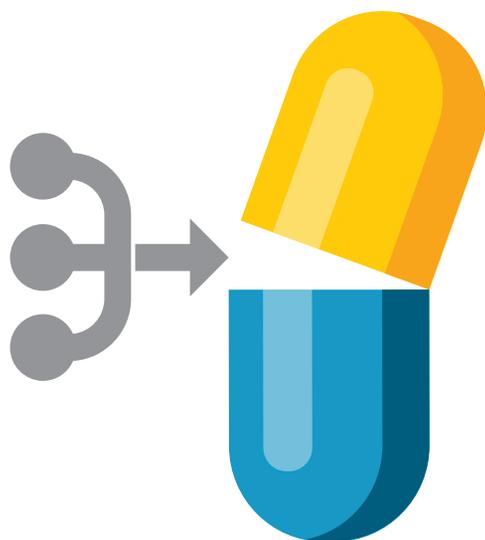


ANNO 2019 / SUPPLEMENTO 3

CLINICO ECONOMICS

ITALIAN ARTICLES ON OUTCOMES RESEARCH

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



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



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

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

© 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

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.

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

Colombo GL^{1,2}, Martinotti C¹, Valentino MC¹, Di Matteo S¹, Bruno GM¹

¹ Centro di Ricerca S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche S.r.l., Milano

² Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Pavia

INTRODUZIONE

L'avvento delle innovazioni in campo sanitario, unitamente alla riduzione dei tassi di natalità nei Paesi ad economie avanzate, ha determinato l'innalzamento dell'aspettativa di vita per la popolazione generale accompagnato da una crescente diffusione delle patologie croniche, generando una sproporzione fra l'allungamento dell'aspettativa di vita e durata dell'aspettativa di "vita in salute". Fra le condizioni di cronicità si collocano in primis le malattie cardiovascolari (CV) il cui *burden of disease* è rilevante, rappresentando la principale causa di morte a livello mondiale.¹

Attualmente sono stimati 18 milioni di decessi/anno, valore che raggiungerà i 23,6 milioni di morti entro il 2030 secondo previsioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. Al trattamento e gestione delle patologie e complicanze cardiovascolari si associano ingenti costi a carico dei Sistemi Sanitari e della società in generale.^{2,3} Nell'ambito di queste patologie sono fondamentali gli interventi di prevenzione primaria e secondaria e dal punto di vista farmacologico l'attenzione si concentra sulle terapie antipertensive, ipolipemizzanti e anticoagulanti/antiaggreganti. Focalizzando l'attenzione sul trattamento dell'ipertensione e delle dislipidemie, principali fattori di rischio in ambito cardiovascolare, è preoccupante il dato di aderenza subottimale ai trattamenti che emerge dalla pratica clinica anche in popolazioni ad alto rischio, determinante un peggioramento dei profili di efficacia e sicurezza dei trattamenti e l'incremento dei costi sanitari.^{4,5,6,7,8}

Intervenire efficacemente sulla scarsa aderenza è di fondamentale importanza per ridurre morbilità e mortalità cardiovascolare, migliorare i profili di appropriatezza d'uso dei medicinali, promuovendo la salute del paziente e la sostenibilità dei Sistemi Sanitari.⁹ Le determinanti del processo di sospensione o scorretta assunzione della terapia farmacologica sono multifattoriali, motivo per cui l'applicazione delle strategie volte a migliorare l'aderenza prevede il coinvolgimento di più figure e deve essere focalizzata su più fronti: paziente, medico e sistema sanitario.¹⁰ Diverse misure sono state proposte e implementate per migliorare l'aderenza, fra queste ha assunto rilievo sempre maggiore la necessità di semplificare lo schema terapeutico, alla luce della ormai dimostrata correlazione inversa fra aumento del numero di farmaci e somministrazioni giornaliere e diminuzione del grado di aderenza.^{11,12} In questa ottica l'adozione di combinazioni di due o più farmaci somministrati in una singola compressa, così detta *single pill combination* (SPC), potrebbe offrire più vantaggi. La combinazione in mono-somministrazione è in grado di consentire il miglioramento di efficacia della terapia farmacologica, riducendo il rischio di complicanze cardiovascolari e di eventi avversi correlati al trattamento, e di diminuire il carico di farmaci, migliorando l'aderenza del paziente alla terapia, oltre che ridurre i costi sanitari.^{13,14} Inoltre, le combinazioni in *single pill* comprendono dosi standard o inferiori di ciascun farmaco rispetto a quelle necessarie per raggiungere gli obiet-

tivi con la monoterapia, consentendo il raggiungimento di un migliore profilo di tollerabilità. La disponibilità attuale anche di più dosaggi per i singoli componenti rende flessibile e personalizzabile il trattamento.¹⁵ Sulla base delle premesse fatte, questa analisi si propone di fornire un focus sull'impatto delle patologie cardiovascolari e dell'aderenza alle terapie in tale ambito, in quanto aspetti fondamentali per comprendere il ruolo delle combinazioni di farmaci in *single pill*. È stata quindi condotta una revisione di letteratura volta a definire le evidenze a supporto degli effetti positivi delle *single pill combination* contenenti un farmaco antipertensivo e uno ipolipemizzante sui profili di aderenza ai trattamenti da parte dei pazienti e le implicazioni economiche della scelta di questi trattamenti combinati. Infine, a corredo della revisione, è stata sviluppata un'analisi sul profilo di utilizzazione dei farmaci per il trattamento di ipertensione e dislipidemia sulla base di dati osservazionali tratti dall'Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali in Italia (OsMed). Questa analisi è stata condotta con l'obiettivo di definire i trend di consumo delle principali categorie e sostanze adottate in trattamento considerando il periodo 2012-2017 e di focalizzare l'attenzione sull'importanza dell'appropriatezza d'uso ed aderenza ai trattamenti.

IMPATTO DELLE MALATTIE CARDIOVASCOLARI

Le malattie cardiovascolari 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. Secondo i dati ISTAT, infatti, la mortalità per cause cardiovascolari rappresenta il principale determinante dell'aspettativa di vita nella popolazione generale. Nel 2016 si sono verificati nel nostro Paese complessivamente 220 552 decessi per malattie del sistema circolatorio, di questi 66 400 decessi sono stati attribuiti a malattie ischemiche del cuore, nello specifico, 22662 dovuti a infarto acuto del miocardio e 43738 a sindromi coronariche acute; 56710 morti sono state conseguenti a malattie cerebrovascolari, le restanti

sono state correlate ad altre malattie del cuore (50835) o del sistema circolatorio in generale (46607).¹⁶ Le malattie CV sono, d'altro canto, la causa più frequente di ospedalizzazione in Italia. Nel 2017 sono stati registrati circa più di un 1 milione (16,7% del totale) di dimissioni ospedaliere da ricovero ordinario con come diagnosi principale malattie del sistema circolatorio.¹⁷

I dati di mortalità e morbilità associati a queste patologie sono un chiaro indice del loro impatto, in quanto patologie croniche determinanti cospicui costi sanitari (diretti e indiretti). Complessivamente si stima che il costo delle 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*.³

Per quanto riguarda 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 €, a cui si sommano circa 5 miliardi di € per costi indiretti calcolati principalmente come perdita di produttività.¹⁸ 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.¹

Secondo quanto emerge dal rapporto MEV 2019, recentemente reso disponibile online,¹⁹ degli oltre 614.000 decessi registrati nel corso del 2016, quasi 153.000 si riferiscono a soggetti deceduti prima dei 75 anni di età: di questi ultimi, circa 101.000 morti sono classificabili come evitabili. Sono circa 13.000 i casi di morte per malattie ischemiche del cuore, oltre quelli già menzionati, ulteriori 10.000 decessi relativi al sistema circolatorio (dei quali 6.500 per malattie cerebrovascolari) sono classificati come evitabili perché trattabili. Delle morti per patologie del sistema circolatorio avvenute prima dei 75 anni, il rapporto indica il 75% come evitabile, dove per evitabile si intende prevenibile o trattabile attraverso cure sanitarie più adeguate o interventi di sanità pubblica nel senso più ampio.

ADERENZA TERAPEUTICA: DEFINIZIONE E RUOLO IN AMBITO CARDIOVASCOLARE

Un aspetto fondamentale per potenziare l'efficacia del trattamento delle malattie cardiovascolari è rintracciabile nell'aumento di aderenza alle terapie agenti in prevenzione primaria e secondaria sui principali fattori di rischio: ipertensione e dislipidemia, spesso coesistenti e determinati, in questo caso, un accresciuto rischio per cardiopatia ischemica e sindrome coronarica acuta. L'aderenza del paziente al trattamento farmacologico gioca infatti un ruolo di rilievo per il successo dell'intervento terapeutico, soprattutto nelle condizioni croniche e in particolare nelle malattie cardiovascolari; un basso profilo di aderenza non è in grado di garantire i benefici attesi dalla terapia e può causare conseguenze negative in termini di perdita di salute ed aumento della morbilità e della mortalità.^{20,21} La scarsa aderenza alle prescrizioni del medico 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.^{9,22} L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha stimato che la scarsa aderenza comporterebbe in Europa circa 194.500 morti/anno con un costo annuo intorno ai 125 miliardi di euro, e 300 miliardi di dollari/anno negli USA.^{23,24,10}

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità l'aderenza terapeutica è definibile come «il grado di effettiva coincidenza tra il comportamento individuale del paziente e le prescrizioni terapeutiche ricevute dal personale sanitario curante», ovvero il conformarsi del paziente alle indicazioni del medico in merito a durata, dose e frequenza di assunzione del farmaco per l'intero ciclo di terapia.^{25,26}

In ambito cardiovascolare, nonostante la disponibilità di nuove terapie e dispositivi, la mancata aderenza del paziente costituisce uno dei principali fattori inficianti l'efficacia dei trattamenti. La scarsa aderenza dei pazienti

affetti da patologie cardiovascolari è divenuto negli anni un problema crescente sia per impatto epidemiologico che per le implicazioni cliniche.²⁷ Il numero di pazienti che disattendono la terapia è destinato a crescere per l'innalzamento dell'età dei cardiopatici e per la crescente complessità degli schemi farmacologici prescritti. Dati recenti riportano per l'Europa un'aderenza al trattamento subottimale per le patologie cardiovascolari del 57%.⁵ I determinanti della non aderenza sono multifattoriali e riconducibili a fattori individuali, legati al paziente (attitudini, abitudini, convinzioni, timori circa i farmaci ed effetti avversi, scarsa conoscenza della propria patologia, presenza di comorbilità multiple, contesto socio-economico e quadro psicologico/cognitivo); fattori legati al prescrittore (competenza, conoscenza, attitudini, convinzioni, contesto professionale, capacità comunicative, difficoltà logistiche nell'instaurare un opportuno rapporto medico-paziente); e fattori inerenti il sistema sanitario di riferimento (accessibilità ed equità delle cure).²⁵ Nel suo complesso quindi la mancata aderenza corrisponde a un fenomeno complesso e rappresenta un'area centrale di intersezione determinata da alterazioni del comportamento del paziente, del comportamento del clinico e del rapporto medico-paziente e in alcuni casi del sistema farmaceutico.²⁸

Focalizzando l'attenzione sulle malattie cardiovascolari, è di rilievo l'aderenza alla terapia farmacologica con farmaci antipertensivi, anticoagulanti/antiaggreganti e statine, trattandosi degli interventi principali per la prevenzione primaria e secondaria, in quanto responsabili di almeno il 50% di riduzione in termini di mortalità per cardiopatia ischemica. È quindi particolarmente importante favorire e promuovere l'aderenza alle terapie croniche, soprattutto nella popolazione al di sopra dei 65 anni di età, essendo spesso soggetti poli-patologici, che richiedono l'assunzione di più farmaci contemporaneamente e che presentano, pertanto, un maggior rischio di eventi acuti.

La mancata aderenza si è rivelata particolarmente elevata nei pazienti affetti da cardiopatia ischemica, dove nonostante la fase più critica risulta quella successiva

alle dimissioni ospedaliere, l'aderenza continua poi a ridursi progressivamente negli anni a seguire. Dati di letteratura testimoniano come 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.²⁹ In uno studio di Newby et al. 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.³⁰ 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.³¹ D'altro canto è assodata la correlazione fra mancata aderenza ai trattamenti per la gestione delle patologie cardiovascolari e 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.³² Per quanto concerne le statine l'interruzione di assunzione durante l'anno successivo all'ospedalizzazione comporta un aumento della mortalità variabile fra il 12% e il 25%.³³ In prevenzione secondaria dopo sindrome coronarica acuta la terapia con statine ad alto dosaggio risulta più efficace sulla riduzione di eventi cardiovascolari rispetto ai trattamenti a dosaggi ridotti.^{34,35} Il passaggio da dosaggi alti a moderati nei 12 mesi dopo SCA è stata correlata a una maggiore incidenza di eventi avversi.³⁶ L'aumentata complessità e talvolta scarsa maneggevolezza dei trattamenti vengono inoltre a collidere con i tempi di ospedalizzazione sempre più ridotti, non consentendo il pieno raggiungimento della consapevolezza della patologia da parte del paziente e

istruzione adeguata da parte del medico, elementi che possono causare una perdita di aderenza ai trattamenti. I bassi profili di aderenza alle terapie cardiovascolari rappresentano un problema crescente e di entità rilevante che non è correlato solo al comportamento del paziente, ma coinvolge anche figure mediche e il Sistema Sanitario.

Il coinvolgimento di tutti gli operatori sanitari e la responsabilizzazione e corretta informazione dei pazienti costituiscono elementi importanti per promuovere a più livelli l'aderenza ai trattamenti, che rappresenta a sua volta uno strumento fondamentale per ottimizzare l'efficacia e la sicurezza della terapia farmacologica, oltre che per contribuire ad un uso più appropriato delle risorse. Evidenze a supporto di tali considerazioni sono fornite da una metanalisi Cochrane che ha fornito una panoramica aggiornata di revisioni sistematiche (75) volte ad analizzare gli effetti degli interventi attuati nella pratica clinica per migliorare l'efficacia e la sicurezza delle terapie farmacologiche.³⁷ Le revisioni hanno considerato sia malattie acute che croniche in popolazioni e contesti differenti e valutato una vasta gamma di strategie per migliorare l'uso dei farmaci, incluso il sostegno per il cambiamento dei comportamenti, la riduzione dei rischi e l'acquisizione di competenze. L'aderenza ai farmaci è stata l'*outcome* più frequente. Sono molteplici gli studi che hanno valutato l'impatto di differenti strategie volte a migliorare l'aderenza alle terapie. Fra queste rientrano i programmi di auto-monitoraggio e auto-gestione dei medicinali, una maggiore spiegazione in merito all'utilità dei farmaci e ai danni dalla loro scorretta assunzione, il coinvolgimento diretto dei farmacisti nella gestione dei farmaci ed è sempre più enfatizzata l'importanza di adottare uno schema terapeutico quanto più possibile semplificato. A tal proposito è dimostrata una diretta correlazione fra riduzione della frequenza e del numero complessivo di medicinali assunti nell'arco della giornata e l'incremento di aderenza alla terapia.^{11,38}

RUOLO DELLE *SINGLE PILL COMBINATION* IN AMBITO CARDIOVASCOLARE. IMPATTO DELLE COMBINAZIONI DI PIÙ FARMACI IN MONO-SOMMINISTRAZIONE SU ADERENZA AI TRATTAMENTI E COSTI: UNA REVISIONE DI LETTERATURA

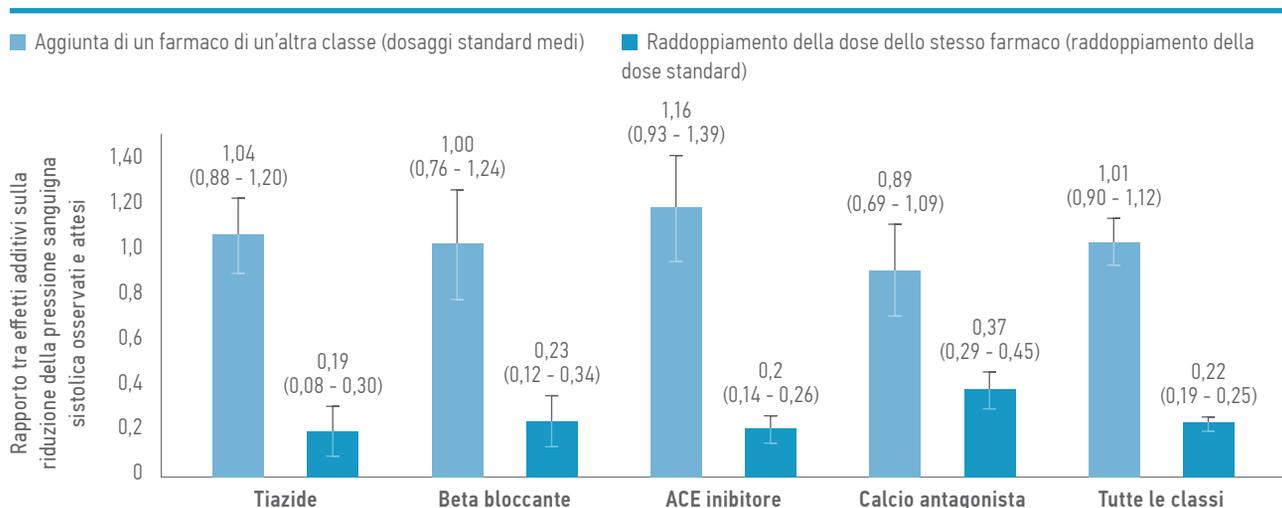
La scarsa aderenza alle terapie costituisce una delle cause principali dei risultati subottimali in termini di controllo delle patologie cardiovascolari e prevenzione delle complicanze, giocando un impatto importante sulla prognosi del paziente. I dati di aderenza alle terapie antiipertensive e ipolipemizzanti riportano percentuali che non superano il 50% o poco superiori, inficianti efficacia delle cure e 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.³⁹ Nel tentativo di ridurre il gap fra scarsi valori di aderenza ai trattamenti nella pratica clinica e valori ideali, si ritiene fondamentale intraprendere strategie in grado di agire sulla multifattorialità delle cause determinanti la scarsa aderenza per migliorarne il profilo. L'attuale disponibilità di terapie costituite dalla combinazione di più prin-

cipi attivi in un'unica compressa (*single pill combination*, SPC) è considerato uno strumento di rilievo su cui fare leva.^{40,41,42,43} Le combinazioni di più farmaci disponibili in commercio sono ormai molteplici e impiegate in varie patologie croniche, fra cui HIV, diabete e patologie cardiovascolari in cui l'ottimizzazione dei profili di efficacia, sicurezza e aderenza relative alla terapia è di fondamentale importanza per una buona gestione delle condizioni patologiche e dei costi di assistenza sanitaria. Regimi terapeutici semplificati, offerti da queste combinazioni, possono essere particolarmente utili in pazienti per cui sono previsti schemi di terapia complessi per eventuale presenza di patologie concomitanti, soggetti quindi più tendenti a presentare bassi profili di aderenza o identificati già come potenzialmente predisposti di scarsa aderenza.⁴⁴ Maggiore è il numero di farmaci e minore è il grado di aderenza ai trattamenti.³⁸ Circa il 70-80% dei pazienti affetti da ipertensione arteriosa necessita di una terapia di associazione basata su almeno due classi di farmaci per poter perseguire gli obiettivi pressori raccomandati.⁴⁵ Secondo i risultati di più metanalisi la terapia in combinazione possiede un'efficacia antiipertensiva significativamente maggiore del raddoppio della dose della monoterapia, **Figura 1**.^{46,47}

L'impiego di combinazioni precostituite in singola com-

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.2008.09.038.⁴⁶

pressa consente di fornire, oltre ad una maggiore efficacia, un miglior profilo di aderenza grazie alla semplificazione dei regimi terapeutici,⁴⁸ lo stesso vale per combinazioni di principi attivi appartenenti a diverse categorie, come nel caso della combinazione di farmaci antiipertensivi e ipolipemizzanti, attivi però entrambi sul controllo e prevenzione delle patologie cardiovascolari,^{42,49} come dimostrato dallo studio UMPIRE, in cui la combinazione fissa di un antiipertensivo e una statina ha consentito 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, **Figura 2**.⁵⁰

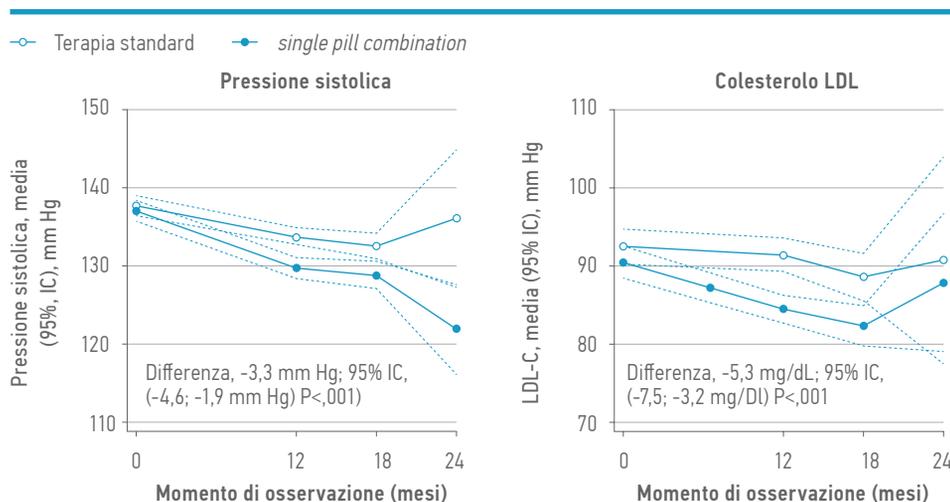
Il ricorso a terapie in grado di ottimizzare l'aderenza può comportare anche una riduzione dei costi associati all'assistenza, in virtù della maggiore efficacia e sicurezza del trattamento e alla conseguente riduzione di eventi cardiovascolari e complicanze. Sulla base di queste premesse, è stata condotta una revisione della letteratura scientifica, al fine di raccogliere e sintetizzare le principali evidenze a supporto dei molteplici vantaggi ascrivibili all'impiego delle combinazioni precostituite di più farmaci agenti sul sistema cardiovascolare, uniti in un'unica somministrazione. In ambito cardiovascolare, al fine di ridurre il rischio di eventi, è prioritario agire sulla prevenzione e controllo dei principali fattori

di rischio quali ipertensione e dislipidemia.⁵¹ Tuttavia, come già evidenziato, l'aderenza alle terapie antiipertensive e ipolipemizzanti non raggiunge valori ottimali nella pratica clinica, motivo per cui l'obiettivo della presente revisione è stato evidenziare l'effettivo impatto di combinazioni precostituite, includenti almeno un farmaco antiipertensivo e uno ipolipemizzante, sul miglioramento dell'aderenza alla terapia e le implicazioni economiche associate a questo schema terapeutico.

MATERIALI E METODI

Le decisioni in campo sanitario, dalla scelta fra diversi trattamenti, all'allocazione delle risorse devono poggiare su solide basi, secondo quello che è il concetto della medicina basata sull'evidenza. È stata quindi condotta una revisione della letteratura scientifica disponibile, attraverso la consultazione e l'interrogazione delle banche dati informatiche *PubMed*, *Chochrane library* e ricerca libera nel motore *Google Scholar*. L'interrogazione delle banche dati è stata effettuata mediante inserimento di chiavi di ricerca. Al fine di attuare un'efficace interrogazione delle banche dati e ottenere un ottimale reperimento delle citazioni pertinenti i temi in esame, è stato sviluppato un quesito clinico seguendo la metodologia PICOS (*patient, intervention, comparison, outcome, study design*).⁵² Sono stati considerati per la

FIGURA 2
Effetti della combinazione fissa su valori di pressione sistolica e di colesterolo-LDL rispetto alle somministrazioni estemporanee dei principi attivi



Fonte: 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):918-29.⁵⁰

per la ricerca solo studi clinici ed economici condotti su pazienti adulti affetti da ipertensione e dislipidemia, a rischio quindi di eventi cardiovascolari. Dal momento che la pratica clinica si discosta notevolmente dalle condizioni ideali riportate nei trial, fra gli studi clinici sono stati inclusi nella revisione solo quelli osservazionali, mentre gli RTC comparsi in ricerca sono stati usati come background. L'intervento considerato è stata l'assunzione di terapia a combinazione preconstituita in singola compressa includente almeno un farmaco ipolipemizzante (inibitori dell'enzima idrossimetilglutaril-CoA reductasi, statine) e un antiipertensivo. Sono stati inclusi gli studi in cui il confronto era con placebo o trattamento standard con combinazioni multiple estemporanee. I principali *outcome* sono stati l'impatto sull'aderenza ottenibile con le *single pill combination*, per gli studi clinici, e gli effetti economici del trattamento o della scarsa aderenza alle terapie in combinazione di antiipertensivi e ipolipemizzanti, per gli studi farmaco-economici. Le chiavi di ricerca adottate per soddisfare il quesito, variamente combinate fra loro, sono state: *cardiovascular diseases, antihypertensive drugs, lipid-lowering drugs, single pill combination, adherence, burden of non-adherence, cost analysis, cost, HTA*. Nella ricerca tramite banca dati non sono stati posti filtri né posti limiti temporali (ultimo accesso 03/2019). Sono

stati identificati e sottoposti a screening solo i testi in lingua inglese e i full test. Alcuni testi sono stati ricercati nelle banche dati in seguito alla consultazione della bibliografia di studi già individuati o, tramite ricerca manuale, fra le letture proposte dalle riviste come simili a quelli trovati. Dopo l'individuazione e screening sono stati rimossi i duplicati e valutata l'eleggibilità dei restanti per procedere all'inclusione.

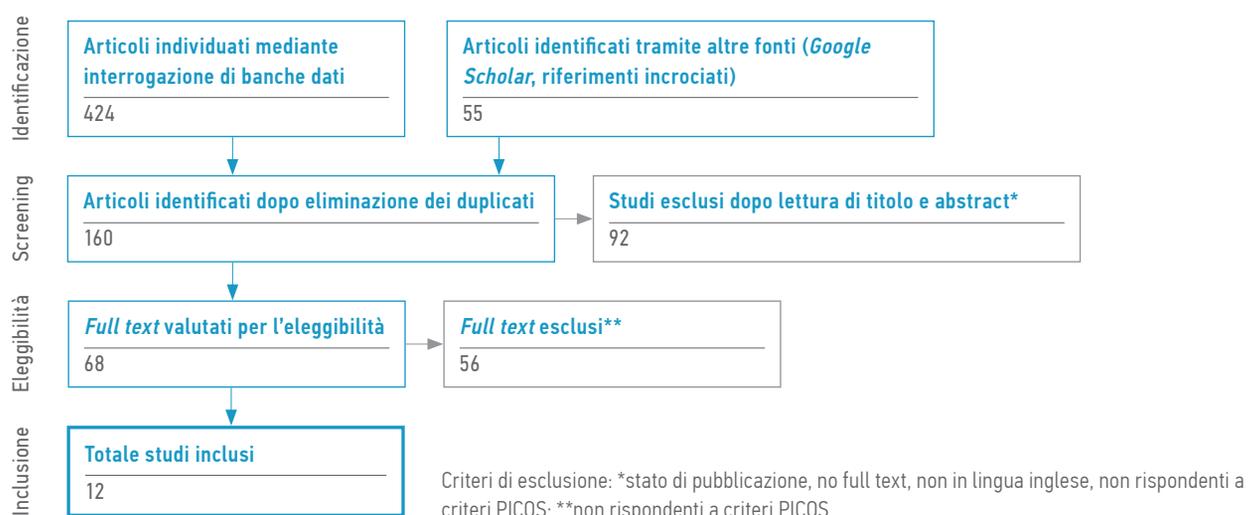
RISULTATI

La revisione della letteratura ha avuto come esito l'inclusione di 12 studi rispondenti al quesito di ricerca. Nella fase iniziale di individuazione degli studi sono stati ricavati 479 risultati. I riferimenti bibliografici individuati sono stati poi sottoposti a una prima analisi tramite lettura dei titoli e degli abstract. Sono stati eliminati i duplicati e gli articoli non ritenibili eleggibili all'inclusione. In seguito al processo di screening *68 full text* sono stati valutati e 12 infine inclusi. In **Figura 3** è riportato il diagramma di flusso del processo di selezione degli studi.

Gli articoli inclusi comprendono 6 studi clinici osservazionali e 6 studi farmaco-economici. Nei primi sono stati valutati gli *outcomes* clinici della terapia in combinazione preconstituita, somministrata in *single pill combination* (SPC), di un farmaco antiipertensivo e di uno ipolipe-

FIGURA 3

Diagramma di flusso del processo di selezione degli studi inclusi: identificazione, screening, valutazione dell'eleggibilità e inclusione



mizzante (statina), da questi studi sono stati ricavati dati riguardanti gli effetti della terapia sul profilo di aderenza.^{53,54,55,56,57,58}

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 combinazione contenenti almeno un farmaco antiipertensivo (calcioantagonista) e uno ipolipemizzante (statina ad alta potenza).^{59,60,61,62,63,64} I contenuti di interesse dei singoli studi considerati nella revisione sono riportati nelle tabelle di sintesi dei risultati, **Tabella 1 e 2**.

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. Tutti gli studi clinici, 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 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, nel caso della persistenza. Il valore soglia adottato in tutti gli studi per la definizione di aderenza alla terapia è stato PCD>80%. È interessante la correlazione fra aderenza e rischio di evento cardiovascolare analizzata nello studio di Chapman et al 2010, con cui viene mostrato un ridotto rischio, in generale, 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 e persistenza che restano superiori per SPC dopo aggiustamento statistico e a follow up di 12 mesi. Gli altri studi risultano in linea con questi risultati e gli studi di Hossein et al e Staffer et al considerano anche l'impatto della terapia precedente all'assunzione con SPC sul grado di aderenza, elemento importante

per la scelta della somministrazione. L'effetto positivo dell'aderenza alla terapia sulla riduzione di eventi CV evidenziato da Chapman è considerato di più studi in letteratura così come le ripercussioni sul versante economico determinate dalla riduzione dei costi per la gestione degli eventi, offrendo così la possibilità di analizzare in modo più completo il value for money delle terapie che consentono un miglioramento del grado di aderenza. È quanto fatto negli studi farmacoeconomici inclusi (**Tabella 2**), in cui viene sottolineata la costo-efficacia dei trattamenti a combinazione preconstituita in *single pill* rispetto alle estemporanee. Gli studi farmacoeconomici sono stati sviluppati a partire da informazioni ricavate da studi clinici in letteratura e dati di tipo amministrativo, registri, dati di costo riferiti al contesto analizzato (costo dei farmaci e dell'assistenza variabili da stato a stato). Nello specifico due degli studi inclusi Laba et al e Singh et al fanno riferimento a importanti trial condotti su combinazioni di più farmaci in *single pill*, Kanyini GAP 2014, UMPIRE 2013.^{65,50} Questi due studi sono RCTs inclusi anche in una revisione sistematica Cochrane valutante l'impatto delle combinazioni di più farmaci somministrati in singola compressa nella prevenzione delle patologie arteriosclerotiche.⁶⁶ Fra i 13 studi inclusi nella revisione Cochrane, quattro hanno riportato informazioni in merito all'aderenza in 3835 partecipanti (UMPIRE 2013, Kanyini GAP 2014, FOCUS 2014, IMPACT 2014) tutti trial di prevenzione secondaria e consideranti combinazioni di 3 o più farmaci.^{50,65,67,68}

Nei quattro studi l'aderenza è risultata complessivamente maggiore nei gruppo di intervento rispetto ai gruppi di controllo (74% contro 53%, RR 1,44, IC 95% 1,26-1,65, I2 = 80%, moderato). Fra gli studi clinici inclusi nella nostra analisi non sono stati considerati questi, né altri trial RCTs di interesse,^{69,70,71} in quanto i risultati riportati nei trials, sebbene abbiano un grado di evidenza maggiore, hanno tendenza a presentare condizioni ideali rispetto a quelle realmente caratterizzanti la pratica clinica per quanto concerne l'aderenza alle terapie. Gli studi economici inclusi, tuttavia, hanno fatto riferimento a questo tipo di studi per l'inserimento degli input di efficacia. In tutti gli studi farmacoeconomici inclusi, a pre-

scindere dal disegno di studio e popolazione, riguardanti combinazioni di due o più farmaci in *single pill combination* includenti almeno un farmaco antiipertensivo e uno ipolipemizzante (statine), è stato riportato il maggiore vantaggio economico della SPC rispetto al confronto. Tale vantaggio economico è stato espresso come riduzione dei costi per il trattamento o come rapporto incrementale fra i differenziali di efficacia e costo (ICER).

Il rapporto incrementale di costo-efficacia (ICER) rappresenta oggi lo strumento maggiormente impiegato nella valutazione economica delle terapie farmacologiche, consentendo di comprendere in modo razionale, confrontando costi ed efficacia, l'ammontare di risorse necessario per ottenere un determinato livello di salute. Quando è necessario valutare il valore di una nuova opzione terapeutica, l'ICER 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 (ΔC) rapportata per la differenza di efficacia (ΔE) tra due alternative.⁷² Per definire un trattamento economicamente vantaggioso, l'ICER deve essere collocato al di sotto di un determinato valore soglia variabile fra i diversi Stati e rappresentante la disponibilità a pagare (willingness to pay).⁷³ Per l'Italia tale valore si colloca nel range €25,000–40,000.⁷⁴

L'analisi di Bacerra et al segnala un risultato interessante stimando che per ogni aumento del 10% dell'aderenza, è possibile prevenire ulteriori eventi CV fatali e non fatali del 6,7%.⁶² Dato di rilievo in considerazione degli *outcome* positivi in merito al miglioramento dell'aderenza evidenziato per le *single pill combination* e gli ingenti costi associati alla gestione degli eventi CV.

Nel complesso la revisione di letteratura sviluppata, sebbene presenti i limiti tipici relativi alla scelta del disegno di studio osservazionale per gli studi clinici e consideri disegni di studio e popolazioni differenti per quanto concerne gli studi economici, offre informazioni utili a definire il beneficio di impiego delle *single pill combination* in termini di miglioramento del profilo di aderenza alla terapia con antiipertensivo e ipolipemizzante, con effetti positivi sulla riduzione del rischio di

eventi CV e con benefici anche sul fronte economico. Dato l'impatto positivo di questa strategia terapeutica sul miglioramento del profilo di aderenza, risulta importante considerarne l'adozione in pratica clinica e approfondire lo studio degli effetti nel breve e lungo termine, sia sul fronte clinico che economico delle *single pill combination* contenenti differenti farmaci antiipertensivi e ipolipemizzanti, con l'obiettivo di raccogliere un corpo di evidenze rilevante.

ANALISI DEI DATI OSSERVAZIONALI OSMED IN AMBITO CARDIOVASCOLARE: TREND DI CONSUMO E PROFILI DI UTILIZZAZIONE

Alla luce dei dati riportati e delle evidenze emerse, proponiamo di seguito un'analisi basata su dati OsMed, finalizzata a descrivere i dati di spesa e consumo relativi ai trattamenti delle patologie dell'apparato cardiovascolare. L'arco temporale considerato è stato quello 2011–2017 e le voci estrapolate sono state: spesa farmaceutica nazionale complessiva per la classe di farmaci attivi sull'apparato cardiovascolare, DDD/1000 abitanti, spesa pro-capite, prima categoria terapeutica per spesa e consumo all'interno della classe, **Tabella 3**.^{75,76,77,78,79,80} Nello specifico, l'analisi è stata poi focalizzata sulle classi terapeutiche agenti sul trattamento di fondamentali fattori di rischio cardiovascolare: ipertensione e ipercolesterolemia. A partire dalla raccolta di dati forniti dai Rapporti annuali OsMed è stato ricostruito il trend di spesa di consumo per le principali categorie e sostanze incluse nelle classi dei farmaci antiipertensivi e ipocolesterolemizzanti, **Tabella 4 e 5**.

In **Tabella 3** notiamo il trend di spesa farmaceutica complessiva per i farmaci dell'apparato cardiovascolare e degli indicatori di consumo e spesa. La voce di spesa complessiva relativa a questa categoria si conferma al primo posto a livello nazionale fino sino al 2015, anno in cui passa al terzo posto, mentre la categoria resta al primo posto in termini di consumi. Nel 2016, la categoria terapeutica dei farmaci dell'apparato cardiovasco-

TABELLA 1

Caratteristiche degli studi e risultati in termini di effetto delle SPC sull'aderenza terapeutica

Studio	Disegno	Pazienti
Patel et al 2008, USA	Studio osservazionale retrospettico su base di dati amministrativi americani (MedImpact Healthcare systems) Misura aderenza: PDC PDC valore medio % PDC \geq 80% outcome secondario: persistenza (tempo al primo gap di 30 gg in terapia) Follow up: 6 mesi Subanalisi follow-up 1 anno	N= 4703 (48,4% M; età media 63) • SPCAA (n= 795) • Aml + atorva (n= 735) • Aml + altra statina (n= 1163) • Altro Ca. ant. + atorva (n= 652) • Altro Ca. ant. + altra statina (n= 1358) N= 3561
Chapman et al 2009, USA	Studio osservazionale retrospettico su base di dati amministrativi americani (PharMetrics Patient-Centric database) Misura aderenza: PDC outcome secondario: persistenza (tempo al primo gap di 30 gg in terapia) Follow up: 6 mesi	N= 4556 (54% M; 53,9) • switch a SPCAA (n= 1139) • statina add-on (n= 3417)
Chapman et al 2010, USA	Studio osservazionale retrospettico su base di dati amministrativi americani (IMS LifeLink Managed Care) Misura aderenza: PDC Tasso di eventi CV in relazione con PDC, al follow-up di 6 mesi Follow up: 6 -18 mesi	N= 19447 (52,6% M; Età media 53,5-54,8) • SPCAA (n= 1537) • Ca. ant. + statina (n= 17910)
Hussein et al 2010, USA	Studio osservazionale retrospettico su base di dati amministrativi americani (PharMetrics Patient-Centric database) Misura aderenza: PDC Follow up: 6 mesi Subanalisi follow-up 1 anno	N= 35430 (45,4%-65,6% M; Età media 50,5-56,9) divisione in 4 coorti a seconda della precedente terapia con antiipertensivo/ipolipemizzante: • Naïve/naïve (n= 3593) • Trattato/naïve (n= 2162) • Naïve/trattato (n= 4478) • Trattato/trattato (25197) Passati poi in terapia con SPCAA, amlo+atorv o altri Ca. ant.+ statina N= 25463
Zeng et al 2016, Cina	Studio osservazionale caso-controllo su pazienti ambulatoriali Compliance: outcome secondario misurata in termini di compresse non assunte al follow up x Follow up: 2 mesi	N= 200 pazienti totali divisi in due gruppi: • Gruppo I: somministrazione single pill di amlodipina/atorvastatina ogni sera alle 10. N= 100 (52 M; 48 F) • Gruppo II: somministrazione amlodipina + atorvastatina ogni mattina alle 7. N=100 pazienti (51 M; 49 F)
Schaffer et al 2017, Australia	Studio osservazionale su base di nazionali sul consumo di farmaci in lista per fornitura secondo Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) Misura aderenza: PDC Follow up: 2 anni	N=9430 (53% F, età media 71 anni), di cui:n=3996 soggetti iniziano SPCAA (con o senza precedente somministrazione di statine) n=5434 soggetti in trattamento con combinazione libera (con o senza precedente somministrazione di statine)

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

Principali risultati al follow up

- PDC maggiore nella coorte SPCAA (81% p<0,0001) vs altre coorti (2:72%; 3:67%; 4:71%; 5:64%) a 6 mesi;
- OR per raggiungere PDC ≥80% SPCAA vs coorte 2: 1,95 p<0,0001; coorte 3: 3,10 P<0,0001; coorte 4: 2,06 p<0,0001; coorte 5: 2,85 p <0,0001
- Persistenza in terapia del 71% dei pazienti in SPCAA vs altre coorti (2:61%; 3: 59%; 4:55%; 5: 50%)
- PDC maggiore nella coorte SPCAA 63,9% vs altre coorti con percentuali nel range 33,1%-42,6%
- OR per raggiungere PDC ≥80% SPCAA vs coorte 2: 2,71 p<0,0001; 3: 3,50 p<0,0001; 4: 2,41p<0,0001; 5: 3,34 p <0,0001

I pazienti passati a SPCAA hanno mostrato una maggiore aderenza alla terapia al follow up (50,8% vs 44,3%). I risultati dell'analisi statistica hanno indicato una probabilità di raggiungere l'aderenza alla terapia 1,64 maggiore per la coorte in SPCAA. La persistenza alla terapia è risultata maggiore nella coorte in switch a SPCAA A vs statine add-on (gg media 127,6 giorni vs 116,9, p<0.001).

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).

I pazienti in terapia con SPCAA hanno mostrato una maggiore aderenza rispetto ai confronti, il grado di aderenza è risultato influenzato dalla terapia precedente. I pazienti trattati con SPCAA provenienti dalla coorti 2 e 3 hanno mostrato una probabilità significativamente maggiore di essere aderenti al trattamento rispetto a quelli trattati con amplo+atorva (OR 1,7- 2,20; p < 0,0001) e 2,8 volte maggiore rispetto ad altri Ca. ant.+statina a 6 mesi. Il trend è stato confermato anche nella subanalisi a 12 mesi e in analisi sensibilità.

La compliance al trattamento è risultata molto maggiore nel gruppo SPCAA rispetto ai pazienti che assumevano i 2 farmaci separatamente dove il numero di compresse non assunte è stato maggiore (non assunte una volta gruppo 1vs2: 29 vs 7; due volte: 16 vs 5; tre volte: 10 vs 3; più di 3 volte: 7 vs 1).

Sono stati identificati 4 pattern di aderenza alle statine: aderenza quasi perfetta (n=5383), buona aderenza (n=1893), aderenza declinante (n=1247) e non aderenza precoce (n=907). Rispetto alla combinazione libera, i pazienti che hanno iniziato la combinazione in sigle pill hanno dimostrato di avere un'aderenza quasi perfetta se erano stati precedentemente aderenti alle statine indipendentemente dalla dose di amlodipina (amlodipina 5mg: OR=1,61; IC 95% 1,38-1,87; amlodipina 10 mg: OR=2,39; IC 95% 1,63-3,51) o se erano precedentemente non aderenti alle statine e hanno iniziato in seguito il trattamento con amlodipina alla dose di 5 mg (OR=1,87, IC 95% 1,50-2,32). Individui naïve alle statine che iniziano la terapia con la single pill combination con 10 mg di amlodipina si sono dimostrati meno inclini all'aderenza quasi perfetta (OR=0,60, IC 95% 0,41-0,88).

lare occupa il primo posto nell'ambito dell'assistenza farmaceutica convenzionata e per consumi e nel 2017 corrisponde alla seconda categoria per spesa pubblica. Andando ad osservare più nel dettaglio l'andamento di spesa e consumo delle principali categorie e sostanze notiamo come nel 2017 gli inibitori della HMG-CoA reductasi (statine) non associate sono stabili al primo posto in termini di spesa (10,5 € pro capite), mentre i farmaci più utilizzati si confermano gli ACE-inibitori come monocomposti o in associazione, seguiti dagli inibitori dell'angiotensina II (sartani) come monocomposti o in associazione, dalle statine come monocomposti o in associazione, dai calcio-antagonisti diidropiridinici, e dai beta bloccanti selettivi, **Tabella 4 e 5**.

Nel 2017 fra inibitori della HMG-CoA reductasi la rosuvastatina conferma la prima posizione in termini di spesa pro capite. Occorre precisare che rosuvastatina, statina ad alta potenza usata per il trattamento dell'ipercolesterolemia, è stata coperta da brevetto fino 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.⁸¹ Nel 2017 si registra una riduzione di spesa, consumi 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%). Negli anni si osserva all'interno della classe degli antiipertensivi un progressivo incremento di consumo per le associazioni ACE inibitori e calcioantagonisti e olmesartan-idroclorotiazide, associazione di diuretici ad azione maggiore e diuretici risparmiatori di potassio oltre che per le associazioni di betabloccanti e diuretici, **Tabella 4**. Per quanto concerne gli ipolipemizzanti la classe delle statine rappresenta sempre quella a maggior consumo e spesa pro capite, con trend costante di crescita per consumi. Tale trend si è invertito al 30 Dicembre 2017 in occasio-

ne della scadenza del brevetto di rosuvastatina.⁸¹ Negli anni si osserva il crescente impiego di ezetimibe da sola o in associazione. Nel 2017 sono inoltre ammessi

alla rimborsabilità i nuovi ipolipemizzanti inibitori della PCSK, anticorpi monoclonali diretti contro la proteina PCSK9, **Tabella 5**.

TABELLA 2

Caratteristiche degli studi e risultati in termini di effetto economico

Studio	Disegno	Pazienti
Leiw et al 2009, Korea	Analisi di Costo Utilità Confronto SPCAA vs trattamento in corso. Modello di Markov, ciclo annuale con transizione fra 4 stati di salute: <ul style="list-style-type: none"> • vivo senza CVD • vivo con CVD • morto per CVD • morto non per CVD <i>Follow up: 40 anni</i> <i>Prospettiva: SNN coreano</i>	La popolazione di riferimento è stata tratta da Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2005. La coorte adottata ha considerato 244 pazienti di età ≥45 anni senza una storia di infarto miocardico o ictus
Laba et al 2009, Australia	Analisi di costo Confronto fra SPC (polypill) vs combinazione libera. Stima dei costi medi sanitari paziente annui <i>Follow up massimo: 36 mesi</i> <i>Prospettiva: SSN australiano</i>	La popolazione di riferimento è stata tratta dallo studio Kanyini GAP <ul style="list-style-type: none"> • N= 510 combinazione preconstituita • N= 499 trattamento standard Dati di consumo e spesa tratti da database amministrativi
Park et al 2015, Korea	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)
Becerra et al 2015, UK	Analisi di Costo Efficacia Confronto fra SPC (polypill) vs somministrazioni multiple. Modello di Markov <i>Prospettiva: SNN UK</i>	Pazienti con un'età media di 64,7 anni, la maggior parte dei quali uomini con una diagnosi recente o non recente di infarto miocardico e per i quali la terapia di prevenzione secondaria è indicata e ben tollerata. I dati input del modello sono stati inseriti sulla base della revisione della letteratura e dati nazionali di costo
Jowette et al 2017, UK	Analisi di Costo Efficacia Confronto fra SPC (polypill) vs standard o trattamento previsto da linee guida. Modello di Markov. 10 sottogruppi di analisi per età, genere, rischio CV <i>Follow up: 10 anni</i>	Pazienti di età pari o superiore a 40 anni a cui è stata prescritta una terapia con statine e/o antiipertensiva in assenza di malattie CV pregresse. I dati input del modello sono stati inseriti sulla base di uno studio retrospettivo su popolazione UK e dati nazionali di costo
Singh et al 2018, India	Analisi di Costo Efficacia Confronto fra SPC (polypill) vs standard. Efficacia misurata come % aumento di aderenza e riduzione media pressione arteriosa e LDL-c, Misura di costi diretti e consumo risorse <i>Follow up: 15 mesi</i>	La popolazione di riferimento è stata tratta dal trial RCT UMPIRE trial. Sono stati considerati 1000 pazienti suddivisi in due bracci: <ul style="list-style-type: none"> • n=501 pazienti nel braccio poli-pillola • n= 499 nel braccio standard of care

QALY: quality adjusted life years; LYG: life years gained.

Per l'anno 2017 l'Agenzia Italiana del Farmaco ha elaborato e reso disponibili per la prima volta i report regionali sul consumo dei farmaci, da cui è possibile estra-

polare i dati delle singole regioni, individuando i dati dei principi attivi a maggior consumo e spesa all'interno della categoria di farmaci per apparato cardiovascolare.⁸² La disponibilità dei dati regionali costituisce un utile supporto per le decisioni locali e uno strumento di benchmark tra le diverse Regioni in quanto in grado di fornire un supporto all'individuazione delle aree di maggiore criticità, di consentire un'allocazione più efficiente e più mirata delle risorse in ambito farmaceutico, migliorando l'uso dei farmaci nella popolazione.

Principali risultati

Dei 244 soggetti eleggibili per il trattamento, 126 (51,6%) e 13 (5,3%) erano rispettivamente in trattamento con antipertensivi e ipolipemizzanti. I pazienti in terapia con SPCAA hanno guadagnato rispetto alla terapia in corso 0,32 QALY e 0,24 LYG. L'uso di amlodipina e atorvastatina single pill da parte di tutti i soggetti risulterebbe associato a un ICER pari a 7.773.063 won coreani (KRW) per QALY e pari a 10.378.230 KRW per LY guadagnato (1300 KRW≈1US\$). L'analisi statistica ha confermato la robustezza del dato.

L'analisi ha mostrato una spesa farmaceutica media per paziente inferiore in modo statisticamente significativo di \$ 989 (IC 95%, \$ 648 - \$ 1331) nel braccio single pill. Nessuna differenza significativa è stata mostrata nella spesa del servizio sanitario. Non sono state osservate differenze significative in termini di spesa per il sistema sanitario.

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.

L'analisi ha stimato che per ogni aumento del 10% dell'aderenza è possibile prevenire il 6,7% di eventi CV fatali e non fatali in 10 anni. Nel caso base, a la single pill è risultata in grado di migliorare l'aderenza del ≈20% evitando 47 eventi CV sul totale di 323 (≈15%) (fatali e non fatali) per 1000 pazienti rispetto alla monoterapia multipla, con un ICER di £ 8200 per QALY guadagnato. L' analisi di sensibilità probabilistica per il caso base ha mostrato una probabilità dell'81,5% per la single pill di essere costo efficace a una soglia di willingness-to-pay di £ 20.000 per QALY.

La strategia single pill (polypill) è risultata costo-efficace rispetto ad altre strategie per la maggior parte dei sottogruppi, con risultati che variano fra l'essere dominante (più efficacia e meno costo) a valori di ICER di £18.811 per QALY a seconda del sottogruppo di pazienti. L'implementazione ottimale delle linee guida è risultata essere più costo efficace per le donne tra 40-49 anni e per gli uomini di età superiore a 75 anni. I risultati sono risultati sensibili al costo della single pill, per un costo annuale inferiore a £150, questo approccio risulta essere costo-efficace rispetto alle altre strategie.

Complessivamente, il costo medio per paziente è risultato significativamente più basso con la strategia poli-pillola (-\$203 per paziente, (IC 95%: -286, -119, pb 0,01). Nello scenario in cui sono state fatte variare le assunzioni riguardo il prezzo della single pill gli ICER oscillavano tra l'essere cost-saving e \$75 per un aumento del 10% dell'aderenza considerando un prezzo per la poli-pillola di \$0,94 al giorno.

ANALISI DEI DATI OSSERVAZIONALI OSMED IN AMBITO CARDIOVASCOLARE: APPROPRIATEZZA D'USO E ADERENZA

L'analisi del trend di consumo consente di osservare le variazioni nel tempo dei profili di impiego dei farmaci e, in virtù dell'elevato impatto in termini di spesa e consumi evidenziato per le categorie farmaceutiche in analisi, offre lo spunto per valutarne i profili di appropriatezza d'uso. Nell'ambito delle patologie croniche l'analisi dei profili di appropriatezza dei medicinali, servendosi di indicatori idonei a sintetizzare sia le scelte prescrittive del medico, sia le modalità di utilizzazione dei farmaci da parte del paziente, assume rilevante importanza. Gli indicatori a cui si fa riferimento sono quelli riportati nei Rapporti OsMed, relativi ai profili di utilizzazione dei medicinali e di aderenza al trattamento, calcolati sui dati contenuti nei flussi amministrativi forniti da Aziende sanitarie locali distribuite sul territorio. Questi indicatori rappresentano utili ausili per il governo dell'appropriatezza prescrittiva in un'ottica di efficientamento delle risorse.⁷⁵

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). L'appropriatezza è comunemente valutata attraverso l'analisi della variabilità prescrittiva e/o aderenza delle modalità prescrittive a standard predefiniti.⁷⁸

TABELLA 3

Trend generale di spesa e consumo per la classe di farmaci agenti sul sistema cardiovascolare

Anno	Spesa farmaceutica* cardiovascolare complessiva	DDD (DDD/1000 abitanti die)	Spesa media pro capite	Prima categoria per spesa	Prima categoria per consumo
2012	4,350	516,0	73,2	statine	ACE-inibitori come monocomposti o in associazione
2013	4,194	525,0	70,3	statine	ACE-inibitori come monocomposti o in associazione
2014	4,087	536,0	67,2	statine	ACE-inibitori come monocomposti o in associazione
2015	4,079	534,3	67,1	statine	ACE-inibitori come monocomposti o in associazione
2016	3,600	483,2	59,8	statine	ACE-inibitori come monocomposti o in associazione
2017	3,548	484,2	58,56	statine	ACE-inibitori come monocomposti o in associazione

*spesa in milioni.

TABELLA 4

Farmaci per l'ipertensione e lo scompenso, consumo (DDD/1000 ab die) e spesa pro capite per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2012-2017

Anno	2012	
	DDD	Spesa pro capite
Sottogruppi e sostanze		
Beta bloccanti	40,2	4,35
Calcio antag. (diidro.)	54,3	4,94
Ace inibitori	88,5	4,73
Angiotensina II antag. e diur. (ass)	39,9	9,09
Angiotensina II antag.	54,6	8,49
Ace inibitori e diur. (ass)	26,5	3,84
Ace inibitori e calcioantagonisti (ass)	3,2	0,58
Olmesartan+amlodipina	na	na
Olmesartan	6,3	2,21
Alfa bloccanti periferici	7,7	1,27
Olmesartan+idroclorotiazide	5,6	1,87
Diuretici ad azione diuretica maggiore da soli o in ass. a diuretici risparmiatori di K+	24,3	0,84
Beta bloccanti e diur. (ass)	5,3	0,49
Diuretici risparmi. K+	3,6	0,44
Calcio antag. (non diidro.)	4,1	0,64
Ace inibitori, altre associazioni	na	na
Tiazidici e simili (incluse ass.)	5,8	0,32
Farmaci per l'ipertensione e lo scompenso	358,4	40,13
bisoprololo	na	1,41
ramipril	56,7	1,99
amlodipina	27,2	1,63
olmesartan/amlodipina	na	na
nebivololo	na	na
olmesartan	6,3	2,21
doxazosin	7,6	na
olmesartan/idroclorotiazide	5,6	1,87
valsartan/idroclorotiazide	11,5	1,56
valsartan	13,7	na

La variabilità prescrittiva è generalmente espressa in termini di volumi (DDD per 1.000 abitanti/die) oppure di spesa (spesa pro-capite) ed indica lo scostamento delle unità in valutazione rispetto alla media del contesto di valutazione (le Regioni nel contesto nazionale, le Aziende Sanitarie Locali nel contesto regionale, i singoli Medici Specialisti o di Medicina Generale nel contesto locale).

Per definire l'appropriatezza prescrittiva sono necessarie analisi in grado di confrontare le modalità prescrittive con standard predefiniti (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);^{6,10,25}

» 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.^{25,78}

2013		2014		2015		2016		2017	
DDD	Spesa pro capite								
41,6	4,52	41,8	4,67	42,2	4,77	42,5	4,88	43,1	4,97
55,1	4,83	54,0	4,71	52,8	4,50	52,2	4,46	51,2	4,34
91,3	4,6	90,6	4,49	89,3	4,33	88,6	4,03	87,4	3,94
34,0	8,44	32,9	6,56	31,7	6,09	30,8	3,68	29,5	3,51
49,4	7,27	49,1	6,00	48,5	5,99	48,3	3,46	47,8	3,39
25,9	3,72	25,0	3,6	23,9	3,42	23,0	3,02	22,1	2,83
5,0	0,93	6,6	1,25	8,0	1,49	9,6	1,75	10,5	1,73
2,3	na	2,8	na	3,6	na	4,2	1,41	4,8	1,53
7,0	2,35	7,3	2,26	7,7	2,35	8,0	2,40	8,6	1,36
7,8	1,27	7,8	1,26	7,7	1,24	7,7	1,25	7,6	1,23
6,2	2,08	6,6	2,05	6,9	2,14	7,1	2,17	7,2	1,18
29,3	1,04	29,7	1,06	30,7	1,06	30,7	1,06	30,5	1,05
5,8	0,55	6,4	0,65	6,7	0,72	7,1	0,78	7,3	0,76
3,4	0,49	3,5	0,54	3,5	0,52	3,0	0,46	3,5	0,53
3,9	0,59	3,6	0,53	3,3	0,46	3,0	0,43	2,8	0,39
0,0	na	0,0	na	0,0	na	0,5	0,16	1,6	0,32
5,8	0,31	5,5	0,29	5,2	0,27	4,9	0,26	4,7	0,25
374,6	38,76	373,8	3,76	372,3	34,98	371,6	35,71	370,5	33,53
7,6	1,57	8,2	1,74	8,9	1,88	9,5	2,01	10,2	2,16
60,9	2,03	62,1	2,07	62,7	2,07	63,6	2,02	63,6	2,02
28,5	1,62	28,2	1,61	27,8	1,58	27,7	1,57	27,4	1,55
2,3	na	2,8	na	3,6	na	4,2	1,41	4,8	1,53
13,2	1,26	13,5	1,28	13,9	1,31	14,3	1,34	14,7	1,37
7,0	2,35	7,3	2,26	7,7	2,35	8,0	2,40	8,6	1,36
8,1	na	8,0	1,24	7,9	1,23	7,7	1,23	7,6	1,21
6,2	2,08	6,6	2,05	6,9	2,14	7,1	2,17	7,2	1,18
11,6	1,36	11,3	1,31	10,9	1,24	10,6	1,13	10,2	1,08
14,6	na	14,8	0,94	14,8	0,93	14,9	0,91	14,9	0,91

TABELLA 5

Ipolipemizzanti, consumo (DDD/1000 ab die) e spesa pro capite per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2012-2017

Anno	2012		2013		2014		2015		2016		2017	
Sottogruppi e sostanze	DDD	Spesa pro capite										
Statine	60,4	12,43	65,6	10,76	67,9	10,63	69,8	10,52	72,0	10,44	74,9	10,53
Ezetimibe sola o in associazione	3,7	2,74	4,4	3,20	4,9	3,54	5,5	3,95	6,3	4,45	7,2	5,04
Omega 3	5,4	3,68	4,5	2,97	3,6	2,03	3,7	1,76	3,8	1,76	4,1	1,86
Fibrati	2,3	0,35	2,4	0,36	2,5	0,37	2,6	0,37	2,6	0,37	2,6	0,37
Inibitore della PCSK9	na	na	na	na	na	na	na	na	0,0	0,06	0,0	0,11
Inibitore della MTP	na	na	na	na	na	na	na	na	0,0	0,11	0,0	0,10
Ipolipemizzanti	71,8	19,21	76,9	17,29	79,0	16,57	81,6	16,59	84,7	17,21	88,8	18,10
rosuvastatina	15,9	5,47	15,2	5,14	14,0	4,74	13,1	4,44	12,5	4,20	12,1	4,07
atorvastatina	23,2	4,01	29,0	2,74	33,0	3,07	36,2	3,32	39,5	3,59	43,1	3,87
ezetimibe/ simvastatina	3,2	2,39	3,4	2,55	3,5	2,64	0,7	2,76	3,9	2,94	4,2	3,14
ezetimibe	0,6	0,36	1,0	0,65	1,4	0,90	1,9	1,19	2,4	1,51	3,0	1,90
omega 3	5,4	3,68	4,5	2,97	3,6	2,03	3,7	1,76	3,8	1,76	4,1	1,86
simvastatina	15,6	1,90	16,1	1,89	15,7	1,85	15,3	1,80	15,0	1,77	14,6	1,72
lovastatina	0,9	0,32	0,9	0,32	0,9	0,33	1,0	0,36	1,1	0,39	1,2	0,41
pravastatina	3,2	0,51	3,1	0,48	3,1	0,47	3,0	0,44	3,0	0,39	3,0	0,38
fenofibrato	2,0	0,30	2,1	0,32	2,3	0,33	2,3	0,33	2,3	0,17	2,4	0,34
lomitapide	na	na	15,2	na	14,0	na	13,1	na	12,5	0,11	12,1	0,10

Nel rapporto annuale sull'impiego dei medicinali 2015 (Rapporto Nazionale OsMed 2015) è stata sviluppata la più recente analisi sull'appropriatezza d'uso dei farmaci, considerando il profilo di utilizzazione e di aderenza delle categorie a maggior rischio di inappropriately. Per lo svolgimento del progetto sono stati selezionati gli indicatori relativi all'uso dei farmaci in grado di sintetizzare le scelte prescrittive del medico e le modalità di utilizzazione del farmaco da parte del paziente. Abbiamo quindi scelto di riportare qui i risultati dell'analisi sul profilo di aderenza per le classi di farmaci antiipertensivi e ipolipemizzanti (statine) facendo riferimento all'arco temporale 2013-2015, **Tabella 6**. La percentuale di pazienti aderenti al trattamento costituisce, inoltre, uno degli indicatori di appropriatezza di impiego dei farmaci ed è stato adottato insieme ad altri nelle analisi OsMed proprio per definire il livello di appropriatezza d'uso dei medicinali e l'impatto economico associato all'uso di tali indicatori.

I profili di aderenza riportati in **Tabella 6** segnalano valori subottimali per le due terapie in analisi. L'aderenza al trattamento antiipertensivo risulta essere del 58,1%, e per la terapia con statine la percentuale è ancora inferiore collocandosi al 45,8%, 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 una riduzione del rischio di ospedalizzazione, delle complicanze associate alla malattia e dei costi le-

TABELLA 6

Profili di aderenza ai trattamenti antiipertensivi e statine: periodo osservazione 2013-2015

Numero di pazienti trattati con farmaci antiipertensivi aderenti al trattamento (numeratore), sul totale dei pazienti trattati con antiipertensivi (denominatore)			
Anno	2013	2014	2015
Numero pazienti*	N= 5.492.285	N= 5.642.654	N= 5.803.222
	%	%	%
Totale	55,4	57	58,1
Area geografica			
Nord	55,8	56,8	58,1
Centro	56	50,6	54,4
Sud	54,7	59,7	59,4
Genere			
Femmina	57,5	58,8	59,9
Maschio	53,8	55,5	56,6
Classi di età			
≤45	33,1	34,6	34,8
46-65	51,1	52,5	53,1
66-75	60,4	61,8	62,9
>75	60,3	61,8	63,1
Pregresso trattamento			
Nuovi trattati	23,7	25,7	24,3
Già in terapia	59,8	61,4	62,7
Comorbidità			
Senza pregresso evento CV o diabete	53,1	54,7	55,7
Con pregresso evento CV o diabete	67	68,4	69,5

*trattati con antiipertensivi di età ≥18 anni.

Numero di pazienti trattati con statine aderenti al trattamento (numeratore), sul totale dei pazienti trattati con statine (denominatore)			
Anno	2013	2014	2015
Numero pazienti*	N= 2.215.947	N= 2.328.163	N= 2.420.164
	%	%	%
Totale	43,6	45,5	45,8
Area geografica			
Nord	43,7	48	48,9
Centro	40,4	36,8	39,5
Sud	39,2	45	43,7
Genere			
Femmina	47	48,6	49,1
Maschio	40,3	42,5	42,6
Classi di età			
≤45	27,1	28,4	28,1
46-65	41,7	43,2	43
66-75	46,6	48,5	49
>75	44,1	46,1	46,7
Pregresso trattamento			
Nuovi trattati	25,2	25,8	24,5
Già in terapia	48,1	49,9	50,3
Comorbidità			
Senza pregresso evento CV o diabete	42,1	43,8	44,1
Con pregresso evento CV o diabete	48,7	50,9	51,5

*trattati con statine di età ≥18 anni.

gati alla patologia.⁹ In letteratura sono disponibili vari studi a supporto di queste considerazioni. Per quanto concerne l'ipertensione, ad esempio, in un'analisi farmacoeconomica italiana 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.⁸³ L'analisi tramite lo sviluppo di un modello di simulazione ad albero decisionale si è proposta di stimare i costi diretti relativi all'ipertensione e l'impatto economico del miglioramento del grado di aderenza, valutando gli effetti del raggiungimento di un valore pari al 70% di aderenza in cinque Paesi eu-

ropei (Italia, Germania, Francia, Spagna e Inghilterra) in un orizzonte temporale di 10 anni. Il raggiungimento di un livello di aderenza alla terapia del 70% in Italia comporterebbe, in 10 anni, 24058 eventi cardiovascolari evitati e un risparmio di circa €95 milioni, accompagnato da un miglioramento dello stato di salute dei pazienti. Per quanto concerne l'ipercolesterolemia, invece, il ritardo nella diagnosi e l'inappropriatezza di alcuni trattamenti rendono elevato il rischio di insorgenza di malattie cardiache precoci, comportando un impatto dell'ipercolesterolemia in termini di spesa annua per il SSN stimato di €1,14 miliardi di euro.⁸⁴ Il miglioramento del profilo di aderenza, anche in questo caso, si asso-

cerebbe a una riduzione di spesa per ospedalizzazioni ed eventi, come sottolineato in una studio di Pittman et al 2011 il cui obiettivo 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.⁸⁵ Si tratta di uno studio retrospettivo condotto su una coorte su 381.422 pazienti, di età compresa tra 18 e 61 anni, utilizzando dati registrativi americani. Lo studio ha evidenziato 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**.

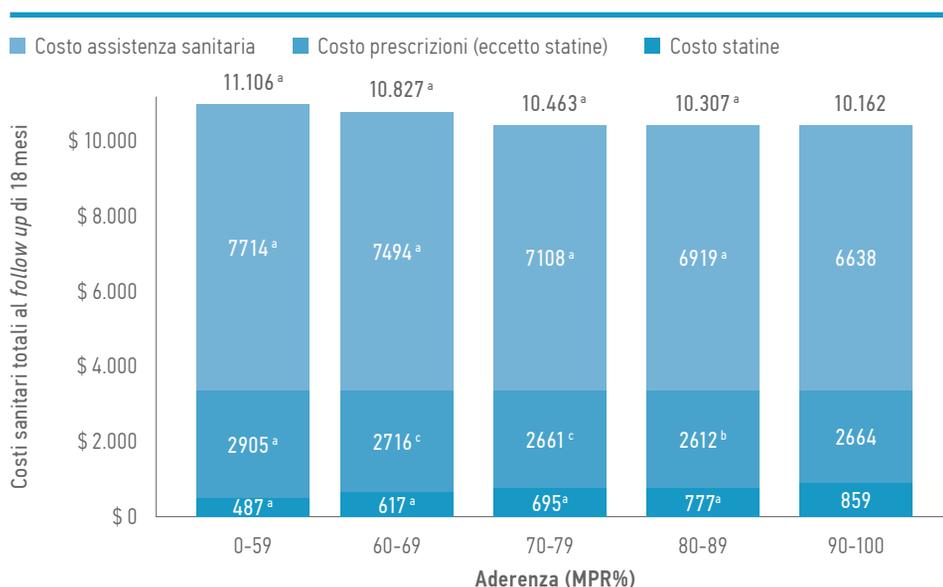
Lo studio, sebbene la derivazione di dati da registri americani rappresenti una limitazione, è utile per definire la correlazione fra incremento di aderenza e aumento di spesa farmaceutica, dovuto all'effettivo maggior consumo di farmaci, a fronte, tuttavia, della riduzione del costo per altre prestazioni sanitario-assistenziali (visite, esami e ospedalizzazioni) e costi sanitari complessivi. Una stima di questi effetti è fornita anche da un altro studio farmacoeconomico, in cui, sulla base di dati osservazionali di registro raccolti per 12 mesi, è stato valutato l'impatto dell'aderenza sulla riduzione del ri-

schio di ospedalizzazioni e costi sanitari complessivi, **Tabella 7**.⁶

Nello studio per quanto concerne le patologie cardiovascolari ipertensione e ipercolesterolemia, 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 (per l'ipertensione) e 5:1 (per l'ipercolesterolemia). Le compensazioni di costo per la maggiore adesione alla terapia riflettono l'impatto dell'efficacia dei farmaci sulle condizioni correlate. I risparmi sono guidati principalmente dalla riduzione dei tassi di ospedalizzazione per livelli più elevati di aderenza al farmaco, **Tabella 7**.

L'aderenza al trattamento rientra 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, è in grado di rendere più efficiente il processo di allocazione delle risorse che possono essere spostate dalle aree di sovra-spesa a quelle di sotto-spesa in un'ottica anche di breve periodo. È quanto evidenziato dalle analisi condotte da OsMed in merito alla valutazione dell'appropriatezza e dei profili di utilizzazione dei farmaci. In **Figura 5**, a titolo di esempio, sono riportati i

FIGURA 4
Relazione fra grado di aderenza e costi sanitari



^a P < 0,001 rispetto a MPR 80% -100%; ^b P < 0,01 rispetto a MPR 80% -100%; ^c 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):1662-6.⁸⁵

TABELLA 7

Impatto del grado di aderenza sul rischio di ospedalizzazione e sui costi sanitari

Patologia	Livello di aderenza	N	Costi assistenza sanitaria (\$)	Costo dei farmaci (\$)	Costo totale (\$)	Rischio di ospedalizzazione (%)
Diabete	1-19	182	8812*	55	8867	30*
	20-39	259	6959*	165	7124	26*
	40-59	419	6237*	285	6522	25*
	60-79	599	5887*	404	6291	20*
	80-100	1801	3808	763	4570	13
				F= 36,62[†] Adj. r²= 0,18	F= 88,57[†] Adj. r²= 0,36	
Iperensione	1-19	350	4847	31	4878	28*
	20-39	344	5973*	89	6062	24*
	40-59	562	5113	184	5297	24*
	60-79	921	4977	285	5262	20
	80-100	5804	4383	489	4871	19
				F= 46,44[†] Adj. r²= 0,13	F= 171,98[†] Adj. r²= 0,37	
Ipercolesterolemia	1-19	167	6810*	78	6888	15*
	20-39	216	4786*	213	4999	13
	40-59	324	3452	373	3825	15*
	60-79	520	4938*	603	5541	14*
	80-100	1754	3124	801	3924	12
				F= 18,99[†] Adj. r²= 0,10	F= 320,08[†] Adj. r²= 0,65	
Insufficienza cardiaca	1-19	86	9826	15	9841	58
	20-39	70	7643	90	7733	63*
	40-59	82	11.244	134	11.378	65*
	60-79	107	13.766	158	13.924	64*
	80-100	518	12.261	437	12.698	57
				F= 5,33[†] Adj. r²= 0,08	F= 25,73[†] Adj. r²= 0,34	

*Indica che il risultato è significativamente più alto rispetto a quello per livello di adesione dell'80-100% (P<0,05). F= F-value; Adj r² = adjusted r-square; X² = Wald X²; †= P < 0,0001. Fonte: Sokol MC et al. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. Med Care 2005; 43: 521-30. ⁶

risultati dell'analisi OsMed 2015 condotta sui farmaci agenti sull' ipercolesterolemia (statine) in cui sono evidenziati gli effetti economici connessi alla variazione di una unità percentuale degli indicatori.⁷⁸

Nello specifico, per quanto concerne la terapia con farmaci ipocolesterolemizzanti (statine) gli indicatori adottati nell'analisi sono stati:

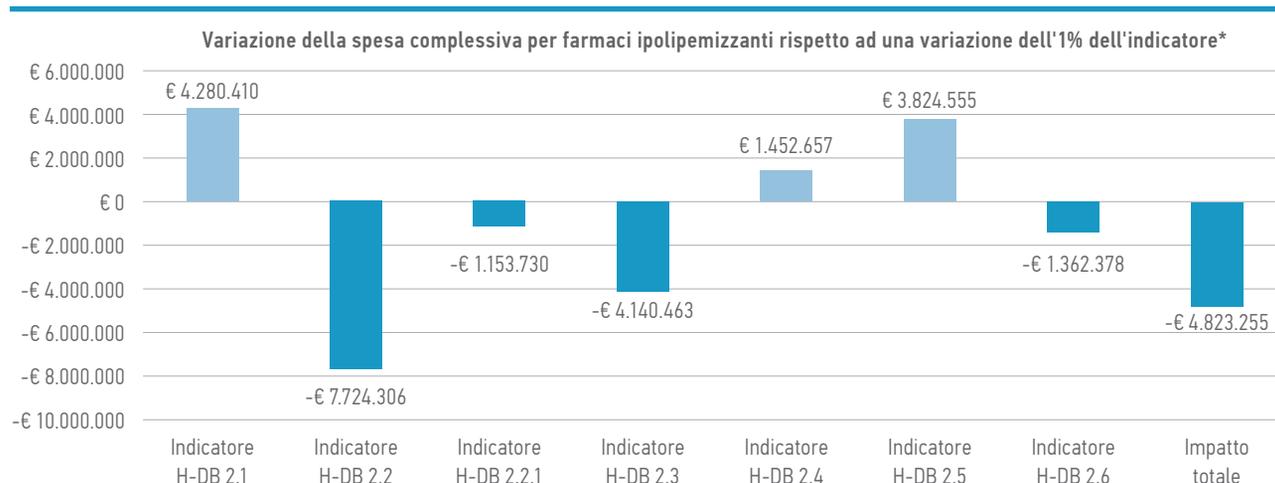
- » Indicatore H-DB 2.1: percentuale di pazienti con pregresso evento CV o diabete in trattamento con statine;
- » Indicatore H-DB 2.2: percentuale di pazienti in tratta-

mento con statine senza pregresso evento CV o diabete;

- » Indicatore H-DB 2.2.1: percentuale di pazienti ultraottantenni in trattamento con statine senza pregresso evento CV o diabete;
- » Indicatore H-DB 2.3: percentuale di pazienti senza pregresso evento CV o diabete in trattamento con statine a bassa potenza;
- » Indicatore H-DB 2.4: percentuale di pazienti con pregresso evento CV o diabete in trattamento con statine ad alta potenza;

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.

- » Indicatore H-DB 2.5: percentuale di pazienti in trattamento con statine aderenti al trattamento;
- » Indicatore H-DB 2.6: percentuale di pazienti in trattamento con statine occasionali al trattamento.

Come indicato in **Figura 5**, nell'ambito del fattore spesa farmaceutica, il miglioramento di ciascun indicatore determina effetti differenti e specifici.

L'impatto complessivo degli indicatori risulta evidente, mostrando come il miglioramento di tutti gli indicatori proposti sia associabile al miglioramento dello stato di salute del paziente e ad una diminuzione della spesa, trattandosi di indicatori progettati sulla base di standard terapeutici di efficacia.⁷⁸

Il grafico informa circa l'elasticità della spesa farmaceutica al miglioramento degli indicatori per i farmaci in analisi, evidenziando come un più appropriato impiego dei medicinali renda possibile un efficiente processo di allocazione delle risorse che possono essere spostate dalle aree di sovra-spesa a quelle di sotto-spesa.

Nello specifico l'analisi OsMed sulle terapie ipolipemizzanti (statine) evidenzia come, ad esempio, un uso pre-

ferenziale di statine a bassa potenza nei pazienti senza pregresso evento CV o diabete determinerebbe un risparmio sulla spesa farmaceutica per statine, mentre un uso preferenziale di statine ad alta potenza nei pazienti con pregresso evento CV o diabete determinerebbe un incremento sulla spesa farmaceutica per statine, con un saldo tuttavia negativo sulla spesa farmaceutica per statine (e quindi favorevole per il SSN) in quanto i pazienti trattabili efficacemente con statine a bassa potenza (a costo inferiore) sono molti di più di quelli trattabili efficacemente con statine ad alta potenza. Tale risparmio, unitamente a quello ottenibile dalla riduzione dei pazienti occasionali attraverso una miglior selezione del paziente da mettere in trattamento consentirebbe anche un re-investimento in una maggiore aderenza alla terapia, in una maggiore elezione al trattamento nei pazienti con pregresso evento CV o diabete e in un maggior uso di principi attivi ad alta efficacia (e costo superiore) nei pazienti a maggior rischio CV (pazienti con pregresso evento CV).⁷⁸

Il quadro complessivo che emerge dall'analisi degli indicatori adottati e pubblicati all'interno dei Rapporti OsMed e dalle nostre elaborazioni manifesta livelli di appropria-

tezza e aderenza ancora da migliorare, anche alla luce della presenza di significative variabilità regionali, di genere e per fasce d'età. L'andamento dei profili di aderenza al trattamento nell'uso dei farmaci in analisi non riporta un trend di miglioramento costante e sostanziale.

SINGLE PILL COMBINATION E PROSPETTIVE FUTURE

Alla luce di queste considerazioni risulta fondamentale intraprendere le 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 più farmaci in mono-somministrazione svolge un ruolo importante in tal senso. Come dimostrato dalla revisione della letteratura condotta, sono vari gli studi attestanti il ruolo positivo delle *single pill combination* in termini di aderenza alla terapia e riduzione del rischio di complicanze, con conseguente impatto positivo anche sul fronte economico.

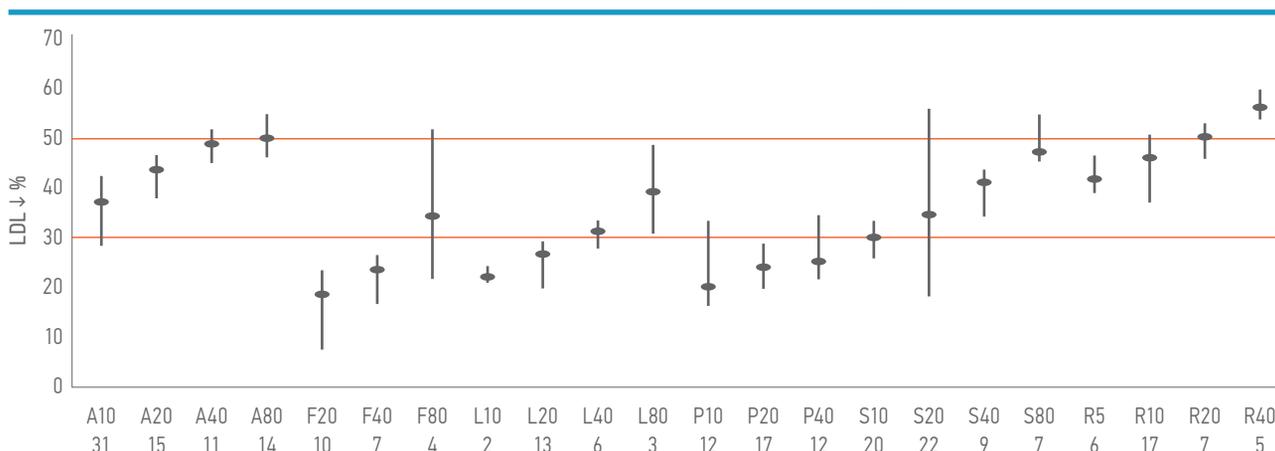
Per quanto concerne la combinazione in *single pill* di antiipertensivo e ipolipemizzante, grazie all'effetto combinato su ipertensione e dislipidemia, la revisione condotta ha

segnalato un buon grado di evidenza in merito ai benefici della combinazione amlodipina (antiipertensivo bloccante del canale del calcio) e statina ad alta potenza. Attestata l'efficacia di questa terapia e i benefici su aderenza e costi della SPC (*single pill combination*), 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, data l'importanza di apportare riduzioni significative dei livelli di colesterolo LDL per agire sulla prevenzione del rischio cardiovascolare, in particolare in soggetti che già hanno subito eventi. Fra i numerosi studi in cui sono stati valutati i profili di efficacia e sicurezza delle statine, è di interesse una revisione sistematica in cui sono stati confrontati i profili di efficacia e sicurezza di statine diverse a diverso dosaggio e determinati i dosaggi terapeuticamente equivalenti di statine necessari per raggiungere un livello specifico di riduzione delle lipoproteine a bassa densità (LDL-C).⁸⁶ Dalla revisione è emersa la capacità di rosuvastatina di comportare una riduzione maggiore del 40% di LDL già ad un dosaggio di 5 mg a fronte dei 20 mg di atorvastatina o 40 mg di simvastatina necessari, **Figura 6**.

Una riduzione di questo tipo rientra nella banda di interesse segnalata in **Figura 6**, includente le riduzioni di colesterolo LDL comprese fra almeno il 30% e il 50%, in

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):139-51.⁸⁶

grado di apportare benefici per un'ampia fascia di pazienti. Ciascun soggetto affetto da dislipidemia presenta uno specifico livello di rischio cardiovascolare sulla cui base è opportuno stabilire i livelli di colesterolo LDL da raggiungere come definito dalle più recenti linee guida sulle dislipidemie.⁸⁷ Per i soggetti a maggior rischio le linee guida consigliano una riduzione di LDL $\geq 50\%$, raggiungibile con dosaggi più elevati di statine ad alta potenza. I risultati della review evidenziano, anche in questo caso, la possibilità di ottenere con rosuvastatina una riduzione attesa $\geq 50\%$, di LDL a dosaggi inferiori (10 mg e 20 mg) rispetto a quelli necessari con atorvastatina (40 mg e 80 mg).

Il profilo di efficacia, sicurezza e tollerabilità della combinazione amlodipina-rosuvastatina è già stato testato, mentre resta da valutare l'impatto della combinazione sull'aderenza nella pratica clinica, assumibile confrontabile con quello della combinazione con atorvastatina in commercio. La perdita della copertura brevettuale di rosuvastatina nel dicembre 2017 in Italia, alla luce dei dati incoraggianti in termini di efficacia e del potenziale effetto sul miglioramento del profilo di aderenza, rende ancora più interessante il suo impiego in *single pill combination* con amlodipina, consentendo una somministrazione potenzialmente più efficace ad un costo inferiore rispetto alla terapia estemporanea. La possibilità di disporre di rosuvastatina in *single pill combination* si estende anche all'adozione di terapie in combinazione a base di due farmaci ipolipemizzanti in grado di rafforzare l'effetto sulla riduzione dei valori colesterolemici, come evidenziato in recenti studi.⁸⁸ Fra queste è di interesse la diffusione di una SPC rosuvastatina-ezetimibe.

CONSIDERAZIONI FINALI

Il tema dell'aderenza terapeutica è attualmente un elemento cruciale per qualsiasi trattamento farmacologico e, in particolare, nell'ambito delle patologie croniche che richiedono una gestione adeguata e costante nel tempo, al fine di evitare o ritardare gli stati a maggiore severità e le complicanze. Nonostante la continua innovazione in ambito cardiovascolare, le patologie connesse a questo apparato restano un problema di salute a livello globale,

con proiezioni di crescita della loro incidenza nei prossimi anni per via dell'aumento dell'aspettativa di vita e il conseguente invecchiamento della popolazione. Questo quadro è destinato a suscitare difficoltà in termini di sostenibilità della cura e rendere necessario il ricorso a strategie volte a migliorare la gestione di tali patologie e l'appropriatezza di impiego delle risorse disponibili. Fra questi strumenti si colloca sicuramente il miglioramento del profilo di aderenza dei pazienti alle terapie.⁹ Il gap fra grado di aderenza ideale segnalato nei trial clinici e nelle linee guida e quello registrato nella pratica clinica è evidente nell'ambito di patologie quali ipertensione e dislipidemia come indicato in vari studi, determinando livelli di controllo subottimali delle patologie.^{89,90} Presupposto indispensabile per ottenere buoni risultati clinici dall'impiego dei farmaci è che il paziente sia aderente alla terapia prescritta in termini di dosaggio, numero di farmaci, durata del trattamento, migliorando i profili di efficacia e sicurezza dei trattamenti e la prognosi dei pazienti. La corretta selezione dei pazienti e un'appropriata assunzione dei farmaci consente che modesti incrementi in termini di spesa farmaceutica, legati all'opportuna assunzione dei medicinali secondo gli schemi terapeutici, inducano elevati decrementi della spesa per ospedalizzazioni e complicanze, comportando un bilancio finale favorevole alla riduzione della spesa sanitaria globale.⁶ La disponibilità attuale di un ampio numero di SPCs per varie patologie croniche rappresenta uno strumento a supporto dei clinici per il perseguimento di migliori livelli di aderenza. Restando in ambito cardiovascolare, esistono innumerevoli combinazioni in *single pill* di farmaci antiipertensivi il cui uso è riconosciuto e incoraggiato anche dalle linee guida internazionali, e il cui consumo è in crescita come evidenziato dalle analisi OsMed. Gli effetti positivi dell'impiego di queste combinazioni sull'aderenza sono evidenti in letteratura^{91,92,93,94} e il miglioramento del livello di aderenza si riflette sulla riduzione dei costi complessivi.^{95,96} L'uso di combinazioni in *single pill* anche in ambito del trattamento delle dislipidemie ha evidenziato migliori gradi di aderenza, esercitando anche in questo caso effetti positivi grazie all'azione sulla riduzione del rischio cardiovascolare.^{97,98} Le linee guida internazionali per la gestione delle CVD sottolineano

l'importanza del trattamento del rischio globale, piuttosto che dei fattori di rischio individuali, in tal senso assume un ruolo importante l'aderenza alle terapie di combinazione dei farmaci antipertensivi e ipolipemizzanti, incidenti sul quadro di rischio globale del paziente. La relazione fra aderenza e riduzione del rischio cardiovascolare è ormai documentata,^{12,49,55} e il perseguimento di gradi di aderenza più vicini possibili a quelli ideali consente una migliore prognosi per il paziente e un effetto positivo sui costi. È quanto emerge anche dallo studio di Cherry et al, valutante l'effetto dell'aderenza alla terapia con antipertensivo e statina su costi e morbilità, confrontando uno scenario in assenza di terapia con uno con grado di aderenza ideale e con un terzo con grado di aderenza secondo dati di *real life*.⁷ I risultati dello studio segnalano come i pazienti ipertesi che assumono antipertensivi e statine con livelli di aderenza di *real life* sfruttino solo il 50% dei potenziali benefici della terapia osservati negli studi clinici. Dal punto di vista economico il beneficio incrementale del grado di aderenza ideale rispetto a quello in *real life* è risultato pari a \$22.121 per anno di vita guadagnato.⁷ Analogamente lo studio di Bacerra et al stima per ogni incremento del 10% di aderenza una riduzione del 6,7% di eventi CV fatali e non fatali, evidenziando la costo-efficacia del trattamento in *single pill combination* oggetto dello studio che avrebbe consentito una riduzione di eventi di circa il 15%, comportando un ICER/QALY di £ 8.200.⁶² Le *single pill combination*, agendo sul miglioramento del profilo di aderenza alle terapie costituiscono quindi uno strumento importante a disposizione dei clinici in grado di comportare benefici non solo sull'efficacia e sicurezza dei trattamenti, obiettivo cui mirare dato il controllo ancora subottimale delle patologie cardiovascolari, ma anche sul versante dei costi. Gli effetti positivi delle combinazioni in *single pill* sul grado di aderenza derivano da più fattori, in primis dalla semplificazione del regime terapeutico e dalla sincronizzazione dell'inizio delle terapie.^{53,99,100} La relazione fra aumento del numero di compresse giornaliere assunte e la riduzione dell'aderenza è nota, infatti, riducendo il carico di medicinali per il paziente, le *single pill combination* sono in grado di renderlo più aderente e persistente alla terapia.³⁸ Fra i vantaggi delle *single pill*

combination nella pratica clinica, si annovera la possibilità di disporre di vari dosaggi per i singoli componenti in combinazione, assicurando una maggiore flessibilità di trattamento rispetto alle combinazioni presenti in dose fissa, fattore importante per la personalizzazione della terapia. La maggiore aderenza alla terapia e i vari dosaggi a disposizione rendono possibile anche una riduzione del consumo di farmaco, qualora il paziente risulti controllato con dosaggi minori rispetto alla somministrazione delle terapie in combinazione estemporanea. Per quanto concerne i possibili benefici economici ascrivibili alla *single pill*, oltre a quelli connessi con il miglioramento del grado di aderenza, è da considerare il possibile risparmio legato all'impiego di principi attivi a brevetto scaduto in combinazione.

Alla luce delle considerazioni fatte nel presente documento riguardo all'impatto dell'aderenza terapeutica in ambito cardiovascolare, la disponibilità di *single pill combination* contenenti farmaci antipertensivi e ipolipemizzanti con variabilità 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. L'uso delle *single pill combination* (SPC), infatti, rappresenta uno strumento importante per il perseguimento di tale obiettivo consentendo la semplificazione del regime terapeutico, la flessibilità di dosaggio, la possibilità di ridurre il dosaggio rispetto a combinazioni libere e il miglioramento del profilo di aderenza. Inoltre, dato l'ingente peso economico della mancata aderenza, grazie a questi benefici, le *single pill combination* si presentano come alternative terapeutiche costo-efficaci rispetto alle combinazioni estemporanee degli stessi principi attivi inclusi. La possibilità di disporre di nuove *single pill combination* includenti un farmaco antipertensivo di uso consolidato, come amlodipina, e una statina ad alta potenza, quale rosuvastatina, o combinazioni di due ipolipemizzanti quali rosuvastatina ed ezetimibe, può rappresentare uno strumento utile al miglioramento del controllo di ipertensione e dislipidemia, grazie ad una maggiore aderenza ed efficacia della terapia costituendo, al contempo, strategie economicamente vantaggiose per il sistema sanitario.

Appendice al supplemento

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.^{16,17}

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.³

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.⁴

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.⁹

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%;⁵
- » 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;²⁹
- » 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;³⁰
- » 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.³¹

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.³² È fondamentale quindi il mantenimento di un buon livello di aderenza alle terapie in prevenzione primaria 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.³³

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 variabilità 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 monoterapia⁴⁶ (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.^{50,65}

Alla luce di queste evidenze è stata condotta una revisione della letteratura scientifica disponibile al fine di verifi-

care 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'inclusione 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.^{53,54,55,56,57,58}

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 antiipertensivo e uno ipolipemizzante.^{59,60,61,62,63,64}

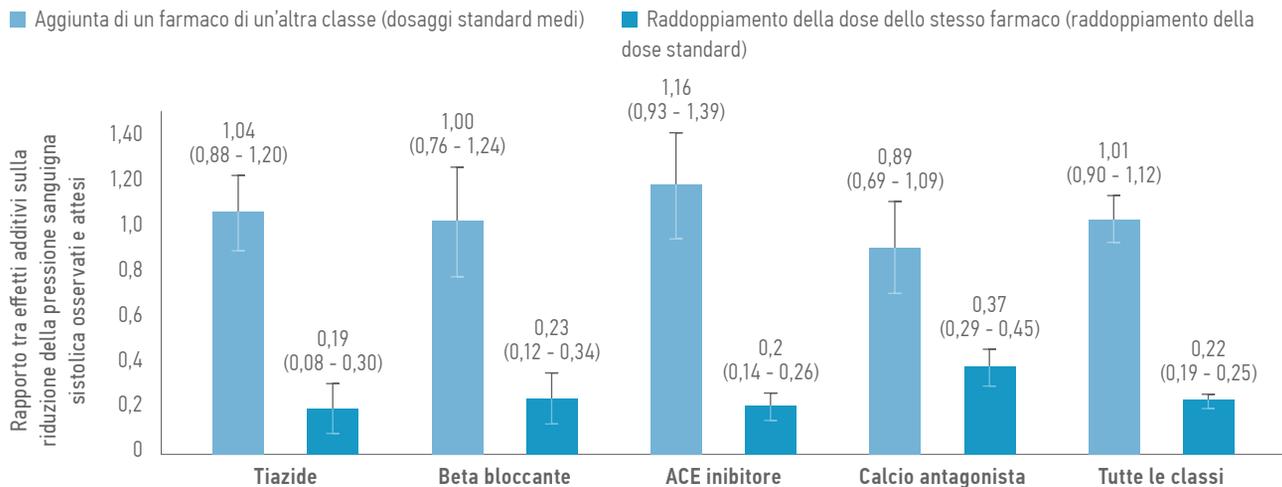
I risultati emersi dall'analisi degli studi inclusi indicano come l'impiego delle *single pill combination* comporti un effettivo miglioramento sul grado di aderenza alla terapia. Gli studi clinici, infatti, sebbene presentino differenze a livello di popolazione e/o disegno, mantenendo comunque uniformità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

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.2008.09.038.⁴⁶

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 (ΔC) rapportata per la differenza di efficacia (ΔE) tra due alternative.⁷²

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 2010⁵⁵ 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.⁶¹

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 (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.^{75,76,77,78,79,80}

TABELLA 1

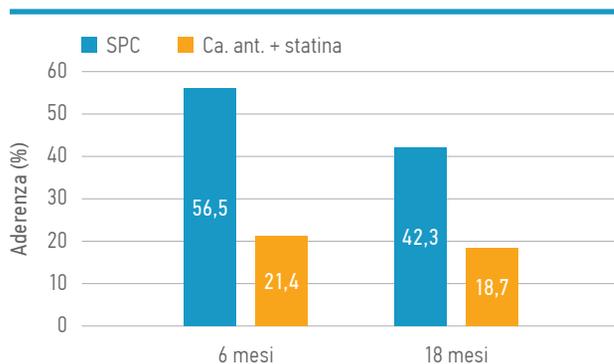
Studi di rilievo inclusi nella revisione

Chapman et al 2010, USA	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).
Park et al 2015, Korea	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.

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

ricosciuto per tutte le confezioni uguali in composizione e dosaggio.⁸¹

Nel 2017 si è registrata una riduzione di spesa, consumi 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%).⁸⁰

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:

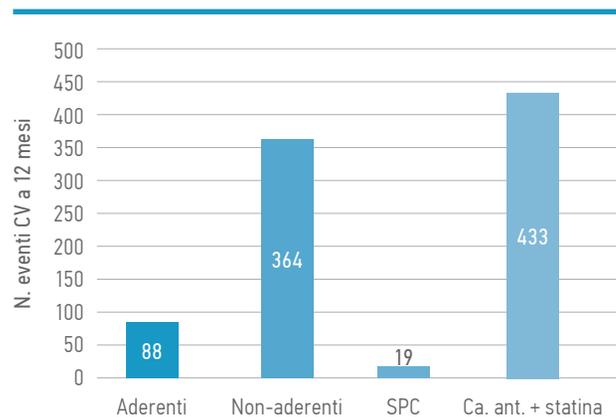
- » la scarsa aderenza delle modalità prescrittive a standard predefiniti (e.g.: la continuità terapeutica nei trattamenti cronici) è la principale causa di non efficacia della terapia farmacologica e rappresenta, di conseguenza, un fattore modificabile essenziale per il miglioramento dello stato di 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;

FIGURA 3

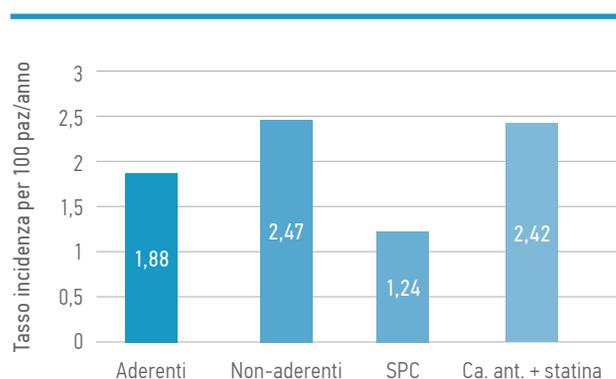
Numero di eventi CV per differenti gruppi: effetto a 12 mesi



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.

» 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;⁸³
 - » 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:⁸⁵
 - » 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,⁶ 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.

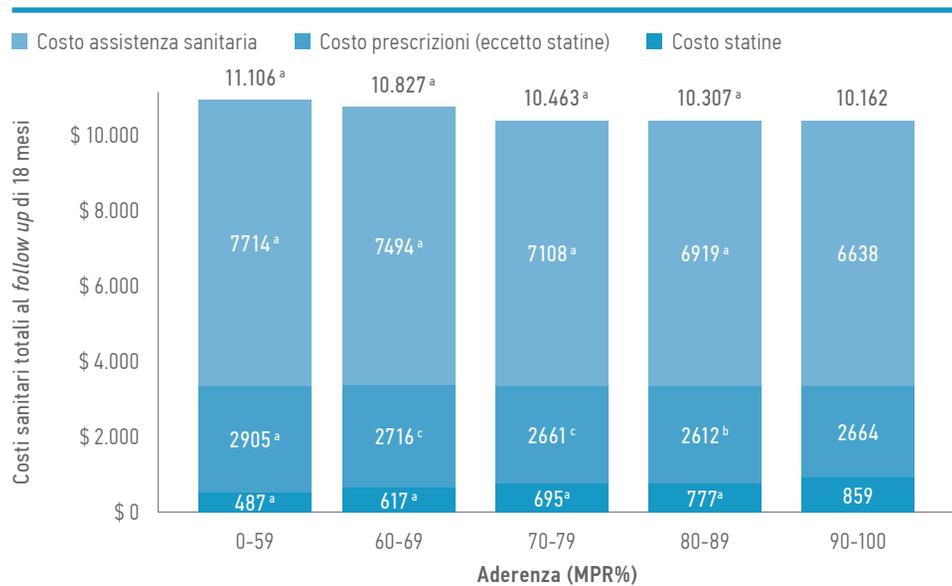
I risultati dell'analisi OsMed 2015,⁷⁸ ad esempio, evidenziamo come (**Figura 5**)

- » 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 maggior 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.

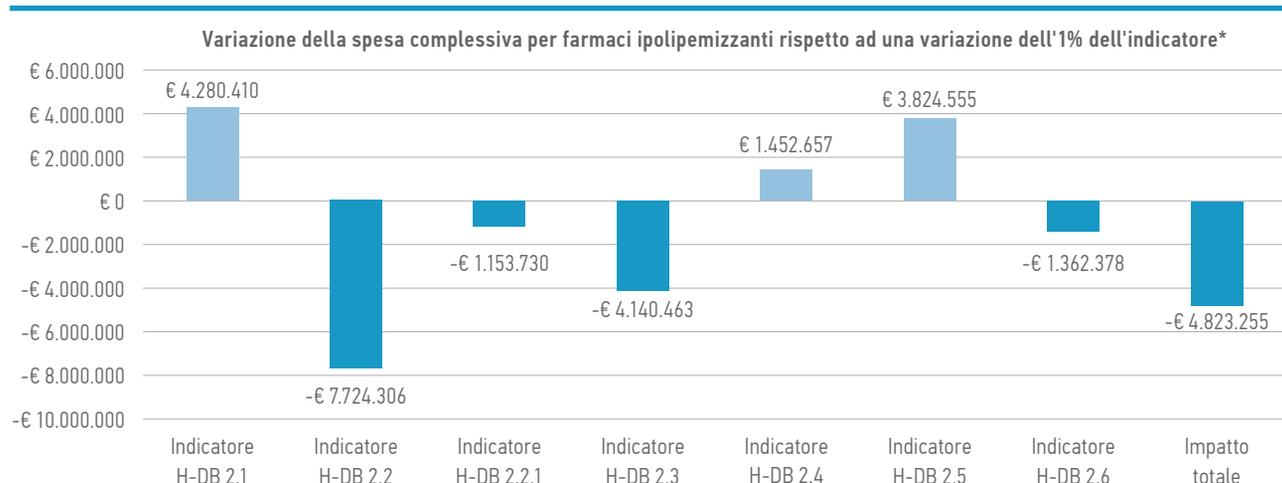
FIGURA 4
Relazione fra grado di aderenza e costi sanitari



^a P < 0,001 rispetto a MPR 80% -100%; ^b P < 0,01 rispetto a MPR 80% -100%; ^c 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):1662-6.⁸⁵

FIGURA 5

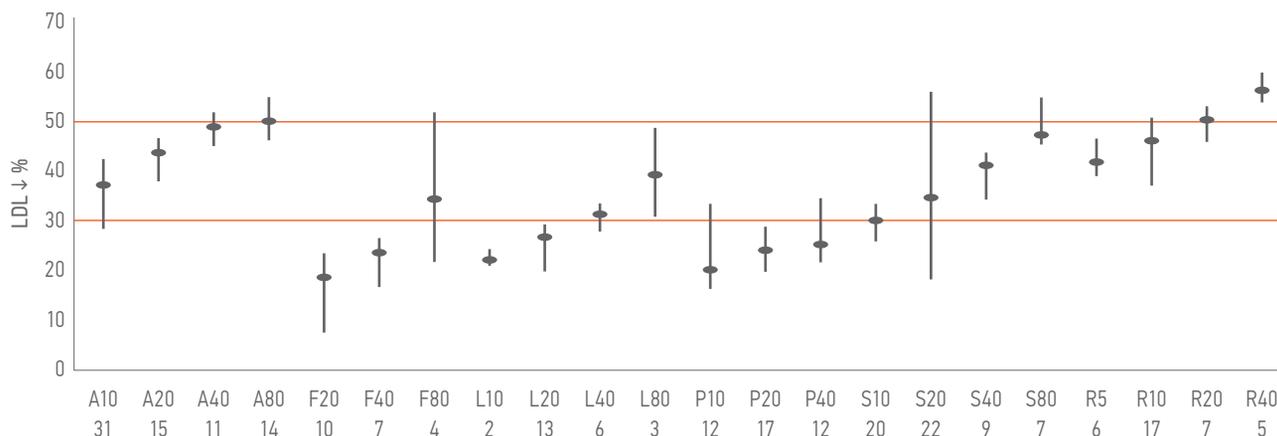
Elasticità della spesa farmaceutica per farmaci ipolipemizzanti (statine) rispetto al miglioramento degli indicatori per i farmaci in analisi



*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.

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):139-51.⁸⁶

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 prevenzione 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).⁸⁶

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.

BIBLIOGRAFIA

1. Massimo Volpe, Giuliano Tocci, Allegra Battistoni. Inquadramento epidemiologico delle malattie cardiovascolari in Italia. *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.
19. Rapporto Mortalità Evitabile 2019 (MEV) Disponibile online: 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, Tadrous 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 | www.savestudi.it | www.savedigital.it