione alla terapia riflettono l'impatto dell'efficacia dei farmaci sulle condizioni correlate;
  - » i risparmi sono stati guidati principalmente dalla riduzione dei tassi di ospedalizzazione per livelli più elevati di aderenza al farmaco.

L'aderenza al trattamento rientra, inoltre, fra gli indicatori adottabili per la valutazione del profilo di appropriatezza dei medicinali e un suo miglioramento combinato a quello di altri indicatori, quali quelli targettizzanti il paziente, gioca un ruolo importante nel rendere più efficiente il processo di allocazione delle risorse.

I risultati dell'analisi OsMed 2015,<sup>78</sup> ad esempio, evidenziamo come (**Figura 5**)

- » in merito alle terapie ipocolesterolemizzanti, un uso preferenziale di statine a bassa potenza nei pazienti senza pregresso evento CV o diabete e la riduzione della percentuale di pazienti occasionali al trattamento, attraverso una miglior selezione del paziente da mettere in trattamento, determinerebbero un risparmio sulla spesa farmaceutica per statine, da reinvestire in:
  - » spesa per uso di statine ad alta potenza nei pazienti con pregresso evento CV o diabete (a mag-

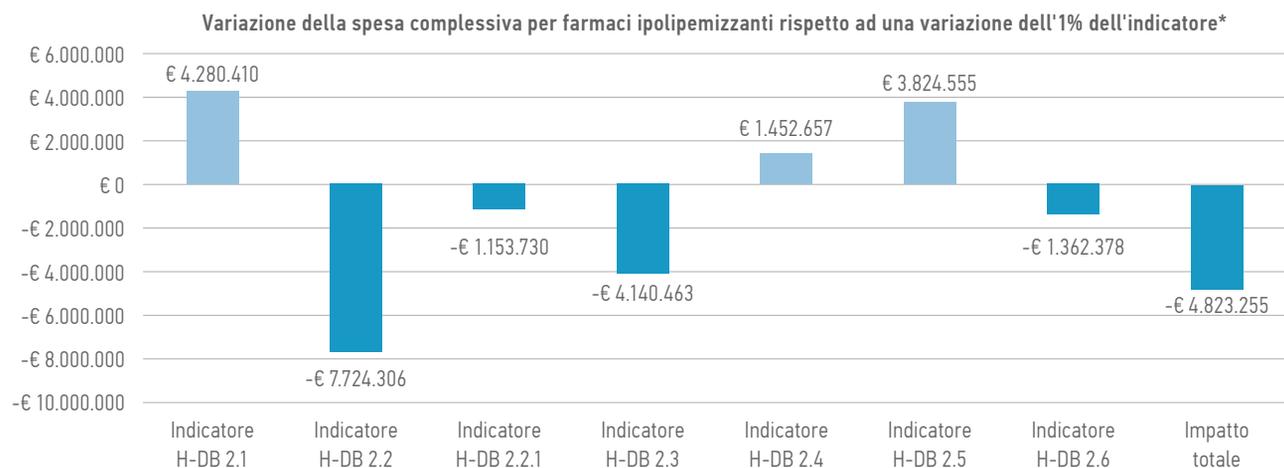
**FIGURA 4**  
Relazione fra grado di  
aderenza e costi sanitari



<sup>a</sup> P < 0,001 rispetto a MPR 80% -100%; <sup>b</sup> P < 0,01 rispetto a MPR 80% -100%; <sup>c</sup> P non significativo rispetto a MPR 80%-100%. Fonte: Pittman DG, Chen W, Bowlin SJ, et al. Adherence to statins, subsequent healthcare costs, and cardiovascular hospitalizations. Am J Cardiol. 2011 Jun 1;107(11):1662-6.<sup>85</sup>

**FIGURA 5**

Elasticità della spesa farmaceutica per farmaci ipolipemizzanti (statine) rispetto al miglioramento degli indicatori per i farmaci in analisi



\*Il grafico riporta la valorizzazione della spesa per ipolipemizzanti associata alla variazione degli indicatori adottati: **Indicatore H-DB 2.1:** pazienti con pregresso evento CV o diabete in trattamento con statine; **Indicatore H-DB 2.2:** pazienti in trattamento con statine senza pregresso evento CV o diabete; **Indicatore H-DB 2.2.1:** pazienti ultraottantenni in trattamento con statine senza pregresso evento CV o diabete; **Indicatore H-DB 2.3:** pazienti senza pregresso evento CV o diabete in trattamento con statine a bassa potenza; **Indicatore H-DB 2.4:** pazienti con pregresso evento CV o diabete in trattamento con statine ad alta potenza; **Indicatore H-DB 2.5:** pazienti in trattamento con statine aderenti al trattamento; **Indicatore H-DB 2.6:** pazienti in trattamento con statine occasionali al trattamento.

gior costo, ma indirizzabili a una percentuale di pazienti ridotta rispetto a quella trattabile efficacemente con statine a bassa potenza);

- » maggiore aderenza al trattamento.

Il quadro complessivo che emerge dall'analisi degli indicatori adottati e pubblicati all'interno dei Rapporti OsMed, e dalle nostre elaborazioni manifesta livelli di appropriatezza e aderenza ancora da migliorare, anche

alla luce della presenza di significative variabilità regionali, di genere e per fasce d'età.

## SINGLE PILL COMBINATION E PROSPETTIVE FUTURE

Alla luce delle precedenti considerazioni, risulta fondamentale intraprendere strategie in grado di potenziare i profili di aderenza alle terapie in ambito cardiovascolare, con l'obiettivo di garantire l'efficacia e sicurezza dei trattamenti e un uso appropriato delle risorse sanitarie.

L'adozione di regimi terapeutici il più possibile semplificati rientra fra le strategie volte al raggiungimento di un maggior grado di aderenza della terapia e l'impiego di combinazioni di un farmaco antiipertensivo e ipolipemizzante in *single pill combination* svolge un ruolo importante in tal senso.

Per quanto concerne la combinazione in single pill di antiipertensivo e ipolipemizzante, la revisione condotta ha segnalato un buon grado di evidenza in merito ai benefici clinici ed economici della combinazione di un antiipertensivo bloccante del canale del calcio e una statina ad alta potenza.

Data l'importanza di apportare riduzioni significative dei livelli di colesterolo LDL per agire sulla prevenzio-

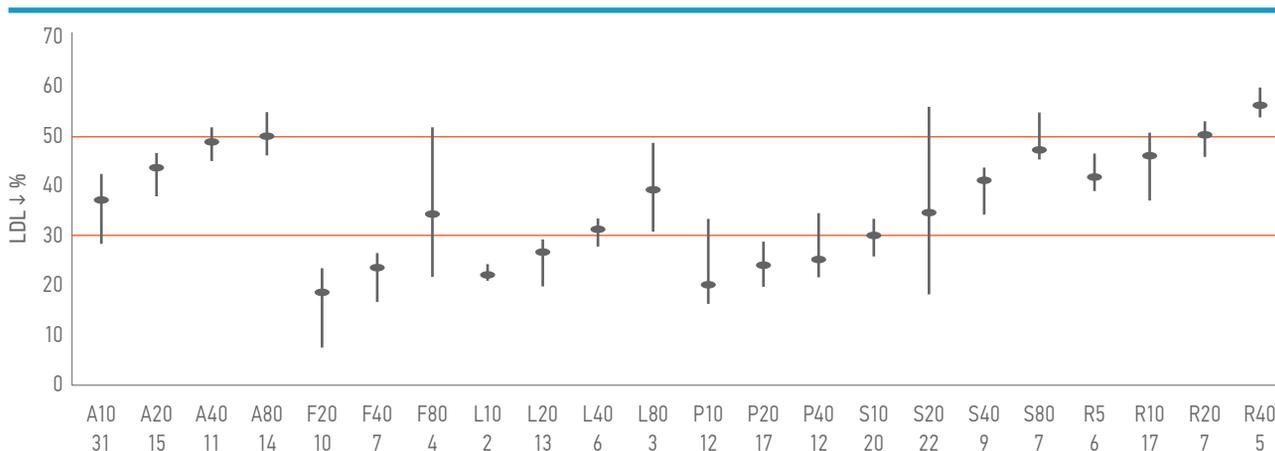
ne del rischio cardiovascolare, in particolare in soggetti che già hanno subito eventi, è importante considerare i potenziali benefici aggiuntivi ottenibili dall'impiego di combinazioni di amlodipina con altri farmaci ipolipemizzanti a maggiore efficacia a parità di dosaggio o dosaggi inferiori, come rosuvastatina (efficacia comparata di diverse statine e dosaggi, **Figura 6**: Weng TC J Clin Pharm Ther. 2010).<sup>86</sup>

La recente perdita di copertura brevettuale di rosuvastatina (30 dicembre 2017 in Italia) rende possibile l'adozione del farmaco equivalente, a minor costo, in single pill consentendo una somministrazione potenzialmente più efficace ad un costo inferiore rispetto alla terapia estemporanea.

La possibilità di disporre di nuove *single pill combination* includenti un farmaco antiipertensivo di uso consolidato, come amlodipina, e una statina ad alta potenza, quale rosuvastatina, o combinazioni di due ipolipemizzanti quali rosuvastatina ed ezetimibe, quindi può rappresentare uno strumento utile al miglioramento del controllo di ipertensione e dislipidemia, grazie ad una maggiore aderenza ed efficacia della terapia fornendo al contempo, strategie economicamente vantaggiose per il Servizio Sanitario.

**FIGURA 6**

Confronto di efficacia nella riduzione di valori di LDL (%) di differenti statine a diversi dosaggi



Fonte: Weng TC, Yang YH, Lin SJ, et al. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. J Clin Pharm Ther. 2010 Apr;35(2):139-51.<sup>86</sup>

## BIBLIOGRAFIA

1. Massimo Volpe, Giuliano Tocci, Allegra Battistoni. Inquadramento epidemiologico delle malattie cardiovascolari in ItaliaG Ital Cardiol 2018;19 (2 Suppl 1):5S-7S.
2. World Health Organization (WHO). (2017) Cardiovascular diseases (CVDs)-Factsheet N°317. Disponibile online: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
3. European Cardiovascular Disease Statistics 2017. Disponibile online: <http://www.ehnheart.org/cvd-statistics.html>.
4. Chapman RH et al. Predictors of adherence to concomitant antihypertensive and lipid-lowering medications in older adults: a retrospective, cohort study. *Drugs Aging* 2008 25:885–892.
5. Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to Drugs That Prevent Cardiovascular Disease: Meta-analysis on 376,162 Patients. *Am J Med* 2012, 125:882–887.
6. Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, et al. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care*. 2005 Jun;43(6):521-30.
7. Cherry SB, Benner JS, Hussein MA, et al. The clinical and economic burden of nonadherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy in hypertensive patients. *Value Health*. 2009 Jun;12(4):489-97.
8. Cutler RL, Fernandez-Llimos F, Frommer M, et al. Economic impact of medication non-adherence by disease groups: a systematic review. *BMJ Open*. 2018 Jan 21;8(1):e016982.
9. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), Aderenza alle terapie e strategie per migliorare l'uso sicuro ed efficace dei farmaci. Disponibile online: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/aderenza-alle-terapie-e-strategie-migliorare-l-uso-sicuro-ed-efficace-dei-farmaci>. Ultima consultazione: marzo 2019.
10. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005 Aug 4;353(5):487-97.
11. Choudhry NK, Fischer MA, Avorn J, et al. The implications of therapeutic complexity on adherence to cardiovascular medications. *Arch Intern Med* 2011; 171: 814-22.
12. Chapman RH, Benner JS, Petrilla AA, et al. Predictors of Adherence With Antihypertensive and Lipid-Lowering Therapy. *Arch Intern Med*. 2005;165(10):1147-1152.
13. Working Group on the Summit on Combination Therapy for CVD. Combination pharmacotherapy to prevent cardiovascular disease: present status and challenges. *European Heart Journal* (2014) 35, 353–364.
14. Bramlage P, Sims H, Minguet J, et al. The polypill: An effective approach to increasing adherence and reducing cardiovascular event risk. *Eur J Prev Cardiol*. 2017 Feb;24(3):297-310.
15. Iellamo F, Werdan K, Narkiewicz K, et al. Practical Applications for Single Pill Combinations in the Cardiovascular Continuum. *Card Fail Rev*. 2017 Apr;3(1):40-45.
16. I.Istat. Salute e Sanità. Cause di morte. Tavole mortalità: Mortalità per territorio di residenza. Valori assoluti e quozienti. Disponibile online: <http://dati.istat.it/>.
17. I.Istat. Salute e Sanità. Dimissioni per acuti-diagnosi principale. Disponibile online: <http://dati.istat.it/>.
18. Mennini FS. I costi delle malattie cardiovascolari e l'importanza della prevenzione in termini di risparmio globale. [http://www.fondazionecuore.it/download/20170118\\_SchedaCosti.pdf](http://www.fondazionecuore.it/download/20170118_SchedaCosti.pdf).
19. Rapporto Mortalità Evitabile 2019 (MEV) Disponibile online:[www.mortalitaevitabile.it/\\_mevi/2019/MEVi2019-rapporto.pdf](http://www.mortalitaevitabile.it/_mevi/2019/MEVi2019-rapporto.pdf).
20. DiMatteo MR, Giordani PJ, Lepper HS, et al. Patient adherence and medical treatment outcomes: a meta-analysis. *Med Care* 2002; 40 (9): 794-811.
21. Pelliccia F. L'impatto della non aderenza alle terapie farmacologiche sulla qualità dell'assistenza e sulla sostenibilità dei sistemi sanitari. Focus sulle malattie cardiovascolari. *Recenti Prog Med* 2016; 107 (1 Suppl. 1): S1-S14.
22. Muszbek N, Brixner D, Benedict A, et al. The economic consequences of noncompliance in cardiovascular disease and related conditions: a literature review. *Int J Clin Pract*. 2008 Feb;62(2):338-51.
23. Cardiovascular patients' declaration regarding therapeutic adherence. Disponibile online: <http://cardioalianza.org/wp-content/uploads/2018/07/declaracion-en.pdf>.
24. Pharmaceutical Group of the European Union. Targeting Adherence: Improving Patient Outcomes in Europe through Community Pharmacists' Interventions. Disponibile online: <http://www.pgeu.eu/en/policy/5-adherence.html>.

25. Sabate E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization. 2003  
Disponibile online: [http://www.who.int/chronic\\_conditions/adherencereport/en](http://www.who.int/chronic_conditions/adherencereport/en).
26. Catapano A. Aderenza e persistenza alla terapia, CARE, 3, 2010.
27. Baroletti S, Dell'Orfano H. Medication adherence in cardiovascular disease. *Circulation*. 2010 Mar 30;121(12):1455-8.
28. Hamdidouche I et al. Drug adherence in hypertension: from methodological issues to cardiovascular outcomes. *J Hypertens* 2017 Jun;35(6):1133-1144.
29. Ho PM, Spertus JA, Masoudi FA. Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2006 Sep 25;166(17):1842-7.
30. Newby LK, LaPointe NM, Chen AY, et al. Long-term adherence to evidence-based secondary prevention therapies in coronary artery disease. *Circulation*. 2006 Jan 17;113(2):203-12.
31. Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA*. 2002 Jul 24-31;288(4):462-7.
32. Jackevicius CA, Li P, Tu JV. Prevalence, predictors, and outcomes of primary nonadherence after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2008 Feb 26;117(8):1028-36.
33. Rasmussen JN, Chong A, Alter DA, et al. Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction. *JAMA*. 2007 Jan 10; 297(2):177-86.
34. Ray KK, Cannon CP, McCabe, et al. CH Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Oct 18;46(8):1405-10.
35. LaRosa JC, Grundy SM, Kastelein JJ, et al. Safety and efficacy of Atorvastatin-induced very low-density lipoprotein cholesterol levels in Patients with coronary heart disease (a post hoc analysis of the treating to new targets [TNT] study). *Am J Cardiol*. 2007 Sep 1;100(5):747-52.
36. Colivicchi F, Tubaro M, Santini M. Clinical implications of switching from intensive to moderate statin therapy after acute coronary syndromes. *Int J Cardiol*. 2011 Oct 6;152(1):56-60.
37. Ryan R, Santesso N, Lowe D. Interventions to improve safe and effective medicines use by consumers: an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Apr 29;(4):CD007768.
38. Benner JS, Chapman RH, Petrilla AA, et al. Association between prescription burden and medication adherence in patients initiating antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Am J Health Syst Pharm*. 2009 Aug 15;66(16):1471-7.
39. Corrao G, Parodi A, Nicotra F, et al. Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk. *J Hypertens*, 2011;29(3):610-8.
40. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al.; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the AngloScandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906.
41. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al.; ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417-28.
42. Aslam F, Haque A, Lee V, Foody J. Patient adherence and preference considerations in managing cardiovascular risk: focus on single pill and amlodipine/atorvastatin fixed combination. *Patient Prefer Adherence*. 2009 Nov 3;3:61-6.
43. Volpe M, Ambrosioni E, Borghi C, et al. Strategies for improving blood pressure control in Italy: from global cardiovascular risk stratification to combination therapy. 2012 Position paper of the Italian Society of Hypertension. *G Ital Cardiol (Roma)*, 2012;13(12):853-60.
44. Chapman RH, Benner JS, Petrill AA, et al. Adherence with concomitant antihypertensive and lipid-lowering therapy. 2003 AHA Scientific Sessions.
45. 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.
46. Wald DS, Law M, Morris JK, et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11 000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009;122:290-300.23.

47. Law MR, Wald NJ, Morris JK, et al. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003;326:1427.
48. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, et al. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med.* 2007;120:713–719.
49. Mark D Huffman, Denis Xavier, Pablo Perel. Uses of polypills for cardiovascular disease and evidence to date. *Lancet* 2017; 389: 1055–65.
50. Thom S, Poulter N, Field J, et al. Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk of CVD: the UMPIRE randomized clinical trial. *JAMA*, 2013;310(9):918-29.
51. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal* (2016) 37, 2315–238.
52. Richardson WS, Wilson MC, Nishikawa J et al. The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions. *ACP J Club*, 1995; 123(3), A12-A13.
53. Patel BV, Leslie RS, Thiebaud P, et al. Adherence with single-pill amlodipine/atorvastatin vs a two-pill regimen. *Vasc Health Risk Manag.* 2008;4:673–681.
54. Chapman RH, Pelletier EM, Smith PJ, et al. Can adherence to antihypertensive therapy be used to promote adherence to statin therapy? *Patient Prefer Adherence.* 2009;3:265–275.
55. Chapman RH, Yeaw J, Roberts CS. Association between adherence to calcium-channel blocker and statin medications and likelihood of cardiovascular events among US managed care enrollees. *BMC Cardiovasc Disord.* 2010;10:29.
56. Hussein HA, Chapman RH, Benner JS, et al. Does a Single-Pill Antihypertensive/Lipid-Lowering Regimen Improve Adherence in US Managed Care Enrolees? A Non-Randomized, Observational, Retrospective Study *Am J Cardiovasc Drugs* 2010; 10 (3): 193-202.
57. Zeng R, Wang M, Zhang L. Is Time an Important Problem in Management of Hypertension and Hypercholesterolemia by Using an Amlodipine-Atorvastatin Single Pill Combination? *Med Sci Monit.* 2016 Jul 26;22:2648-55.
58. Schaffer AL, Buckley NA, Pearson SA. Who benefits from fixed-dose combinations? Two-year statin adherence trajectories in initiators of combined amlodipine/atorvastatin therapy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017 Dec;26(12):1465-1473.
59. Liew D, Park HJ, Ko SK. Results of a Markov model analysis to assess the cost-effectiveness of a single tablet of fixed-dose amlodipine and atorvastatin for the primary prevention of cardiovascular disease in Korea. *Clin Ther.* 2009 Oct;31(10):2189-203.
60. Laba TL, Hayes A, Lo S. An economic case for a cardiovascular polypill? A cost analysis of the Kanyini GAP trial. *Med J Aust* 2014; 201 (11): 671-673.
61. Park JH, Lee YH, Ko SK. Cost-effectiveness analysis of low density lipoprotein cholesterol-lowering therapy in hypertensive patients with type 2 diabetes in Korea: single-pill regimen (amlodipine/atorvastatin) versus double-pill regimen (amlodipine+atorvastatin). *Epidemiology and Health* 2015;37:e2015010.
62. Becerra V, Gracia A, Desai K, et al. Cost-effectiveness and public health benefit of secondary cardiovascular disease prevention from improved adherence using a polypill in the UK. *BMJ Open.* 2015 May 9;5(5):e007111.
63. Jowett S, Barton P, Roalfe A, et al. Cost-effectiveness analysis of use of a polypill versus usual care or best practice for primary prevention in people at high risk of cardiovascular disease. *PLoS ONE* 2017; 12(9): e0182625.
64. Singh K, Crossan C, Laba TL. Cost-effectiveness of a fixed dose combination (polypill) in secondary prevention of cardiovascular diseases in India: Within-trial cost-effectiveness analysis of the UMPIRE trial. *Int J Cardiol.* 2018 Jul 1;262:71-78. *Int J Cardiol.* 2018 Jul 1;262:71-78.
65. Zamorano J, Erdine S, Pavia A, et al. Proactive multiple cardiovascular risk factor management compared with usual care in patients with hypertension and additional risk factors: The CRUCIAL trial. *Current Medical Research and Opinion* 2011; 27(4):821–33.
66. Bahiru E, de Cates AN, Farr MRB, et al. Fixed-dose combination therapy for the prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 3. Art. No.: CD009868. DOI: 10.1002/14651858.CD009868.pub3.
67. Castellano JM, Sanz G, Peñalvo JL, et al. A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. *Journal of the American College of Cardiology* 2014;64:2071–82.
68. Selak V, Elley CR, Bullen C, et al. Effect of fixed dose

- combination treatment on adherence and risk factor control among patients at high risk of cardiovascular disease: randomised controlled trial in primary care. *BMJ* 2014;348:g3318.
69. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361:1149–1158.
  70. Messerli FH, Bakris GL, Ferrera D, et al. Efficacy and safety of coadministered amlodipine and atorvastatin in patients with hypertension and dyslipidemia: results of the AVALON trial. *J Clin Hypertens*. 2006;8:571–581.
  71. Neutel JM, Bestermann WH, Dyess EM, et al. The use of a single-pill calcium channel blocker/statin combination in the management of hypertension and dyslipidemia: a randomized, placebo-controlled, multicenter study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2009;11(1):22–30.
  72. Colombo GL, Gaeta GB, Viganò M, et al. A cost-effectiveness analysis of different therapies in patients with chronic hepatitis B in Italy. *ClinicoEconomics and Outcomes Research* 2011;3 37–46.
  73. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, et al. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. (Fourth edition) Oxford University Press. 2015; ISBN: 9780199665877.
  74. Associazione Italiana di Economia Sanitaria – AIES, Proposta di linee guida per la valutazione economica degli interventi sanitari in Italia. *Pharmacoeconomics Italian Research Articles*. 2009;11:83–93.
  75. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2012. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2013. Disponibile online: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/>.
  76. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2013. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2014. Disponibile online: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/>.
  77. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2014. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2015. Disponibile online: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/>.
  78. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2015. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2016. Disponibile online: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/>.
  79. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2016. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2017. Disponibile online: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/>.
  80. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2017. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2018. Disponibile online: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/>.
  81. <http://www.sanita24.ilsole24ore.com/art/dal-governo/2018-01-09/l-aifa-anticipa-liste-tarsparenza-la-rosuvastatina-fuori-brevetto-risparmi-75percento-farmacia-163745.php?uuid=AE7oRdeD>.
  82. Report regionali sul consumo dei farmaci in Italia: disponibili al sito: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/online-i-report-regionali-sul-consumo-dei-farmaci-italia-0>, Ultima consultazione marzo 2019.
  83. Mennini FS, Marcellusi A, von der Schulenburg JM et al. Cost of poor adherence to anti-hypertensive therapy in five European countries. *Eur J Health Econ*. 2015 Jan;16(1):65–72.
  84. Mennini FS, Bini C, Marcellusi A, et al. Stima dei costi sanitari diretti per l'ipercolesterolemia. <http://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato7520137.pdf>.
  85. Pittman DG, Chen W, Bowlin SJ, et al. Adherence to statins, subsequent healthcare costs, and cardiovascular hospitalizations. *Am J Cardiol*. 2011 Jun 1;107(11):1662–6.
  86. Weng TC, Yang YH, Lin SJ, Tai SH A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther*. 2010 Apr;35(2):139–51.
  87. Catapano AL et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European Heart Journal* (2016) 37, 2999–3058.
  88. Pappa et al. Emerging Fixed-Dose Combination Treatments for Hyperlipidemia *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2019. doi: 10.1177/1074248419838506.
  89. Vrijens B, Vincze G, Kristanto P, Urquhart J, Burnier M. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ*. 2008;336(7653):1114–17.

90. Abegaz TM, Shehab A, Gebreyohannes EA, et al. Nonadherence to antihypertensive drugs: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jan;96(4):e5641.
91. Verma AA, Khuu W, Tadrour M, et al. Fixed-dose combination antihypertensive medications, adherence, and clinical outcomes: A population-based retrospective cohort study. *PLoS Med*. 2018 Jun 11;15(6):e1002584.
92. Levi M, Pasqua A, Cricelli I, et al. Patient Adherence to Olmesartan/Amlodipine Combinations: Fixed Versus Extemporaneous Combinations. *J Manag Care Spec Pharm*. 2016 Mar;22(3):255-62.
93. Zeng F, Patel BV, Andrews L, et al. Adherence and persistence of single-pill ARB/CCB combination therapy compared to multiple-pill ARB/CCB regimens. *Curr Med Res Opin*. 2010 Dec;26(12):2877-87.
94. Sherrill B, Halpern M, Khan S, et al. Single-pill vs free-equivalent combination therapies for hypertension: a meta-analysis of health care costs and adherence. *Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011 Dec;13(12):898-909.
95. Costa FV. Improving Adherence to Treatment and Reducing Economic Costs of Hypertension: The Role of Olmesartan-Based Treatment. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2017 Sep;24(3):265-274.
96. Baser O, Andrews LM, Wang L, et al. Comparison of real-world adherence, healthcare resource utilization and costs for newly initiated valsartan/amlodipine single-pill combination versus angiotensin receptor blocker/calcium channel blocker free-combination therapy. *J Med Econ*. 2011;14(5):576-83.
97. Cowie MR. Simultaneous treatment of hypertension and dyslipidaemia may help to reduce overall cardiovascular risk: focus on amlodipine/atorvastatin single-pill therapy. *Int J Clin Pract* 2005;59:839-846.
98. Balu S, Simko RJ, Quimbo RM, et al. Impact of fixed-dose and multi-pill combination dyslipidemia therapies on medication adherence and the economic burden of sub-optimal adherence. *Curr Med Res Opin*. 2009 Nov;25(11):2765-75.
99. Dezii CM. A retrospective study of persistence with single-pill combination therapy vs. concurrent two-pill therapy in patients with hypertension. *Manag Care*. 2001 Feb;10(2 Suppl):6-10.
100. Gerbino PP, Shoheiber O. Adherence patterns among patients treated with fixed-dose combination versus separate antihypertensive agents. *Am J Health Syst Pharm*. 2007 Jun;64(12):1279-83.



CENTRO DI RICERCA | STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE  
Health Economics & Outcomes Research

[www.clinicoeconomics.info](http://www.clinicoeconomics.info) | [www.savestudi.it](http://www.savestudi.it) | [www.savedigital.it](http://www.savedigital.it)