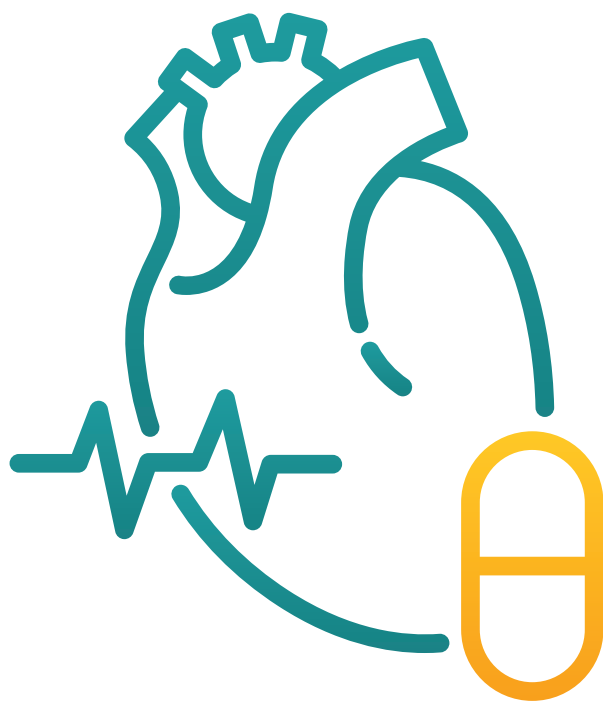


VOL 17 / ANNO 2022 / PAG 01-10

# CLINICO ECONOMICS

ITALIAN ARTICLES ON OUTCOMES RESEARCH

Appropriatezza d'uso e aderenza alla combinazione a dose fissa (ezetimibe e atorvastatina) in ambito cardiovascolare: riflessioni farmaco-economiche





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

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

#### Editor in Chief

Giorgio L. Colombo

#### Associate Editors

Davide Croce  
Luca Degli Esposti  
Francesco S. Mennini

#### Project Assistant

M. Chiara Valentino

#### Editorial Board

Patrizia Berto  
Giacomo M. Bruno  
Giorgio W. Canonica  
Mauro Caruggi  
Stefano Carugo  
Davide Croce  
Mauro De Rosa

Sergio Di Matteo  
Chiara Ottolini  
Martino Recchia  
Edgardo Somigliana  
Enrico Torre  
Pierluigi Viale

**Progetto grafico e impaginazione:** newattitude comunicazione

**Stampa:** Starprint Srl



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

© MakingLife S.r.l. 2022

Volume n. 17 / 2022 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 MakingLife S.r.l. Piazza della Repubblica 10, 20121 Milano, Italia.**

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 MakingLife 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.

# Appropriatezza d'uso e aderenza alla combinazione a dose fissa (ezetimibe e atorvastatina) in ambito cardiovascolare: riflessioni farmaco-economiche

G.M. Bruno<sup>1</sup> | M.C. Valentino<sup>2</sup> | A. Ciccarone<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Pavia

<sup>2</sup> Centro di Ricerca S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche S.r.l., Milano

## ABSTRACT

### BACKGROUND

Le patologie cardiovascolari interessano 523 milioni di persone nel mondo e 49 milioni in Unione Europea. Il trattamento delle dislipidemie, importante fattore di rischio delle malattie cardiovascolari, spesso basato su ezetimibe associata a statine, è caratterizzato da un basso tasso di aderenza da parte dei pazienti. Una possibile soluzione risiede nelle single-pill, farmaci dati dalla combinazione di due o più principi attivi a dosaggio fisso all'interno della stessa unità posologica (FDC – *fixed dose combination*).

### MATERIALI E METODI

Al fine di osservare il potenziale impatto farmaco-economico del trattamento con single-pill, è stato sviluppato un modello di budget impact (BIM) in cui si considera l'associazione di ezetimibe 10 mg e atorvastatina 10 mg o 20 mg o 40 mg. La valorizzazione farmaco-economica degli eventi incidenti nella popolazione in seguito al trattamento con single-pill o con multi-pill è costruita su due scenari, 1 e 2.

### RISULTATI

L'utilizzo della FDC, in base allo scenario selezionato, potrebbe determinare un risparmio annuo per paziente nel range € 248,11 – € 321,99. Effettuando simulazioni su scala nazionale, il risparmio si aggirerebbe sui € 100.000.000 l'anno.

### DISCUSSIONE

Il BIM sviluppato permette di osservare i risparmi che il trattamento con single-pill potrebbe generare, legati sia a un aumento del tasso di aderenza, e relativo miglioramento degli outcome clinici dei pazienti, sia al minore costo dei farmaci. Quanto emerso è in linea con simili studi presenti in letteratura, in cui si sottolineano i vantaggi dell'utilizzo delle single-pill, che, oltre a semplificare i regimi terapeutici, migliorano la qualità di vita dei pazienti.

### KEYWORDS

Patologie cardiovascolari, dislipidemie, aderenza terapeutica, single-pill, *fixed dose combination* (FDC).

## INTRODUZIONE

Le patologie croniche rappresentano sempre più un peso (*burden*) sia per la società sia per i sistemi sanitari nazionali. Tra esse, in particolare, vi sono le malattie cardiovascolari (CVD), come le patologie ischemiche cardiache (es. infarto miocardico acuto e angina pectoris) e le patologie cerebrovascolari (es. ictus emorragico o ischemico).<sup>1</sup> Le CVD interessano 523 milioni di persone nel mondo e 49 milioni nell'Unione Europea (UE).<sup>2,3</sup> Nella sola UE si stima un costo complessivo annuo pari a € 210 miliardi, di cui € 111 miliardi (55%) per spese sanitarie, € 54 miliardi (26%) per perdita di produttività e € 45 miliardi (21%) per spese informali relative alla gestione di pazienti con CVD (*informal care*).<sup>3</sup> Per l'Italia, nel 2020 si stima un costo complessivo legato alle patologie cardiovascolari di ben € 23 miliardi, in sensibile aumento rispetto ai € 18 miliardi stimati nel 2014.<sup>4</sup>

In questo ambito, le dislipidemie costituiscono un importante fattore di rischio per lo sviluppo di malattie coronariche, ictus cerebrale e scompenso cardiaco, il cui controllo e trattamento viene realizzato attraverso farmaci d'elezione come gli ipolipemizzanti orali, tra cui le statine, spesso accompagnate dall'ezetimibe.<sup>5,6</sup>

Una delle principali criticità delle terapie ipolipemizzanti risiede nel basso tasso di aderenza da parte dei pazienti, che genera insuccessi terapeutici, prolungamenti o cambi di terapie rimborsate e aumento del rischio di ospedalizzazione.<sup>7,8</sup> Negli Stati Uniti d'America (U.S.A.) si stima che solo il 5% dei pazienti affetti da ipertensione e dislipidemia raggiunga un livello di aderenza ottimale.<sup>9</sup> Il lavoro di Mazzaglia et al. (2009) sottolinea come una buona aderenza al trattamento con farmaci antipertensivi determini una riduzione del 38% del rischio di sviluppare eventi cardiovascolari.<sup>10</sup> Un altro lavoro, invece, evidenzia come un'aderenza medio-alta o alta al trattamento con statine porti a una significativa riduzione del rischio di infarto miocardico acuto, ictus e morte.<sup>11</sup> Secondo l'AIFA, la percentuale di soggetti trattati con farmaci ipolipemizzanti che presentano alta aderenza è del 41,9%, quella relativa ai soggetti con bassa aderenza è del 16%.<sup>5</sup>

Tra le principali cause della bassa aderenza alle terapie ipolipemizzanti vi è la complessità dei regimi terapeutici.<sup>8</sup> Partendo da questa constatazione, emergono le potenzialità di impiego per il paziente e i benefici per il sistema sanitario nazionale delle single-pill combination (SPC) o fixed-dose combination (FDC), farmaci dati dalla combinazione di due o più principi attivi a dosaggio fisso all'interno della stessa unità posologica, che si differenziano quindi dalle combinazioni estemporanee di due o più farmaci (multi-pill). Molteplici studi internazionali hanno dimostrato come le FDC rechino un significativo aumento dell'aderenza nella popolazione trattata, con conseguente miglioramento anche nei parametri clinici, come nei livelli di colesterolo LDL e nella pressione sistolica. Tra essi, di grande interesse è lo studio randomizzato UMPIRE (Use of a Multidrug Pill in Reducing Cardiovascular Events), in cui si è osservato come, al follow-up, l'86,3% dei pazienti trattati con single-pill sia ancora aderente contro il 64,7% di quelli trattati con multi-pill. Lo stesso studio sottolinea una significativa riduzione dei valori di pressione arteriosa e di colesterolo LDL nel gruppo trattato con single-pill.<sup>12</sup> Un altro lavoro sul tema mostra come nei pazienti che hanno assunto single-pill si assista a una riduzione dei livelli di colesterolo LDL del 28,4%, contro il 19,4% osservato nei pazienti trattati con multi-pill.<sup>13</sup> Le single-pill migliorano l'aderenza anche secondo i prescrittori, come dimostra un lavoro in cui, in seguito a un trattamento con FDC, un maggior numero di medici ritiene che i propri assistiti raggiungano livelli ottimali di aderenza.<sup>14</sup>

Alla luce dell'ampia letteratura sul tema, analizzare l'impatto farmaco-economico delle single-pill può risultare utile ai clinici, in termini di miglioramento degli outcome clinici dei pazienti, e al decisore pubblico, in termini di controllo della spesa sanitaria.

## MATERIALI E METODI

Al fine di osservare il potenziale impatto del trattamento con single-pill rispetto alla multi-pill, è stato sviluppato un modello di budget impact (BIM), in cui si consi-

dera l'associazione di ezetimibe 10 mg e atorvastatina 10 mg o 20 mg o 40 mg. La single-pill di questi farmaci è prescrivibile solo nel caso in cui il paziente risulti essere già in trattamento con ezetimibe e atorvastatina in regime multi-pill allo stesso dosaggio.<sup>15</sup>

La popolazione target (Tabella 1) risulta pari a 1.498.853, corrispondente ai cittadini italiani di età superiore o uguale a 18 anni in trattamento con statine,<sup>5</sup> non a target lipidico con statine e per cui è necessaria una riduzione maggiore del 10% dei valori.<sup>16</sup> Sulla base dei dati ISTAT sulla popolazione residente in Italia, il BIM permette di eseguire simulazioni su base regionale.

Il costo delle single- e multi-pill è ricavato dal software "Tunnel" di Farmadati, aggiornato a settembre 2021, da cui sono emersi i dati presenti nella Tabella 2.

La valorizzazione farmaco-economica degli eventi incidenti nella popolazione in seguito al trattamento con single-pill o con multi-pill è costruita su due scenari, 1 e 2.

Lo Scenario 1 si basa sulla correlazione tra l'accadimento di eventi CV (hazard ratio, HR) e la classificazione di 4 livelli di aderenza: bassa (low, L), medio-bassa (intermediate-low, IL), medio-alta (intermediate-high, IH) e alta (high, H). I dati di aderenza sono ricavati dal rapporto OsMed 2020<sup>5</sup> e, quindi, correlati a quelli osservati negli studi Degli Esposti et al. (2012)<sup>11</sup> e Mazzaglia et al. (2009),<sup>10</sup> da cui si sono ottenuti gli eventi CV da valorizzare, con i rispettivi valori di HR. Gli eventi considerati

**TABELLA 1**  
Popolazione target

Popolazione target	Valore	N. totale
Totale popolazione	59.257.566	59.257.566
Popolazione ≥18 anni	49.970.104	49.970.104
In trattamento con statine	8,60%	4.282.438
Non a target lipidico con statine	48,00%	2.055.570
Riduzione necessaria >10%	72,90%	1.498.853
<b>Popolazione target finale</b>		<b>1.498.853</b>

sono: *acute myocardial infarction* (AMI), *stroke*, *first ever acute cardiovascular event* (FEACE); i primi due con dati provenienti dallo studio Degli Esposti et al (2012),<sup>11</sup> l'ultimo dallo studio Mazzaglia et al. (2009).<sup>10</sup>

Lo Scenario 2 si fonda sulla valorizzazione dell'accadimento di eventi CV (HR) osservata nello studio Becerra et al. (2015),<sup>17</sup> in cui si confronta la terapia con single-pill a quella con multi-pill. Gli eventi CV considerati sono: *acute coronary syndrome* (ACS), *revascularization*, *chronic heart failure* (CHF), *stroke* e *CV death*.

Per entrambi gli scenari, gli eventi sono stati valorizzati economicamente ricorrendo alle "Tariffe delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti, per tipo di ricovero", quindi correlando ciascuno di essi al rispettivo codice DRG (Diagnosis Related Group), cui corrisponde un determinato costo per la degenza del paziente. Sia nello Scenario 1 sia nello Scenario 2 la valorizzazione ha seguito due approcci:

**TABELLA 2**  
Costo dei farmaci

Farmaci	Dosaggi	Unità confezione	Posologia die	Costo	Prezzo unità	Prezzo unità terapia	Δ Single vs Multi
Ezetimibe + Atorvastatina	10 + 10 mg	30	1	€ 10,30	€ 0,34	€ 0,34	
Atorvastatina	10 mg	30	1	€ 4,35	€ 0,15	€ 0,85	€ 0,51
Ezetimibe	10 mg	30	1	€ 21,16	€ 0,71		
Ezetimibe + Atorvastatina	20 + 10 mg	30	1	€ 11,83	€ 0,39	€ 0,39	
Atorvastatina	20 mg	30	1	€ 7,96	€ 0,27	€ 0,97	€ 0,58
Ezetimibe	10 mg	30	1	€ 21,16	€ 0,71		
Ezetimibe + Atorvastatina	40 + 10 mg	30	1	€ 12,50	€ 0,42	€ 0,42	
Atorvastatina	40 mg	30	1	€ 9,56	€ 0,32	€ 1,02	€ 0,61
Ezetimibe	10 mg	30	1	€ 21,16	€ 0,71		

- » A) più conservativo, ricorrendo a un DRG meno costoso (DRG senza complicanze) → Scenari 1.A e 2.A
- » B) più oneroso, ricorrendo a un DRG più costoso (DRG con complicanze) → Scenari 1.B e 2.B

Il BIM contempla una sintesi per ciascun scenario e anche una sintesi finale, che consente di osservare i risparmi totali che si genererebbero in seguito al trattamento con single-pill, dettagliati per costo dei farmaci e costo degli eventi, sia su base nazionale che su base regionale. Inoltre, il BIM consente ampia personalizzazione, permettendo di scegliere la popolazione target reale che si suppone trattare con single-pill, generando così molteplici simulazioni.

## RISULTATI

I risultati del BIM sono suddivisi nei due scenari proposti. Negli Scenari 1 e 2, il costo annuo per paziente della terapia a base di ezetimibe e atorvastatina, considerando i prezzi al pubblico, risulta essere:

- » Ezetimibe 10 mg + atorvastatina 10 mg → € 310,58 (multi-pill) vs € 125,40 (single-pill)
- » Ezetimibe 10 mg + atorvastatina 20 mg → € 354,54 (multi-pill) vs € 144,03 (single-pill)
- » Ezetimibe 10 mg + atorvastatina 40 mg → € 374,02 (multi-pill) vs € 152,19 (single-pill)

Simulando una situazione in cui tutti e tre i dosaggi vengono parimente utilizzati nella popolazione, si è preso in considerazione il costo medio della multi-pill

(€ 346,66) e quello della single-pill (€ 140,66), come si può osservare in Tabella 3.

## SCENARIO 1

Nello Scenario 1 si è ricavata la percentuale di accadimento annua nel campione (1000 persone), una per ciascun livello di aderenza. Da quattro percentuali di accadimento, corrispondenti ai livelli di aderenza, se ne sono ottenute due: una corrispondente alla bassa aderenza (L e IL), quindi all'uso di multi-pill, e una all'alta aderenza (IH, H), quindi all'uso della single-pill.

Le percentuali di accadimento degli eventi nel campione sono:

- » AMI → 1,60% (multi-pill) e 1,28% (single-pill)
- » Stroke → 3,25% (multi-pill) e 2,53% (single-pill)
- » FEACE → 4,40% (multi-pill) e 2,96% (single-pill)

### Scenario 1.A

Nello Scenario 1.A per AMI si è considerato il DRG 122 (€ 3.377) che, moltiplicato per la percentuale di accadimento annuo, determina un costo per paziente pari a € 53,91 per multi-pill e € 43,37 per single-pill, con una differenza di € 10,54. Per lo stroke si è ricorso al DRG 559 (€ 6.074) che, moltiplicato per la percentuale di accadimento annuo, porta a un costo per paziente pari a € 197,64 per multi-pill e € 153,82 per single-pill, con una differenza di € 43,82. Per FEACE si è utilizzato il DRG 127 (€ 3.052) che, moltiplicato per la percentuale di accadimento annuo, risulta in un costo per paziente pari a

**TABELLA 3**

Costo delle multi-pill e single-pill

Costo multi-pill vs single-pill						
Farmaci	Dosaggio	Costo annuo pz.	% Dosaggio	Tipo farmaco	Costo annuo pz.	Δ Single vs Multi
Multi-pill	10 + 10 mg	310,58 €	33%	Multi-pill	346,66 €	-206,00 €
Single-pill		125,40 €				
Multi-pill	10 + 20 mg	354,54 €	33%	Single-pill	140,66 €	
Single-pill		144,03 €				
Multi-pill	10 + 40 mg	374,02 €	34%	Single-pill	140,66 €	
Single-pill		152,19 €				

€ 134,16 per multi-pill e € 90,29 per single-pill, con una differenza di € 43,87.

Il costo totale annuo per paziente degli eventi CV nello scenario 1.1 risulta pari a: € 385,72 (multi-pill) e € 287,48 (single-pill), con una differenza di € 98,24.

Il costo totale annuo per paziente (Tabella 4), dato dalla somma tra costo della terapia ed eventi CV, risulta pari a: € 732,37 (multi-pill) e € 428,14 (single-pill), con una differenza di € 304,23.

### Scenario 1.B

Nello Scenario 1.B per AMI si è considerato il DRG 121 (€ 4.700) che, moltiplicato per le percentuali di accadimento annuo, determina un costo annuo per paziente pari a € 75,04 (multi-pill) e € 60,38 (single-pill), con una differenza di € 14,66. Per lo stroke si è ricorso al DRG 559 (€ 6.074) che, moltiplicato per le percentuali di accadimento annuo, porta a un costo annuo per paziente pari a € 197,64 (multi-pill) e € 153,82 (single-pill), con una differenza di € 43,82. Per FEACE si è utilizzato il DRG 129 (€ 4.000) che, moltiplicato per le percentuali di accadimento annuo, risulta in un costo annuo per paziente pari a € 175,82 (multi-pill) e € 118,33 (single-pill), con una differenza di € 57,49.

Il costo totale annuo per paziente degli eventi CV nello scenario 1.2 risulta pari a: € 448,51 (multi-pill) e € 332,52 (single-pill), con una differenza di € 115,99.

Il costo totale annuo per paziente (Tabella 5), dato dalla somma tra costo della terapia ed eventi CV, risulta pari a: € 795,17 (multi-pill) e € 473,18 (single-pill), con una differenza di € 321,99.

### SCENARIO 2

Nello Scenario 2 le percentuali di accadimento degli eventi nel campione (1000 persone) sono:

- » ACS → 0,75% (multi-pill) e 0,61% (single-pill)
- » Revascularization → 1,21% (multi-pill) e 1,04% (single-pill)
- » CHF → 0,34% (multi-pill) e 0,32% (single-pill)
- » Stroke → 0,29% (multi-pill) e 0,23% (single-pill)
- » CV death → 0,64% (multi-pill) e 0,55% (single-pill)

### Scenario 2.A

Nello scenario 2.A per ACS si è considerato il DRG 122 (€ 3.377) che, moltiplicato per le percentuali di accadimento annuo, determina un costo annuo per paziente di € 25,43 (multi-pill) e € 20,62 (single-pill), con una differenza di € 4,81. Per la revascularization si è preso in considerazione il DRG 549 (€ 18.154) che, moltiplicato per le percentuali di accadimento annuo, porta a un costo annuo per paziente di € 219,23 (multi-pill) e € 189,69 (single-pill), con una differenza di € 29,54. Per il CHF si è utilizzato il DRG 127 (€ 3.052) che, moltiplicato per le percentuali di accadimento annuo, risulta in un costo annuo per paziente di € 10,33 (multi-pill) e € 9,87 (single-pill), con una differenza di € 0,46. Per lo stroke si è considerato il DRG 559 (€ 6.073) che, moltiplicato per le percentuali di accadimento annuo, determina un costo annuo per paziente di € 17,55 (multi-pill) e € 14,09 (single-pill), con una differenza di € 3,46. Per la CV death si è ricorsi al DRG 123 (€ 4.018) che, moltiplicato per le percentuali di accadimento, genera un costo annuo per

**TABELLA 4**  
Scenario 1.A

	Farmaci	Eventi	Farmaci + Eventi	Δ Single vs Multi
Multi-pill	346,66 €	385,72 €	732,37 €	-304,23 €
Single-pill	140,66 €	287,48 €	428,14 €	

**TABELLA 5**  
Scenario 1.B

	Farmaci	Eventi	Farmaci + Eventi	Δ Single vs Multi
Multi-pill	346,66 €	448,51 €	795,17 €	-321,99 €
Single-pill	140,66 €	332,52 €	473,18 €	

paziente di € 25,79 (multi-pill) e € 21,98 (single-pill), con una differenza di € 3,81.

Il costo totale annuo per paziente degli eventi CV risulta pari a: € 298,34 (multi-pill) e € 256,22 (single-pill), con una differenza di € 42,12.

Il costo totale annuo per paziente (Tabella 6), dato dalla somma tra costo della terapia ed eventi CV, risulta pari a: € 644,99 (multi-pill) e € 396,88 (single-pill), con una differenza di € 248,11.

### Scenario 2.B

Nello scenario 2.B per ACS si è considerato il DRG 121 (€ 4.700) che, moltiplicato per le percentuali di accadimento annuo, determina un costo annuo per paziente di € 35,40 (multi-pill) e € 28,70 (single-pill), con una differenza di € 6,70. Per la revascularization si è ricorso al DRG 547 (€ 22.125) che, moltiplicato per le percentuali di accadimento annuo, porta a un costo annuo per paziente di € 267,18 (multi-pill) e € 231,18 (single-pill), con una differenza di € 36,00. Nel caso del CHF si è preso in considerazione il DRG 127 (€ 3.052) che, moltiplicato per le percentuali di accadimento annuo, genera costo annuo per paziente di € 10,33 (multi-pill) e € 9,87 (single-pill), con una differenza di € 0,46. Per lo stroke si è considerato il DRG 559 (€ 6.073) che, moltiplicato per le percentuali di accadimento annuo, risulta in un costo annuo per paziente di € 17,55 (multi-pill) e € 14,09 (single-pill), con una differenza di € 3,46. Per la CV death si è utilizzato il DRG 123 (€ 4.018) che, moltiplicato per le percentuali di accadimento, determina un costo annuo per paziente di € 25,79 (multi-pill) e € 21,98 (single-pill), con una differenza di € 3,81.

Il costo totale annuo per paziente degli eventi CV risulta pari a: € 356,25 (multi-pill) e € 305,79 (single-pill), con una differenza di € 50,46.

Il costo totale annuo per paziente (Tabella 7), dato dalla somma tra costo della terapia ed eventi CV, risulta pari a: € 702,91 (multi-pill) e € 446,45 (single-pill), con una differenza di € 256,46.

### SINTESI FINALE SCENARI 1 E 2

Considerando la popolazione target (1.498.853), supponendo che la popolazione reale finale sia il 50% (749.427), e che il 50% di questa sia trattato con single-pill (374.713), applicando gli Scenari 1 e 2 elaborati, ne risulta quanto segue. Contemplando lo Scenario 1.A (Tabella 8), il costo totale annuo risulta pari a € 434.859.326, in calo di € 113.999.976 (-21%) rispetto alla situazione con solo multi-pill (€ 548.859.302). Prendendo in considerazione lo scenario 1.B (Tabella 9), il costo totale annuo risulta pari a € 475.265.772, in calo di € 120.652.421 (-20%), rispetto al caso di sola multi-pill (€ 595.918.193). Analizzando lo scenario 2.A (Tabella 10), il costo totale annuo risulta pari a € 390.401.874, in calo di € 92.972.008 (-19%) rispetto alla situazione con solo multi-pill (€ 483.373.882). Osservando lo scenario 2.B (Tabella 11), il costo totale annuo risulta pari a € 430.679.256, in calo di € 96.099.400 (-18%) rispetto al caso di sola multi-pill (€ 526.778.656).

## DISCUSSIONE

Le patologie cardiovascolari presentano un impatto crescente in termini di prevalenza, incidenza e morta-

**TABELLA 6**  
Scenario 2.A

	Farmaci	Eventi	Farmaci + Eventi	Δ Single vs Multi
Multi-pill	346,66 €	298,34 €	644,99 €	-248,11 €
Single-pill	140,66 €	256,22 €	396,88 €	

**TABELLA 7**  
Scenario 2.B

	Farmaci	Eventi	Farmaci + Eventi	Δ Single vs Multi
Multi-pill	346,66 €	356,25 €	702,91 €	-256,46 €
Single-pill	140,66 €	305,79 €	446,45 €	



lità totale, stimata in 12,1 milioni di decessi nel mondo nel 1991, 18,6 milioni nel 2019, e 23,6 milioni nel 2030.<sup>2,18</sup> Nell'Unione Europea le CVD costituiscono la prima causa di morte con 1,8 milioni di decessi ogni anno, pari a

circa il 37% della mortalità totale. Nel 2015, i nuovi casi stimati di CVD in UE sono stati 6,1 milioni, e la prevalenza nello stesso anno risultava pari ad almeno 49 milioni di casi, in aumento rispettivamente del 34% e del 29%

**TABELLA 8**

Simulazione scenario 1.A

	% Uso	Pop. reale finale	Costo farmaci	Costo eventi	Costo farmaci + eventi
Situazione uso solo multi-pill	100%	749.427	259.792.582 €	289.066.720 €	548.859.302 €
Single-pill	50%	374.713	52.705.885 €	107.723.790 €	160.429.675 €
Multi-pill	50%	374.713	129.896.291 €	144.533.360 €	274.429.651 €
TOTALE	100%	749.427	182.602.176 €	252.257.150 €	434.859.326 €
Δ Single vs multi-pill			-77.190.406 € -30%	-36.809.570 € -13%	-113.999.976 € -21%

**TABELLA 9**

Simulazione scenario 1.B

	% Uso	Pop. reale finale	Costo farmaci	Costo eventi	Costo farmaci + eventi
Situazione uso solo multi-pill	100%	749.427	259.792.582 €	336.125.611 €	595.918.193 €
Single-pill	50%	374.713	52.705.885 €	124.600.790 €	177.306.676 €
Multi-pill	50%	374.713	129.896.291 €	168.062.806 €	297.959.096 €
TOTALE	100%	749.427	182.602.176 €	292.663.596 €	475.265.772 €
Δ Single vs multi-pill			-77.190.406 € -30%	-43.462.015 € -13%	-120.652.421 € -20%

**TABELLA 10**

Simulazione scenario 2.A

	% Uso	Pop. reale finale	Costo farmaci	Costo eventi	Costo farmaci + eventi
Situazione uso solo multi-pill	100%	749.427	259.792.582 €	223.581.300 €	483.373.882 €
Single-pill	50%	374.713	52.705.885 €	96.009.048 €	148.714.933 €
Multi-pill	50%	374.713	129.896.291 €	111.790.650 €	241.686.941 €
TOTALE	100%	749.427	182.602.176 €	207.799.698 €	390.401.874 €
Δ Single vs multi-pill			-77.190.406 € -30%	-15.781.603 € -7%	-92.972.008 € -19%

**TABELLA 11**

Simulazione scenario 2.B

	% Uso	Pop. reale finale	Costo farmaci	Costo eventi	Costo farmaci + eventi
Situazione uso solo multi-pill	100%	749.427	259.792.582 €	266.986.074 €	526.778.656 €
Single-pill	50%	374.713	52.705.885 €	114.582.043 €	167.289.928 €
Multi-pill	50%	374.713	129.896.291 €	133.493.037 €	263.389.328 €
TOTALE	100%	749.427	182.602.176 €	248.077.080 €	430.679.256 €
Δ Single vs multi-pill			-77.190.406 € -30%	-18.908.994 € -7%	-96.099.400 € -18%

per maschi e femmine rispetto al 1990.<sup>3</sup> Anche in Italia le malattie cardiovascolari costituiscono la prima causa di morte, determinando circa 220 mila decessi l'anno (il 27,1% del totale), di cui 96.017 tra i maschi e 124.439 tra le femmine; nel dettaglio, 62.434 morti sono attribuiti a malattie ischemiche del cuore, 53.901 ad altre malattie del cuore e 55.434 a patologie cerebrovascolari.<sup>19</sup> In termini di ospedalizzazioni, l'insieme dei disturbi dell'apparato cardiocircolatorio costituisce altresì la principale causa di ricovero in Italia: nel 2019, per le CVD si sono registrate 863.505 dimissioni (il 14,3% del totale) e 6.222.673 giornate di degenza (7,2 giorni di degenza media).<sup>19</sup>

Per comprendere pienamente l'impatto delle malattie cardiovascolari, è utile confrontare il numero totale di decessi annui per CVD con quelli per COVID-19; infatti, al 29 ottobre 2021, quindi a circa un anno e mezzo dall'inizio della pandemia, il numero di persone decedute per SARS-CoV-2 in Italia risulta pari a 132.004 soggetti.<sup>20</sup> Questo significa che, in un anno e mezzo, il COVID-19 ha determinato il decesso di poco più della metà dei pazienti che annualmente muoiono per malattie cardiovascolari nel nostro Paese.<sup>19</sup>

Il trattamento delle CVD basato su farmaci ipolipemizzanti, come statine, spesso associate a ezetimibe, presenta un limite legato al livello non ottimale di aderenza dei pazienti, che determina insuccessi terapeutici, peggioramenti negli outcome clinici e aumento dei costi.<sup>7</sup> A livello nazionale, secondo l'AIFA, solo il 41,9% dei pazienti trattati con farmaci ipolipemizzanti presenta alta aderenza, con differenze geografiche, di età e di eventuali patologie concomitanti; ad esempio, nel Nord Italia risulta alto aderente il 44,8% dei pazienti, al Centro il 42,0% e al Sud il 39,0%.<sup>5</sup>

I risultati del BIM appena proposto permettono di constatare come, oltre a una significativa riduzione nel prezzo (-60% c.ca), il trattamento con single-pill a base di ezetimibe 10 mg e atorvastatina (10 mg, 20 mg o 40 mg) possa determinare una riduzione nell'accadimento di eventi CV e, quindi, un significativo risparmio annuo per paziente, nel range € 248,11 – € 321,99, ri-

spetto alla terapia con multi-pill. Ipotizzando, ad esempio, una popolazione reale pari alla metà del target, di cui metà in trattamento con single-pill, si osservano potenziali risparmi su scala nazionale pari a circa € 100.000.000. I dati emersi col BIM sono in linea con le attuali evidenze registrate sul tema delle SPC e con studi simili, in cui si contemplano i miglioramenti clinici per i pazienti e i risparmi sui sistemi sanitari nazionali.<sup>12-14,21</sup> Ad esempio, nel lavoro di Aslam et al. la terapia con single-pill presenta una probabilità quasi doppia (1,95 volte) di generare pazienti alto aderenti, determinando risparmi annui per \$ 3.000 rispetto ai basso aderenti.<sup>9</sup> Un altro lavoro evidenzia come i pazienti trattati con single-pill mostrino un risparmio pari a \$ 202,9 in 15 mesi rispetto a coloro che sono trattati con multi-pill.<sup>22</sup> Un altro studio ancora sottolinea un dato molto interessante per cui la terapia con single-pill, oltre a recare un risparmio di spesa per il paziente, permette di ottenere un miglioramento nella qualità di vita dello stesso.<sup>23</sup>

Sulla base di quanto emerso e dei risultati ottenuti si constata come le FDC a base di ezetimibe 10 mg e atorvastatina (10 mg, 20 mg o 40 mg) possano costituire un importante strumento per determinare un miglioramento dell'aderenza alle terapie ipolipemizzanti, che in Italia è troppo spesso non ottimale. Un miglioramento dell'aderenza che a sua volta genererebbe sensibili miglioramenti negli outcome clinici dei pazienti e, quindi, risparmi significativi, molto importanti nell'ottica della revisione della spesa – in particolare quella sanitaria – cui lo Stato dovrà sempre più ricorrere innanzi al graduale invecchiamento della popolazione.

Il risultato del presente lavoro si basa su simulazioni validate dalla letteratura scientifica; questo costituisce il limite importante del BIM appena proposto. Sarebbe auspicabile sviluppare futuri approfondimenti di real world al fine di dimostrare e validare come i risultati emersi nella letteratura scientifica riescano a entrare in pratica clinica, mostrando il reale impatto in termini di aderenza, outcome clinici e sostenibilità futura della spesa farmaceutica e sanitaria.

Per concludere, l'impiego di farmaci ipolipemizzanti,

come statine in associazione a ezetimibe, risulta essere caratterizzato da un'aderenza non ottimale, con conseguenze importanti dal punto di vista clinico, economico e sanitario. Quindi, le single-pill combination si presentano quale utile strumento per migliorare queste criticità, in quanto, oltre ad avere un costo inferiore rispetto alle multi-pill, semplificano i regimi terapeutici,

migliorando l'aderenza e, in ultima istanza, la qualità di vita dei pazienti.

## DISCLOSURE

Il presente lavoro è stato sviluppato con il contributo economico incondizionato di Sandoz Italia.

## BIBLIOGRAFIA

- Ministero della Salute - Malattie cardiovascolari [Internet]. [cited 2021 Nov 16]. Available from: [https://www.salute.gov.it/portale/donna/dettaglioContenutiDonna.jsp?lingua=italiano&id=4490&area=Salute\\_donna&menu=patologie](https://www.salute.gov.it/portale/donna/dettaglioContenutiDonna.jsp?lingua=italiano&id=4490&area=Salute_donna&menu=patologie).
- Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. *Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study*. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):2982-3021.
- Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, Bhatnagar P. *European Cardiovascular Disease Statistics 2017*. Eur Hear Netw [Internet]. 2017;94-100. Available from: <https://www.ehnheart.org/cvd-statistics/cvd-statistics-2017.html>.
- Centre for Economics and Business Research. The economic cost of cardiovascular disease from 2014-2020 in six European economies. 2014;(August):14. Available from: [https://www.sanita24.ilsole24ore.com/pdf/2010/Sanita2/\\_Oggetti\\_Correlati/Documenti/Dibattiti-e-Idee/3Cebr - The economic cost of cardiovascular disease from 2014-2020 in six European economies.pdf?uuiid=AbV1x4QK%0Ahttps://cebr.com/wp-content/uploads/2015/08](https://www.sanita24.ilsole24ore.com/pdf/2010/Sanita2/_Oggetti_Correlati/Documenti/Dibattiti-e-Idee/3Cebr - The economic cost of cardiovascular disease from 2014-2020 in six European economies.pdf?uuiid=AbV1x4QK%0Ahttps://cebr.com/wp-content/uploads/2015/08).
- AlFA - Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei Farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2020. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2021.
- Ferreira AM, Marques da Silva P. *Defining the Place of Ezetimibe/Atorvastatin in the Management of Hyperlipidemia*. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2017;17(3):169-81.
- Martin-Ruiz E, Olry-de-Labry-Lima A, Ocaña-Riola R, Epstein D. *Systematic Review of the Effect of Adherence to Statin Treatment on Critical Cardiovascular Events and Mortality in Primary Prevention*. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2018;23(3):200-15.
- Volpe M, Degli Esposti L, Romeo F, Trimarco B, Bovenzi FM, Mastro-marino V, et al. *Il ruolo dell'aderenza al trattamento farmacologico nella terapia cronica delle malattie cardiovascolari: documento intersocietario di consenso*. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2014;15(10):3-10.
- Aslam F, Haque A, Lee V, Foody JA. *Patient adherence and preference considerations in managing cardiovascular risk: Focus on single pill and amlodipine/atorvastatin fixed combination*. *Patient Prefer Adherence*. 2009;3:61-6.
- Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M, Filippi A, Sessa E, Immordino V, et al. *Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients*. *Circulation*. 2009;120(16):1598-605.
- Degli Esposti L, Saragoni S, Batacchi P, Benemei S, Geppetti P, Sturani A, et al. *Adherence to Statin Treatment and Health Outcomes in an Italian Cohort of Newly Treated Patients: Results From an Administrative Database Analysis*. *Clin Ther [Internet]*. 2012;34(1):190-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2011.12.011>.
- Thom S, Poulter N, Field J, Patel A, Prabhakaran D, Stanton A, 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 - J Am Med Assoc*. 2013;310(9):918-29.
- Katzmann JL, Sorio-Vilela F, Dornstauder E, Fraas U, Smieszek T, Zappacosta S, et al. *Non-statin lipid-lowering therapy over time in very-high-risk patients: effectiveness of fixed-dose statin/ezetimibe compared to separate pill combination on LDL-C*. *Clin Res Cardiol [Internet]*. 2020;(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01740-8>.
- Bramlage P, Sims H, Minguet J, Ferrero C. *The polypill: An effective approach to increasing adherence and reducing cardiovascular event risk*. *Eur J Prev Cardiol [Internet]*. 2017;24(3):297-310. Available from: <https://doi.org/10.1177/2047487316674817>.
- AlFA, Foglietto illustrativo Ancilleg. 2017;1-9.
- Poli A, Tragni E, Casula M, Filippi A, Diotti R, Brignoli O, et al. *How many patients need statin treatment in a low-cardiovascular-risk country? Low-density lipoprotein-cholesterol target and distance from target distribution in an Italian cohort*. *Nutr Metab Cardiovasc Dis [Internet]*. 2012;22(4):327-36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2010.06.009>.
- Becerra V, Gracia A, Desai K, Abogunrin S, Brand S, Chapman R, 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;5(5):1-9.
- Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. *Heart Disease and Stroke Statistics - 2019 Update: A Report From the American Heart Association*. Vol. 139, *Circulation*. 2019;56-528.
- Ministero della Salute, DGDPSS - U8. *Prevenzione delle malattie cardiovascolari lungo il corso della vita [Internet]*. 2021. Available from: [https://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_3128\\_allegato.pdf](https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_3128_allegato.pdf).
- Ministero della Salute. *Nuovo coronavirus [Internet]*. Available from: <https://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioContenutiNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&id=5338&area=nuovoCoronavirus&menu=vuoto>.
- Jowett S, Barton P, Roalfe A, Fletcher K, Hobbs FDR, McManus RJ, 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 [Internet]*. 2017;12(9):1-15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0182625>.
- Singh K, Crossan C, Laba TL, Roy A, Hayes A, Salam A, et al. *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;262:71-8.
- Ren M, Xuan D, Lu Y, Fu YY, Xuan J. *Economic evaluation of olmesartan/amlodipine fixed-dose combination for hypertension treatment in China*. *J Med Econ [Internet]*. 2020;23(4):394-400. Available from: <https://doi.org/10.1080/13696998.2019.1699799>.



**makinglife**

[www.makinglife.it](http://www.makinglife.it) | [info@makinglife.it](mailto:info@makinglife.it)