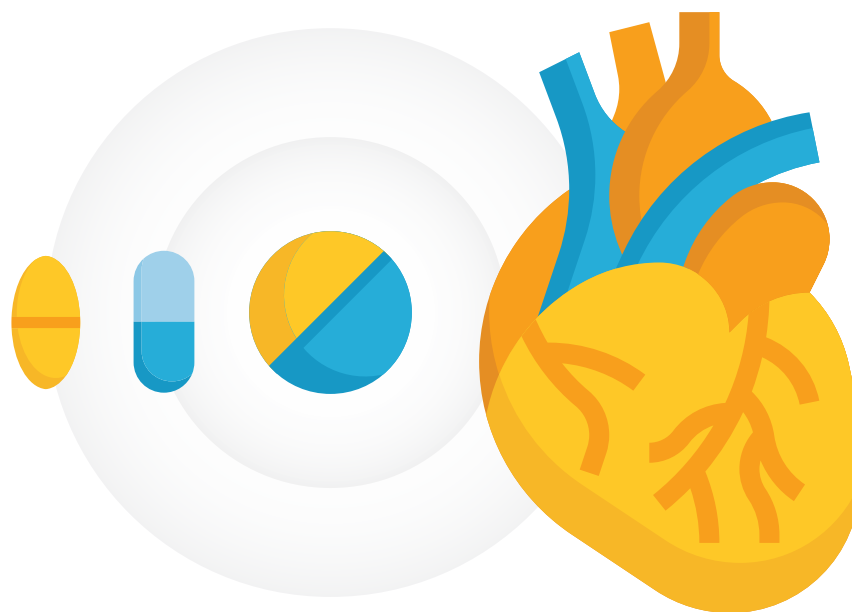


CLINICO ECONOMICS

ITALIAN ARTICLES ON OUTCOMES RESEARCH

Il ruolo delle combinazioni a dose fissa in ambito cardiovascolare in Italia: aspetti farmaco-economici, appropriatezza d'uso e aderenza di terapie antipertensive in *single-pill* (associazione fissa)





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

Editor in Chief

Giorgio L. Colombo

Associate Editors

Davide Croce
Luca Degli Esposti
Francesco S. Mennini

Project Assistant

M. Chiara Valentino

Editorial Board

Giacomo M. Bruno	Chiara Ottolini
Giorgio W. Canonica	Martino Recchia
Mauro Caruggi	Edgardo Somigliana
Stefano Carugo	Enrico Torre
Mauro De Rosa	Pierluigi Viale
Sergio Di Matteo	

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. 2024

Volume n. 19/2024 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.

Il ruolo delle combinazioni a dose fissa in ambito cardiovascolare in Italia: aspetti farmacoeconomici, appropriatezza d'uso e aderenza di terapie antipertensive in *single-pill* (associazione fissa)

Bruno GM¹ | Di Matteo S² | Martinotti C² | Valentino MC² | Colombo GL^{1,3}

¹ C.E.F.A.T. Centro di Economia del Farmaco e delle Tecnologie Sanitarie, Dip.to di Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Pavia, Italia

² Centro di Ricerca, S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche, Milano, Italia

³ Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Pavia, Italia

Corresponding author

Giorgio L. Colombo. Via G. Previati 74 20149 Milano c/o S.A.V.E. E-mail: giorgio.colombo@savestudi.it Tel: +39 02 48519230

ABSTRACT

OBIETTIVO

Globalmente, 523 milioni di persone soffrono di malattie cardiovascolari, con 49 milioni di casi nell'Unione Europea. L'ipertensione è un noto fattore di rischio, gestito attraverso l'uso continuativo di farmaci antipertensivi come gli ACE-inibitori e i Beta-bloccanti per mantenere la pressione sanguigna nei limiti consigliati. Tuttavia, si registra una bassa adesione ai trattamenti. Le terapie possono essere semplificate tramite l'uso delle combinazioni fisse (FDC) o uso delle singole pillole (SPC), cruciali per facilitare la gestione. Un modello di budget impact (BIM) è stato sviluppato per valutare l'impatto economico delle terapie *single-pill* rispetto a quelle *multi-pill*.

METODI

La valutazione dell'impatto sul sistema sanitario delle *single-pill* (associazione fissa) e *multi-pill* (associazione estemporanea) e il relativo differenziale di costo sono stati effettuati considerando sia i costi diretti associati alle singole terapie, sia ulteriori costi legati ad eventi cardiovascolari che sono trattati in due differenti scenari: 1 e 2. Lo scenario 1 si basa sui costi diretti delle terapie e sui costi correlati tra l'accadimento di eventi CV e la classificazione di 4 livelli di aderenza: bassa, medio-bassa, medio-alta, e alta. Lo scenario 2 si basa sui costi diretti delle terapie e sui costi degli eventi avversi associati ai diversi trattamenti con frequenze di

accadimento tratte da dati di letteratura. Sia nello scenario 1 sia nello scenario 2 la valorizzazione ha seguito due approcci: più conservativo, ricorrendo a un DRG senza complicanze (scenari 1.A e 2.A) e uno più oneroso, ricorrendo a un DRG con complicanze (scenari 1.B e 2.B).

RISULTATI

Contemplando lo scenario 1.A con una valorizzazione di eventi senza complicanze correlati all'aderenza, il costo totale annuo risulta pari a 31.674.481 €, in calo di 11.655.688 € (-26,9%) rispetto alla situazione con solo *multi-pill* (associazione estemporanea) (43.330.169 €). Prendendo in considerazione lo scenario 1.B con una valorizzazione di eventi con complicanze correlati all'aderenza, il costo totale annuo risulta pari a 35.871.541 €, in calo di 13.663.074 € (-27,6%) rispetto alla situazione con solo *multi-pill* (associazione estemporanea) (49.534.615 €). Analizzando lo scenario 2.A con una valorizzazione di eventi senza complicanze da dati di letteratura, il costo totale annuo risulta pari a 28.977.471 €, in calo di 4.478.937 € (-13,4%) rispetto alla situazione con solo *multi-pill* (associazione estemporanea) (33.456.408 €). Osservando lo scenario 2.B con una valorizzazione di eventi con complicanze da dati di letteratura, il costo totale annuo risulta pari a 33.643.464 €, in calo di 5.264.530 € (-13,5%) rispetto alla situazione con solo *multi-pill* (associazione estemporanea) (38.907.993 €).

DISCUSSIONE

Il modello evidenzia le molteplici criticità legate all'utilizzo di trattamenti *multi-pill* (associazione estemporanea) nell'ipertensione rispetto al trattamento con *single-pill* (associazione fissa) che comporterebbero un risparmio economico per l'acquisto dei prodotti e, soprattutto, una maggior aderenza al trattamento. Ciò si traduce in un minor rischio di eventi CV e, di conseguenza, in un minor costo annuale per paziente.

KEYWORDS

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

INTRODUZIONE

Le patologie cardiovascolari (CVD) rappresentano una priorità di salute pubblica a livello globale. Sono 523 milioni gli affetti da CVD nel mondo, un numero sostanzialmente raddoppiato in trent'anni.¹ Le CVD costituiscono la principale causa di decesso sia nell'Unione Europea (UE) che in Italia, causando rispettivamente 1,8 milioni e 220 mila decessi l'anno.² Le patologie cardiovascolari causano anche una notevole occupazione dei nosocomi, determinando solo in Italia 863.000 ospedalizzazioni nel 2019, pari a 6.222.673 giornate di degenza (7,2 giorni di degenza media).³

L'impatto delle CVD è tale da determinare un elevato peso economico sui sistemi sanitari nazionali e sui cittadini; infatti, si stima un costo complessivo annuo (costi diretti più costi indiretti) pari a 210 miliardi di euro nell'UE e 23 miliardi di euro in Italia.^{2,4} Dato il notevole *burden*, le attività di diagnosi, prevenzione e trattamento delle CVD sono fondamentali al fine di migliorare gli outcome, ridurre il rischio di ospedalizzazione e morte per i pazienti e, come conseguenza, i costi.

Uno dei principali fattori di rischio per queste patologie è rappresentato dall'alta pressione sanguigna, il cui controllo e trattamento viene realizzato attraverso l'impiego prolungato di farmaci volti alla riduzione e al mantenimento dei valori pressori entro i limiti raccomandati: i farmaci con azione antipertensiva, come gli ACE-inibitori e i Beta-bloccanti.^{5,6} L'aderenza a questi trattamenti, cruciale per il successo terapeutico della prevenzione primaria e secondaria, è troppo spesso non ottimale.^{7,8} Ciò trova conferme anche in Italia: il rapporto OsMed 2022 sottolinea che l'alta e bassa aderenza al trattamento con antipertensivi è stata rispettivamente del 52,4% e del 18,2%. Inoltre, la bassa aderenza tende ad aumentare con l'età.⁹ Le cause di quest'ultima sono molteplici. Sicuramente, una molto impattante consiste nella complessità del regime terapeutico. Al fine di semplificare le terapie possono avere un ruolo importante le *single-pill combination* (SPC) (associazione fissa) o *fixed-dose combination* (FDC), associazioni a dosaggio fisso date dalla combinazione di due o più

principi attivi all'interno dello stesso farmaco.^{10,11,12} Tali combinazioni si differenziano da quelle estemporanee (*multi-pill* associazione estemporanea) che, essendo costituite da farmaci somministrati separatamente, nonostante facenti parte della stessa terapia, rendono più complicato il regime terapeutico.

I benefici d'uso delle FDC sono sostenuti da molteplici studi internazionali e, sicuramente, fra tali benefici rientra il miglioramento del profilo di aderenza del paziente. In letteratura è stato evidenziato come i soggetti che assumono SPC abbiano una maggiore probabilità (fino al 40% circa), di essere alto aderenti rispetto a quelli trattati con *multi-pill* (associazione estemporanea).¹³ Tra gli studi di maggior rilievo nel dibattito sulle FDC si colloca l'UMPIRE (*Use of a Multidrug Pill in Reducing Cardiovascular Events*). In tale trial randomizzato è stato evidenziato come l'uso delle *single-pill* (associazione fissa) aumenti significativamente l'aderenza terapeutica: l'88% e l'86% dei pazienti è risultato ancora aderente, rispettivamente, a 12 e 15 mesi, a differenza del gruppo *multi-pill* (associazione estemporanea), in cui è risultata una percentuale di aderenza del 65% sia a 12 che a 15 mesi. Nello stesso studio è stato inoltre evidenziato come l'aumento di aderenza sia in grado di migliorare anche gli outcome clinici dei soggetti trattati con FDC, tanto da osservare una riduzione significativa sia nei valori di pressione arteriosa sistolica sia nei livelli di colesterolo LDL.¹⁴

Traendo spunto dall'ampia letteratura sul tema, risulta evidente come l'analisi dell'impatto farmaco-economico delle *single-pill* (associazione fissa) possa risultare estremamente utile da un lato per i clinici, al fine di ottimizzare le terapie e migliorare gli outcome dei pazienti, dall'altro per i decisori pubblici in termini di controllo della spesa farmaceutica e, più in generale della spesa sanitaria.

MATERIALI E METODI

Per determinare il potenziale impatto economico del trattamento con *single-pill* (associazione fissa) rispetto alla *multi-pill* (associazione estemporanea), è stato

sviluppato un modello di budget impact (BIM). Tale modello che ha considerato le associazioni di: rosuvastatina/ramipril – amlodipina/valsartan/idroclorotiazide – amlodipina/valsartan – ramipril/amlodipina/idroclorotiazide – ramipril/bisoprololo, nei dosaggi disponibili sul mercato, confrontando l’impatto sul Sistema Sanitario della combinazione fissa (*single-pill*) rispetto alle combinazioni estemporanee (*multi-pill* associazione estemporanea).

È stata calcolata la popolazione italiana eleggibile al trattamento con le associazioni dei farmaci antipertensivi in analisi. Partendo dalla popolazione totale italiana¹⁵ e sapendo che la prevalenza in Italia dei pazienti affetti da ipertensione è pari al 26,6%,⁹ il numero di pazienti affetti risulta pari a 15.654.291. Considerando solo i pazienti trattati con le associazioni prese in considerazione nel modello, la popolazione target finale risulta pari 94,127 che coincide con popolazione attuale in associazione estemporanea (Tabella 1).

Per quanto concerne i costi dei farmaci, per l’analisi è stato adottato il prezzo *ex-factory* al netto delle riduzioni di legge delle *single-* e *multi-pill* (associazione estemporanea), ricavato dal software “Gallery” di Farmadati (Tabella 2).

Per ciascuna associazione e relativo dosaggio, in forma fissa ed estemporanea, è stato quindi calcolato il prezzo per unità sulla base del costo per confezione delle unità contenute e della posologia come riportato in Tabella 2.

La valutazione dell’impatto sul sistema sanitario delle *single-pill* (associazione fissa) e *multi-pill* (associazione estemporanea) e il relativo differenziale di costo

sono stati effettuati considerando sia i costi diretti associati alle singole terapie, sia ulteriori costi legati ad eventi cardiovascolari che sono trattati in due differenti scenari.

Lo scenario 1 si basa sui costi diretti delle terapie e sui costi correlati 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 2022, a cui è stato attribuito il 18,2% e il 52,4% rispettivamente ai pazienti con bassa ed alta aderenza⁹ e quindi correlati alla quota di rischio che un evento CV possa verificarsi ricavando in questo modo il costo degli eventi avversi correlati all’aderenza per paziente. Gli eventi CV presi in considerazione sono: *acute myocardial infarction* (AMI), *stroke* e *first ever cardiovascular event*. Con l’ipotesi che i pazienti trattati con le *single-pill* (associazione fissa) abbiano un’aderenza medio-alta/alta, risulterebbe una minor frequenza di eventi cardiovascolari, con conseguente riduzione dei costi per il loro trattamento.

Lo scenario 2 si basa sui costi diretti delle terapie e sui costi degli eventi avversi associati ai diversi trattamenti con frequenze di accadimento tratte da dati di letteratura. Gli eventi CV considerati sono: *acute coronary syndrome* (ACS), *revascularization*, *congestive heart failure with hospitalization*, *stroke* e *CV death*.

Per entrambi gli scenari i costi degli eventi sono stati valorizzati economicamente ricorrendo alle “tariffe di prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti, per tipo

TABELLA 1

Popolazione di riferimento associazioni estemporanee

Totale Italia	Default value	Value used
Popolazione di riferimento ^a	58.850.717	58.850.717
Prevalenza ipertensione (%) ^b	26,6%	26,6%
Prevalenza ipertensione (N) ^c	15.654.291	15.654.291
Pazienti trattati con farmaci in esame (N) ^c	94.127	94.127
Popolazione target finale in associazione estemporanea		94.127

^a ISTAT, Popolazione residente al 1° gennaio 2023.¹⁵ ^b Elaborazione dati Rapporto Osservatorio Nazionale sull’impiego dei Medicinali. “L’uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2022”. Agenzia Italiana del Farmaco. Roma, 2023.⁹ ^c Calcolo.

di ricovero”; quindi, correlando a ciascun evento al rispettivo codice DRG (*diagnosis-related group*).¹⁶

Sia nello scenario 1 sia nello scenario 2 la valorizzazione ha seguito due approcci:

- » più conservativo, ricorrendo a un DRG senza complicanze → scenari 1.A e 2.A;
- » più oneroso, ricorrendo a un DRG con complicanze → scenari 1.B e 2.B.

TABELLA 2

Costo farmaci. Prezzo confezione *ex-factory* al netto delle riduzioni di legge (continua nella pagina seguente)

	Dosaggi	Unità conf.	Posologia die	Default value	User defined value	Value used	Prezzo unità
Rosuvastatina/ramipril							
Asurami	10+10 mg	30	1	6,49 €		6,49 €	0,22 €
Estemporanea rosuvastatina/ramipril	10+10 mg	30	1	6,98 €		6,98 €	0,23 €
Asurami	10+5 mg	30	1	5,20 €		5,20 €	0,17 €
Estemporanea rosuvastatina/ramipril	10+5 mg	30	1	5,58 €		5,58 €	0,19 €
Asurami	20+10 mg	30	1	8,26 €		8,26 €	0,28 €
Estemporanea rosuvastatina/ramipril	20+10 mg	30	1	8,87 €		8,87 €	0,30 €
Asurami	20+5 mg	30	1	6,98 €		6,98 €	0,23 €
Estemporanea rosuvastatina/ramipril	20+5 mg	30	1	7,48 €		7,48 €	0,25 €
Amlodipina/valsartan/idroclorotiazide							
Dipperam HCT	10+160+12,5 mg	28	1	5,80 €		5,80 €	0,21 €
Estemporanea amlodipina/valsartan/idroclorotiazide	10+160+12,5 mg	28	1	7,19 €		7,19 €	0,26 €
Dipperam HCT	10+160+25 mg	28	1	5,80 €		5,80 €	0,21 €
Estemporanea amlodipina/valsartan/idroclorotiazide	10+160+25 mg	28	1	7,68 €		7,68 €	0,27 €
Dipperam HCT	10+320+25 mg	28	1	6,95 €		6,95 €	0,25 €
Estemporanea amlodipina/valsartan/idroclorotiazide	10+320+25 mg	28	1	9,17 €		9,17 €	0,33 €
Dipperam HCT	5+160+25 mg	28	1	4,69 €		4,69 €	0,17 €
Estemporanea amlodipina/valsartan/idroclorotiazide	5+160+25 mg	28	1	6,82 €		6,82 €	0,24 €
Dipperam HCT	5+160+12,5 mg	28	1	4,69 €		4,69 €	0,17 €
Estemporanea amlodipina/valsartan/idroclorotiazide	5+160+12,5 mg	28	1	6,33 €		6,33 €	0,23 €
Amlodipina/valsartan							
Dipperam	10+160 mg	28	1	5,80 €		5,80 €	0,21 €
Estemporanea amlodipina/valsartan	10+160 mg	28	1	6,70 €		6,70 €	0,24 €
Dipperam	5+160 mg	28	1	4,69 €		4,69 €	0,17 €
Estemporanea amlodipina/valsartan	5+160 mg	28	1	5,84 €		5,84 €	0,21 €
Dipperam	5+80 mg	28	1	3,98 €		3,98 €	0,14 €
Estemporanea amlodipina/valsartan	5+80 mg	28	1	4,98 €		4,98 €	0,18 €
Ramipril/amlodipina/idroclorotiazide							
Pressafix	10+10+25 mg	30	1	5,54 €		5,54 €	0,18 €
Estemporanea amlodipina/valsartan/idroclorotiazide	10+10+25 mg	30	1	7,37 €		7,37 €	0,25 €
Pressafix	10+5+25 mg	30	1	4,38 €		4,38 €	0,15 €
Estemporanea amlodipina/valsartan/idroclorotiazide	10+5+25 mg	30	1	6,45 €		6,45 €	0,22 €
Pressafix	5+5+12,5 mg	30	1	3,71 €		3,71 €	0,12 €
Estemporanea amlodipina/valsartan/idroclorotiazide	5+5+12,5 mg	30	1	4,53 €		4,53 €	0,15 €
Pressafix	5+5+25 mg	30	1	3,71 €		3,71 €	0,12 €
Estemporanea amlodipina/valsartan/idroclorotiazide	5+5+25 mg	30	1	5,06 €		5,06 €	0,17 €

				Prezzo			
Ramipril/bisoprololo	Dosaggi	Unità conf.	Posologia die	Default value	User defined value	Value used	Prezzo unità
Ramilolo	10+10 mg	30	1	5,51 €		5,51 €	0,18 €
Estemporanea ramipril/bisoprololo	10+10 mg	30	1	6,05 €		6,05 €	0,20 €
Ramilolo	10+5 mg	30	1	5,29 €		5,29 €	0,18 €
Estemporanea ramipril/bisoprololo	10+5 mg	30	1	5,81 €		5,81 €	0,19 €
Ramilolo	2,5+1,25 mg	30	1	2,67 €		2,67 €	0,09 €
Estemporanea ramipril/bisoprololo	2,5+1,25 mg	30	1	2,93 €		2,93 €	0,10 €
Ramilolo	2,5+2,5 mg	30	1	2,77 €		2,77 €	0,09 €
Estemporanea ramipril/bisoprololo	2,5+2,5 mg	30	1	3,04 €		3,04 €	0,10 €
Ramilolo	5+2,5 mg	30	1	3,05 €		3,05 €	0,10 €
Estemporanea ramipril/bisoprololo	5+2,5 mg	30	1	3,35 €		3,35 €	0,11 €
Ramilolo	5+5 mg	30	1	4,04 €		4,04 €	0,13 €
Estemporanea ramipril/bisoprololo	5+5 mg	30	1	4,41 €		4,41 €	0,15 €

Farmadati, Software Gallery (Data di ultima consultazione dati: 06/03/2024) Internai Data (Ramilolo).

RISULTATI

I risultati dell'analisi sono suddivisi nei due scenari proposti.

SCENARIO 1

Nello scenario 1 si è ricavato il costo annuale di un paziente in relazione al costo del farmaco e al costo degli eventi avversi correlati all'aderenza del trattamento. Da quattro livelli di aderenza se ne sono ottenute due: una corrispondente alla bassa aderenza (L e IL) con l'uso delle *multi-pill* (associazione estemporanea), e un'alta aderenza (IH, H) con l'uso delle *single-pill* (associazione fissa).

Le percentuali di accadimento degli eventi nel campione sono:

- » AMI → 1,62% (*multi-pill* associazione estemporanea) e 1,29% (*single-pill* associazione fissa);
- » *stroke* → 3,38% (*multi-pill* associazione estemporanea) e 2,52% (*single-pill* associazione fissa);
- » *first ever cardiovascular event* → 4,70% (*multi-pill* associazione estemporanea) e 2,90% (*single-pill* associazione fissa).

SCENARIO 1.A

Nello scenario 1.A vengono presi in considerazione i

DRG senza complicanze (Tabella 3); 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 54,59 € per *multi-pill* (associazione estemporanea) e 43,68 € per *single-pill* (associazione fissa) con una differenza di -10,91 €. Per lo *stroke* si è ricorso al DRG 559 (6.073 €) che, moltiplicato per la percentuale di accadimento annuo, porta ad un costo per paziente pari a 205,28 € per *multi-pill* (associazione estemporanea) e pari a 152,74 € per la *single-pill* (associazione fissa), con la differenza di -52,54 €. L'ultimo evento avverso considerato risulta *first ever cardiovascular event* a cui è stato attribuito il DRG 127 (3.052 €) che, moltiplicato per la percentuale di accadimento annuo, porta ad un costo per paziente di 143,36 € per la *multi-pill* (associazione estemporanea) e 88,45 € per la *single-pill* (associazione fissa), con una differenza di -54,91 €.

SCENARIO 1.B

Nello scenario 1.B sono stati presi in considerazione DRG con complicanze (Tabella 4); per AMI è stato attribuito il DRG 121 (4.700 €) che, moltiplicato per la percentuale di accadimento annuo, determina un costo per paziente pari a 75,99 € per *multi-pill* (associazione estemporanea) e 60,81 € per *single-pill* (associazione

fissa) con una differenza di -15,19 €. Per lo stroke si è ricorso al DRG 559 (6.073 €) che, moltiplicato per la percentuale di accadimento annuo, porta ad un costo per paziente pari a 205,28 € per *multi-pill* (associazione estemporanea) e pari a 152,74 € per la *single-pill* (associazione fissa), con la differenza di -52,54 €. L'ultimo evento avverso considerato risulta *first ever cardiovascular event* a cui è stato attribuito il DRG 129 (4000 €) che, moltiplicato per la percentuale di accadimento annuo, porta ad un costo per paziente di 187,87 € per la *multi-pill* (associazione estemporanea) e 115,92 € per la *single-pill* (associazione fissa), con una differenza di -71,96 €.

Alla luce di ciò, possiamo ricavare il costo annuo totale per paziente sommando il costo annuo degli eventi CV, correlati all'aderenza, al costo del farmaco.

» Effettuando una valorizzazione DRG senza complicanze, sapendo che il costo totale annuo per paziente degli eventi CV risulta pari a 403,23 € per la *multi-pill* (associazione estemporanea) e di 284,87 € per la *single-pill* (associazione fissa) risulta una differenza di -124,38 €, si ottiene (Tabella 5):

- rosuvastatina/ramipril → 491,16 € *multi-pill* (associazione estemporanea) e 366,78 € *single-pill* (associazione fissa); con una differenza di -124,38 €;
- amlodipina/valsartan/idroclorotiazide → 497,30 € *multi-pill* (associazione estemporanea) e 354,04 € *single-pill* (associazione fissa); ottenendo una differenza di -143,26 €;
- amlodipina/valsartan → 479,04 € *multi-pill* (associazione estemporanea) e 347,17 € *single-pill* (associazione fissa); con una differenza di -131,87 €;
- ramipril/amlodipina/idroclorotiazide → 470,49 € *multi-pill* (associazione estemporanea) e 336,72 € *single-pill* (associazione fissa); con una differenza di -133,76 €;
- ramipril/bisoprololo → 455,14 € *multi-pill* (associazione estemporanea) e 332,18 € *single-pill* (associazione fissa); con una differenza di -122,96 €.

» Effettuando una valorizzazione DRG con complican-

ze, sapendo che il costo totale annuo per paziente degli eventi CV risulta pari a 469,15 € per la *multi-pill* (associazione estemporanea) e di 329,46 € per la *single-pill* (associazione fissa) risulta una differenza di -145,70 €, si ottiene (Tabella 6):

- rosuvastatina/ramipril → 557,08 € *multi-pill* (associazione estemporanea) e 411,37 € *single-pill* (associazione fissa); con una differenza di -145,70 €;
- amlodipina/valsartan/idroclorotiazide → 563,21 € *multi-pill* (associazione estemporanea) e 398,63 € *single-pill* (associazione fissa); ottenendo una differenza di -164,58 €;
- amlodipina/valsartan → 544,96 € *multi-pill* (associazione estemporanea) e 391,76 € *single-pill* (associazione fissa); con una differenza di -153,19 €;
- ramipril/amlodipina/idroclorotiazide → 536,40 € *multi-pill* (associazione estemporanea) e 381,31 € *single-pill* (associazione fissa); con una differenza di -155,09 €;
- ramipril/bisoprololo → 512,05 € *multi-pill* (associazione estemporanea) e 376,77 € *single-pill* (associazione fissa); con una differenza di -144,28 €.

Alla luce dei valori emersi in entrambe le valorizzazioni con DRG differenti (scenario 1.A e 1.B), si può notare come il trattamento con le *single-pill* (associazione fissa) abbia molteplici vantaggi sia per quanto riguarda il costo del farmaco nettamente inferiore rispetto al trattamento con le *multi-pill* (associazione estemporanea), sia per quanto riguarda il costo degli eventi avversi, i quali, data la maggior aderenza al trattamento, diminuiscono.

SCENARIO 2

Nello scenario 2 si è ricavato il costo annuale di un paziente in relazione al costo del farmaco e al costo legato alla variazione della frequenza di eventi associata all'uso o meno della combinazione fissa proveniente da dati di letteratura. Da quattro livelli di aderenza se ne sono ottenute due: una corrispondente alla bassa aderenza

TABELLA 3

Scenario 1.A. Variazione di aderenza (valorizzazione DRG *senza* complicanze)

AMI (<i>acute myocardial infraction</i>)	%*	HR**	% annua**		Ipotesi	Costo (€) (DRG 122)	Costo per paziente	Δ <i>Single vs Multi</i>
L	18%	1	1,62%	1,62%	<i>Multi</i>	3,377 €	54,59 €	
IL	15%	0,99	1,61%					
IH	15%	0,82	1,33%	1,29%	<i>Single</i>		43,68 €	
H	52%	0,79	1,28%					
TOTALE			1,4%					

<i>Stroke</i>	%*	HR**	% annua**		Ipotesi	Costo (€) (DRG 559)	Costo per paziente	Δ <i>Single vs Multi</i>
L	18%	1	3,77%	3,38%	<i>Multi</i>	6,073 €	205,28 €	
IL	15%	0,77	2,90 %					
IH	15%	0,73	2,75%	2,52%	<i>Single</i>		152,74 €	
H	52%	0,65	2,45%					
TOTALE			2,8%					

FEACE (<i>first ever acute cardiovascular event</i>)	%*	HR***	% annua**		Ipotesi	Costo (€) (DRG 127)	Costo per paziente	Δ <i>Single vs Multi</i>
L	18%	1	4,99%	4,70%	<i>Multi</i>	3,052 €	143,36 €	
IL	15%	0,87	4,34%					
IH	15%	0,87	4,34%	2,90%	<i>Single</i>		88,45 €	
H	52%	0,5	2,49%					
TOTALE			3,5%					

** Degli Esposti et al. 2012¹⁷ *** Mazzaglia et al. 2009¹⁸

(L e IL), quindi all'uso di *multi-pill* (associazione estemporanea), e un'alta aderenza (IH, H), quindi all'uso della *single-pill* (associazione fissa).

Le percentuali di accadimento degli eventi nel campione sono:¹⁹

- » ACS → 0,75% (*multi-pill* associazione estemporanea) e 0,61% (*single-pill* associazione fissa);
- » *revascularization* → 1,21% (*multi-pill* associazione estemporanea) e 1,04% (*single-pill* associazione fissa);
- » CHF with *hospitalization* → 0,34% (*multi-pill* associazione estemporanea) e 0,32% (*single-pill* associazione fissa);
- » *stroke* → 0,29% (*multi-pill* associazione estemporanea) e 0,23% (*single-pill* associazione fissa);
- » CV *death* → 0,64% (*multi-pill* associazione estemporanea) e 0,55% (*single-pill* associazione fissa).

SCENARIO 2.A

Nello scenario 2.A vengono presi in considerazione i DRG senza complicanze (Tabella 7). Per ACS si è considerato il DRG 122 (3.377 €) che, moltiplicato per la percentuale di accadimento annuo, determina un costo per paziente pari a 25,43 € per *multi-pill* (associazione estemporanea) e 20,62 € per *single-pill* (associazione fissa) con una differenza di -4,81 €. Per la *revascularization* si è ricorso al DRG 549 (18.154 €) che, moltiplicato per la percentuale di accadimento annuo, porta ad un costo per paziente pari a 219,23 € per *multi-pill* (associazione estemporanea) e pari a 189,69 € per la *single-pill* (associazione fissa), con la differenza di -29,5 €. Per la CHF with *hospitalization* si è ricorso al DRG 127 (3.052 €) che, moltiplicato per la percentuale di accadimento annuo, porta ad un costo per paziente pari a 10,33 € per *multi-pill* (associazione estemporanea) e pari a 9,87 € per la *single-pill* (associazione fissa), con la differenza di -0,46 €. Per *stroke* si è ricorso al DRG 559 (6.073 €)

TABELLA 4

Scenario 1.B. Variazione di aderenza (valorizzazione DRG con complicanze)

AMI (acute myocardial infraction)	%*	HR**	% annua**		Ipotesi	Costo (€) (DRG 121)	Costo per paziente	Δ Single vs Multi
L	18%	1	1,62%					
IL	15%	0,99	1,61%	1,62%	Multi		75,99 €	
IH	15%	0,82	1,33%			4,700 €		-15,19 €
H	52%	0,79	1,28%	1,29%	Single		60,81 €	
TOTALE			1,4%					

Stroke	%*	H R**	% annua**		Ipotesi	Costo (€) (DRG 559)	Costo per paziente	Δ Single vs Multi
L	18%	1	3,77%					
IL	15%	0,77	2,90 %	3,38%	Multi		205,28 €	
IH	15%	0,73	2,75%			6,073 €		-52,54 €
H	52%	0,65	2,45%	2,52%	Single		152,74 €	
TOTALE			2,8%					

FEACE (first ever acute cardiovascular event)	%*	HR***	% annua**		Ipotesi	Costo (€) (DRG 129)	Costo per paziente	Δ Single vs Multi
L	18%	1	4,99%					
IL	15%	0,87	4,34%	4,70%	Multi		187,87 €	
IH	15%	0,87	4,34%			4,000 €		-71,96 €
H	52%	0,5	2,49%	2,90%	Single		115,92 €	
TOTALE			3,5%					

** Degli Esposti et al, 2012 ¹⁷ *** Mazzaglia et al, 2009 ¹⁸

che, moltiplicato per la percentuale di accadimento annuo, porta ad un costo per paziente pari a 17,55 € per *multi-pill* (associazione estemporanea) e pari a 14,09 € per la *single-pill* (associazione fissa), con la differenza di -3,46 €. L'ultimo evento avverso considerato risulta CV *death* a cui è stato attribuito il DRG 123 (4.018 €) che, moltiplicato per la percentuale di accadimento annuo, porta ad un costo per paziente di 25,79 € per la *multi-pill* (associazione estemporanea) e 21,95 € per la *single-pill* (associazione fissa), con una differenza di -3,85 €.

SCENARIO 2.B

Nello scenario 2.B sono stati presi in considerazione DRG con complicanze (Tabella 8); per ACS è stato attribuito il DRG 121 (4.700 €) che, moltiplicato per la percentuale di accadimento annuo, determina un costo per paziente pari a 35,40 € per *multi-pill* (associazione estemporanea) e 28,70 € per *single-pill* (associazione fissa) con una differenza di -6,70 €. Per la revasculari-

zation si è ricorso al DRG 547 (22.125 €) che, moltiplicato per la percentuale di accadimento annuo, porta ad un costo per paziente pari a 267,18 € per *multi-pill* (associazione estemporanea) e pari a 231,18 € per la *single-pill* (associazione fissa), con la differenza di -36,00 €. Per la CHF with hospitalization si è ricorso al DRG 127 (3.052 €) che, moltiplicato per la percentuale di accadimento annuo, porta ad un costo per paziente pari a 10,33 € per *multi-pill* (associazione estemporanea) e pari a 9,87 € per la *single-pill* (associazione fissa), con la differenza di -0,46 €. Per *stroke* si è ricorso al DRG 559 (6.073 €) che, moltiplicato per la percentuale di accadimento annuo, porta ad un costo per paziente pari a 17,55 € per *multi-pill* (associazione estemporanea) e pari a 14,09 € per la *single-pill* (associazione fissa), con la differenza di -3,46 €. L'ultimo evento avverso considerato risulta CV *death* a cui è stato attribuito il DRG 123 (4.018 €) che, moltiplicato per la percentuale di accadimento annuo, porta ad un costo per paziente di 25,79 € per la *multi-pill*

TABELLA 5

 Scenario 1.A. Costo annuo totale per paziente (valorizzazione DRG *senza* complicanze)

Principio attivo		Costo annuo farmaco	Costo annuo eventi	Costo annuo per paziente	Δ Single vs Multi
Rosuvastatina/ramipril	Multi	87,93 €	403,23 €	491,16 €	-124,38 €
	Single	81,91 €	284,87 €	366,78 €	
Amlodipina/valsartan/Idroclorotiazide	Multi	94,06 €	403,23 €	497,30 €	-143,26 €
	Single	69,16 €	284,87 €	354,04 €	
Amlodipina/valsartan	Multi	75,81 €	403,23 €	479,04 €	-131,87 €
	Single	62,30 €	284,87 €	347,17 €	
Ramipril/amlodipina/Idroclorotiazide	Multi	67,25 €	403,23 €	470,49 €	-133,76 €
	Single	51,85 €	284,87 €	336,72 €	
Ramipril/bisoprololo	Multi	51,90 €	403,23 €	455,14 €	-122,96 €
	Single	47,31 €	284,87 €	332,18 €	

TABELLA 6

 Scenario 1.B. Costo annuo totale per paziente (valorizzazione DRG *con* complicanze)

Principio attivo		Costo annuo farmaco	Costo annuo eventi	Costo annuo per paziente	Δ Single vs Multi
Rosuvastatina/ramipril	Multi	87,93 €	469,15 €	557,08 €	-145,70 €
	Single	81,91 €	329,46 €	411,37 €	
Amlodipina/valsartan/Idroclorotiazide	Multi	94,06 €	469,15 €	563,21 €	-164,58 €
	Single	69,16 €	329,46 €	398,63 €	
Amlodipina/valsartan	Multi	75,81 €	469,15 €	544,96 €	-153,19 €
	Single	62,30 €	329,46 €	391,76 €	
Ramipril/amlodipina/Idroclorotiazide	Multi	67,25 €	469,15 €	536,40 €	-155,09 €
	Single	51,85 €	329,46 €	381,31 €	
Ramipril/bisoprololo	Multi	51,90 €	469,15 €	521,05 €	-144,28 €
	Single	47,31 €	329,46 €	376,77 €	

(associazione estemporanea) e 21,95 € per la *single-pill* (associazione fissa), con una differenza di -3,85 €.

Alla luce di ciò possiamo ricavare il costo annuo totale per paziente, sommando il costo annuo degli eventi CV associati all'utilizzo o meno della combinazione fissa, al costo del farmaco.

» Effettuando una valorizzazione DRG senza complicanze, sapendo che il costo totale annuo per paziente degli eventi CV risulta pari a 298,34 € per la *multi-pill* (associazione estemporanea) e di 256,22 € per la *single-pill* (associazione fissa) comporta una differenza di -48,13 €, si ottiene (Tabella 9):

- rosuvastatina/ramipril → 386,26 € *multi-pill* (associazione estemporanea) e 338,13 € *single-pill* (associazione fissa); con una differenza di -48,13 €;
- amlodipina/valsartan/idroclorotiazide → 392,40 €

multi-pill (associazione estemporanea) e 325,38 € *single-pill* (associazione fissa); ottenendo una differenza di -67,01 €;

- amlodipina/valsartan → 374,14 € *multi-pill* (associazione estemporanea) e 318,52 € *single-pill* (associazione fissa); con una differenza di -55,62 €;
 - ramipril/amlodipina/idroclorotiazide → 365,59 € *multi-pill* (associazione estemporanea) e 308,07 € *single-pill* (associazione fissa); con una differenza di -57,52 €;
 - ramipril/bisoprololo → 350,24 € *multi-pill* (associazione estemporanea) e 303,53 € *single-pill* (associazione fissa); con una differenza di -46,71 €.
- » Effettuando una valorizzazione DRG con complicanze, sapendo che il costo totale annuo per paziente degli eventi CV risulta pari a 356,25 € per la *multi-pill*

TABELLA 7

 Scenario 2.A. Valorizzazione della riduzione di eventi CV (valorizzazione DRG *senza* complicanze)

		% annua	Costo (€) (DRG 122)	Costo per paziente	Δ Single vs Multi
ACS (<i>acute coronary syndrome</i>)	Multi	0,75%	3,377 €	25,43 €	-4,81 €
	Single	0,61%		20,62 €	
Revascularization (Bypass coronarico con cateterismo cardiaco senza diagnosi cardiovascolare maggiore)	Multi	1,21%	18,154 €	219,23 €	-29,54 €
	Single	1,04%		189,69 €	
CHF (<i>congestive heart failure with hospitalization</i>)	Multi	0,34%	3,052 €	10,33 €	-0,46 €
	Single	0,32%		9,87 €	
Stroke	Multi	0,29%	6,073 €	17,55 €	-3,46 €
	Single	0,23%		14,09 €	
CV death	Multi	0,64%	4,018 €	25,79 €	-3,85 €
	Single	0,55%		21,95 €	

TABELLA 8

 Scenario 2.B. Valorizzazione della riduzione di eventi CV (valorizzazione DRG *con* complicanze)

		% annua	Costo (€) (DRG 121)	Costo per paziente	Δ Single vs Multi
ACS (<i>acute coronary syndrome</i>)	Multi	0,75%	4,700 €	35,40 €	-6,70 €
	Single	0,61%		28,70 €	
Revascularization (Bypass coronarico con cateterismo cardiaco senza diagnosi cardiovascolare maggiore)	Multi	1,21%	22,125 €	267,18 €	-36,00 €
	Single	1,04%		231,18 €	
CHF (<i>congestive heart failure with hospitalization</i>)	Multi	0,34%	3,052 €	10,33 €	-0,46 €
	Single	0,32%		9,87 €	
Stroke	Multi	0,29%	6,073 €	17,55 €	-3,46 €
	Single	0,23%		14,09 €	
CV death	Multi	0,64%	4,018 €	25,79 €	-3,85 €
	Single	0,55%		21,95 €	

(associazione estemporanea) e di 305,79 € per la *single-pill* (associazione fissa) comporta una differenza di -56,48 €, si ottiene (Tabella 10):

- rosuvastatina/ramipril → 444,18 € *multi-pill* (associazione estemporanea) e 387,70 € *single-pill* (associazione fissa); con una differenza di -56,48 €;
- amlodipina/valsartan/idroclorotiazide → 450,31 € *multi-pill* (associazione estemporanea) e 374,96 € *single-pill* (associazione fissa); ottenendo una differenza di -75,36 €;
- amlodipina/valsartan → 432,06 € *multi-pill* (associazione estemporanea) e 368,09 € *single-pill* (associazione fissa); con una differenza di -63,97 €;
- ramipril/amplodipina/idroclorotiazide → 423,51 € *multi-pill* (associazione estemporanea) e 357,64 € *single-pill* (associazione fissa); con una differenza di -65,86 €;
- ramipril/bisoprololo → 408,16 € *multi-pill* (associazione estemporanea) e 353,10 € *single-pill* (associazione fissa); con una differenza di -55,06 €.

TABELLA 9

 Scenario 2.A. Costo annuo totale per paziente (valorizzazione DRG *senza* complicanze)

Principio attivo		Costo annuo farmaco	Costo annuo eventi	Costo annuo per paziente	Δ Single vs Multi
Rosuvastatina/ramipril	Multi	87,93 €	298,34 €	386,26 €	-48,13 €
	Single	81,91 €	256,22 €	338,13 €	
Amlodipina/valsartan/Idroclorotiazide	Multi	94,06 €	298,34 €	392,40 €	-67,01 €
	Single	69,16 €	256,22 €	325,38 €	
Amlodipina/valsartan	Multi	75,81 €	298,34 €	374,14 €	-55,62 €
	Single	62,30 €	256,22 €	318,52 €	
Ramipril/amlodipina/Idroclorotiazide	Multi	67,25 €	298,34 €	365,59 €	-57,52 €
	Single	51,85 €	256,22 €	308,07 €	
Ramipril/bisoprololo	Multi	51,90 €	298,34 €	350,24 €	-46,71 €
	Single	47,31 €	256,22 €	303,53 €	

TABELLA 10

 Scenario 2.B. Costo annuo totale per paziente (valorizzazione DRG *con* complicanze)

Principio attivo		Costo annuo farmaco	Costo annuo eventi	Costo annuo per paziente	Δ Single vs Multi
Rosuvastatina/ramipril	Multi	87,93 €	356,25 €	444,18 €	-56,48 €
	Single	81,91 €	305,79 €	387,70 €	
Amlodipina/valsartan/Idroclorotiazide	Multi	94,06 €	356,25 €	450,31 €	-75,36 €
	Single	69,16 €	305,79 €	374,96 €	
Amlodipina/valsartan	Multi	75,81 €	356,25 €	432,06 €	-63,97 €
	Single	62,30 €	305,79 €	368,09 €	
Ramipril/amlodipina/Idroclorotiazide	Multi	67,25 €	356,25 €	423,51 €	-65,86 €
	Single	51,85 €	305,79 €	357,64 €	
Ramipril/bisoprololo	Multi	51,90 €	356,25 €	408,16 €	-55,06 €
	Single	47,31 €	305,79 €	353,10 €	

Entrambe le valorizzazioni con DRG differenti (scenario 2.A e 2.B) evidenziano come il trattamento con le *single-pill* (associazione fissa) abbia molteplici vantaggi sia per quanto riguarda il costo del farmaco, nettamente inferiore rispetto al trattamento con le *multi-pill* (associazione estemporanea), sia per quanto riguarda il costo degli eventi avversi, i quali, in relazione al trattamento con dose fissa diminuiscono.

SINTESI FINALE SCENARI 1 E 2

Applicando gli scenari 1 e 2 elaborati alla popolazione target finale (94.127), e sapendo che di questi 9.701 sono trattati con rosuvastatina/ramipril, 1.800 con amlodipina/valsartan/idroclorotiazide, 1.680 con amlodipina/valsartan, 1.553 con ramipril/amlodipina/idroclorotiazide e 79.393 con ramipril/bisoprololo, ne risulta quanto segue.

Contemplando lo scenario 1.A con una valorizzazione

di eventi senza complicanze correlati all'aderenza (Tabella 11), il costo totale annuo risulta pari a 31.674.481 €, in calo di 11.655.688 € (-26,9%) rispetto alla situazione con solo *multi-pill* (associazione estemporanea) (43.330.169 €).

Prendendo in considerazione lo scenario 1.B con una valorizzazione di eventi con complicanze correlati all'aderenza (Tabella 12), il costo totale annuo risulta pari a 35.871.541 €, in calo di 13.663.074 € (-27,6%) rispetto alla situazione con solo *multi-pill* (associazione estemporanea) (49.534.615 €).

Analizzando lo scenario 2.A con una valorizzazione di eventi senza complicanze da dati di letteratura (Tabella 13), il costo totale annuo risulta pari a 28.977.471 €, in calo di 4.478.937 € (-13,4%) rispetto alla situazione con solo *multi-pill* (associazione estemporanea) (33.456.408 €).

Osservando lo scenario 2.B con una valorizzazione di eventi con complicanze da dati di letteratura (Tabella 14), il costo totale annuo risulta pari a 33.643.464 €, in calo di 5.264.530 € (-13,5%) rispetto alla situazione con solo *multi-pill* (associazione estemporanea) (38.907.993 €).

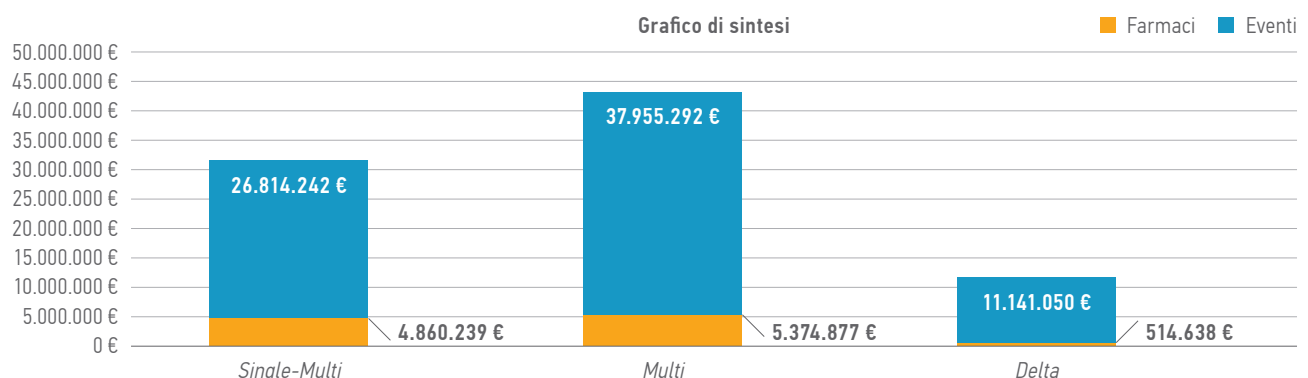
DISCUSSIONE

Tale modello è essenziale per concentrarsi su una patologia che colpisce una notevole percentuale della popolazione italiana.

TABELLA 11

Sintesi finale scenario 1.A

		Popolazione target		Costo		
		Principio attivo	finale	Costo farmaci	Costo eventi	Costo farmaci + eventi
Multi	100%	Rosuvastatina/ramipril	9.701	852.934 €	3.911.620 €	4.764.554 €
		Amlodipina/valsartan/Iidroclorotiazide	1.800	169.291 €	725.743 €	895.034 €
		Amlodipina/valsartan	1.680	127.385 €	677.593 €	804.978 €
		Ramipril/amlodipina/Iidroclorotiazide	1.553	104.473 €	626.395 €	730.867 €
		Ramipril/bisoprololo	79.393	4.120.795 €	32.013.942 €	36.134.736 €
TOTALE			94.127	5.374.877 €	37.955.292 €	43.330.169 €
		Popolazione target		Costo		
		Principio attivo	finale	Costo farmaci	Costo eventi	Costo farmaci + eventi
Single	100%	Rosuvastatina/ramipril	9701	794.597 €	2.763.439 €	3.558.035 €
		Amlodipina/valsartan/Iidroclorotiazide	1800	124.483 €	512.715 €	637.198 €
		Amlodipina/valsartan	1680	104.692 €	478.699 €	583.391 €
		Ramipril/amlodipina/Iidroclorotiazide	1553	80.547 €	442.529 €	523.076 €
		Ramipril/bisoprololo	79393	3.755.920 €	22.616.861 €	26.372.781 €
Multi	0%	Rosuvastatina/ramipril	0	0	0	0
		Amlodipina/valsartan/Iidroclorotiazide	0	0	0	0
		Amlodipina/valsartan	0	0	0	0
		Ramipril/amlodipina/Iidroclorotiazide	0	0	0	0
		Ramipril/bisoprololo	0	0	0	0
TOTALE	100%		94.127	4.860.239 €	26.814.242 €	31.674.481 €
Δ Single-Multi vs Multi			Assoluto	-514.638 €	-11.141.050 €	-11.655.688 €
			Percentuale	-9,6%	-29,4%	-26,9%



Attualmente, in Italia sono presenti 58.850.717 persone,¹⁵ di queste 15.654,291 (26,6%)⁹ sono affette da ipertensione e 94.127 sono trattate con i farmaci considerati nel modello.

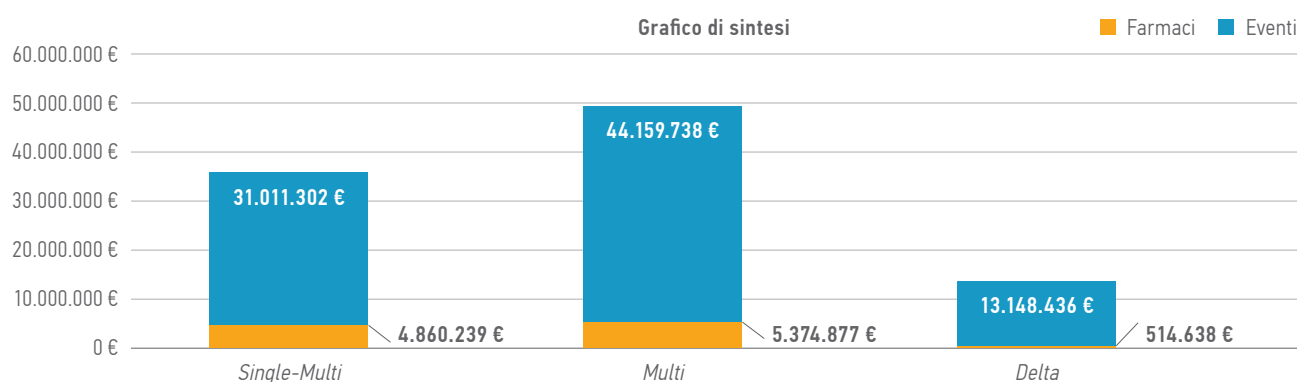
Il trattamento delle CVD basato su farmaci antipertensivi come, rosuvastatina, ramipril, amlodipina, valsar-

tan, idroclorotiazide, e bisoprololo, spesso associati insieme in associazione estemporanea, può causare problematiche legate all'aderenza dovute alla complessità del trattamento. Questo può comportare insuccessi terapeutici, peggioramento negli outcome clinici e aumento dei costi.

TABELLA 12

Sintesi finale scenario 1.B

		Popolazione target		Costo		
		Principio attivo	finale	Costo farmaci	Costo eventi	farmaci + eventi
Multi	100%	Rosuvastatina/ramipril	9.701	852.934 €	4.551.041 €	5.403.975 €
		Amlodipina/valsartan/Idroclorotiazide	1.800	169.291€	844.378 €	1.013.669 €
		Amlodipina/valsartan	1.680	127.385 €	788.358 €	915.742 €
		Ramipril/amlodipina/Idroclorotiazide	1.553	104.473 €	728.790 €	833.262 €
		Ramipril/bisoprololo	79.393	4.120.795 €	37.247.171 €	41.367.966 €
TOTALE			94.127	5.374.877 €	44.159.738 €	49.534.615 €
		Popolazione target		Costo		
		Principio attivo	finale	Costo farmaci	Costo eventi	farmaci + eventi
Single	100%	Rosuvastatina/ramipril	9701	794.597 €	3.195.982 €	3.990.578 €
		Amlodipina/valsartan/Idroclorotiazide	1800	124.483 €	592.967 €	717.450 €
		Amlodipina/valsartan	1680	104.692 €	553.626 €	658.319 €
		Ramipril/amlodipina/Idroclorotiazide	1553	80.547 €	511.795 €	592.342 €
		Ramipril/bisoprololo	79393	3.755.920 €	26.156.932 €	29.912.852 €
Multi	0%	Rosuvastatina/ramipril	0	0	0	0
		Amlodipina/valsartan/Idroclorotiazide	0	0	0	0
		Amlodipina/valsartan	0	0	0	0
		Ramipril/amlodipina/Idroclorotiazide	0	0	0	0
		Ramipril/bisoprololo	0	0	0	0
TOTALE	100%		94.127	4.860.239 €	31.011.302 €	35.871.541 €
Δ Single-Multi vs Multi			Assoluto	-514.638 €	-13.148.436 €	-13.663.074 €
			Percentuale	-9,6%	-29,8%	-27,6%



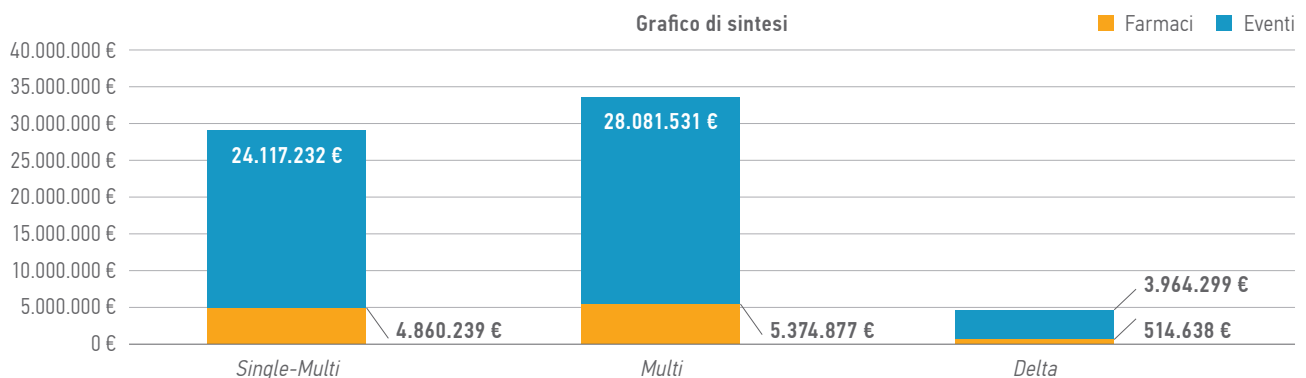
A livello nazionale, secondo l'AIFA, il 52,4% dei pazienti trattati con farmaci antipertensivi è considerato altamente aderente, con una maggior aderenza nel sesso maschile (57,3%).

I risultati del *Budget Impact Model* (BIM) dimostrano che l'impiego di terapie sottoforma di *single-pill* (as-

sociazione fissa) per la cura dei pazienti affetti da ipertensione può offrire importanti vantaggi rispetto alla somministrazione estemporanea, sia dal punto di vista economico sia della riduzione di eventi cardiovascolari. Il modello stima un possibile risparmio annuale di 12 milioni di euro, corrispondenti al 28,1%, se si impie-

TABELLA 13
Sintesi finale scenario 2.A

		Popolazione target		Costo		
Principio attivo		finale	Costo farmaci	Costo eventi	farmaci + eventi	
Multi	100%	Rosuvastatina/ramipril	9.701	852.934 €	2.894.044 €	3.746.978 €
		Amlodipina/valsartan/Idroclorotiazide	1.800	169.291 €	536.947 €	706.237 €
		Amlodipina/valsartan	1.680	127.385 €	501.323 €	628.708 €
		Ramipril/amlodipina/Idroclorotiazide	1.553	104.473 €	463.443 €	567.916 €
		Ramipril/bisoprololo	79.393	4.120.795 €	23.685.775 €	27.806.569 €
TOTALE		94.127	5.374.877 €	28.081.531 €	33.456.408 €	
		Popolazione target		Costo		
Principio attivo		finale	Costo farmaci	Costo eventi	farmaci + eventi	
Single	100%	Rosuvastatina/ramipril	9701	794.597 €	2.485.488 €	3.280.085 €
		Amlodipina/valsartan/Idroclorotiazide	1800	124.483 €	461.145 €	585.629 €
		Amlodipina/valsartan	1680	104.692 €	430.551 €	535.243 €
		Ramipril/amlodipina/Idroclorotiazide	1553	80.547 €	398.018 €	478.565 €
		Ramipril/bisoprololo	79393	3.755.920 €	20.342.029 €	24.097.949 €
Multi	0%	Rosuvastatina/ramipril	0	0	0	0
		Amlodipina/valsartan/Idroclorotiazide	0	0	0	0
		Amlodipina/valsartan	0	0	0	0
		Ramipril/amlodipina/Idroclorotiazide	0	0	0	0
		Ramipril/bisoprololo	0	0	0	0
TOTALE	100%	94.127	4.860.239 €	24.117.232 €	28.977.471 €	
Δ Single-Multi vs Multi		Assoluto	-514.638 €	-3.964.299 €	-4.478.937 €	
		Percentuale	-9,6%	-14,1%	-13,4%	



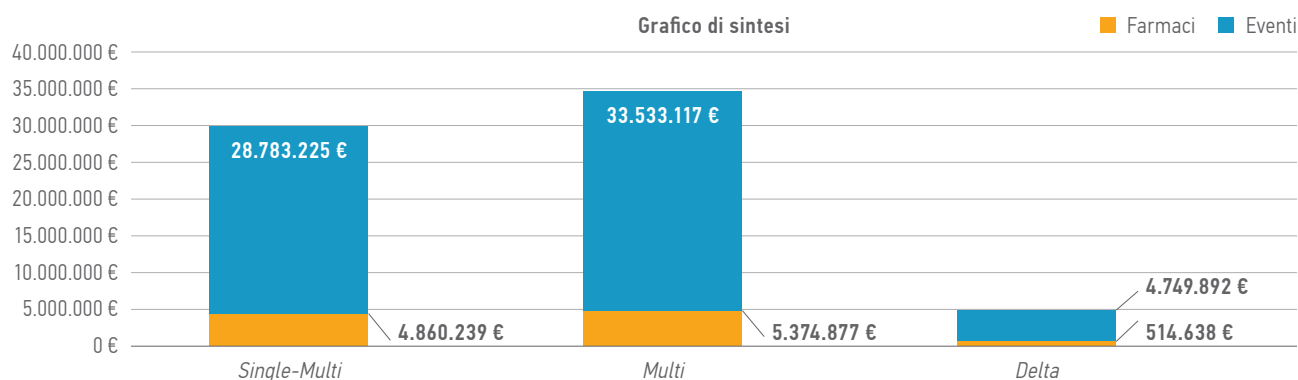
gano farmaci a combinazione fissa rispetto all'utilizzo dei rispettivi farmaci in combinazione estemporanea. Inoltre, la somministrazione di *single-pill* (associazione fissa) consentirebbe una significativa riduzione nel prezzo (-20%) rispetto all'utilizzo delle combinazioni estemporanee.

Nell'analisi condotta sono stati valutati due scenari possibili: un primo scenario che valuta il costo annuale per paziente trattato con farmaci antipertensivi tenendo conto dei prezzi *ex-factory* dei farmaci *multi-pill* (associazione estemporanea) e *single-pill* (associazione fissa) e i costi per gli eventi di rischio CV in relazione

TABELLA 14

Sintesi finale scenario 2.B

		Popolazione target		Costo		
		Principio attivo	finale	Costo farmaci	Costo eventi	farmaci + eventi
Multi	100%	Rosuvastatina/ramipril	9.701	852.934 €	3.455.876 €	4.308.811 €
		Amlodipina/valsartan/Idroclorotiazide	1.800	169.291 €	641.187 €	810.477 €
		Amlodipina/valsartan	1.680	127.385 €	598.647 €	726.032 €
		Ramipril/amlodipina/Idroclorotiazide	1.553	104.473 €	553.413 €	657.886 €
		Ramipril/bisoprololo	79.393	4.120.795 €	28.283.993 €	32.404.788 €
TOTALE		94.127	5.374.877 €	33.533.117 €	38.907.993 €	
		Popolazione target		Costo		
		Principio attivo	finale	Costo farmaci	Costo eventi	farmaci + eventi
Single	100%	Rosuvastatina/ramipril	9701	794.597 €	2.966.359 €	3.760.956 €
		Amlodipina/valsartan/Idroclorotiazide	1800	124.483 €	550.364 €	674.847 €
		Amlodipina/valsartan	1680	104.692 €	513.850 €	618.542 €
		Ramipril/amlodipina/Idroclorotiazide	1553	80.547 €	475.024 €	555.571 €
		Ramipril/bisoprololo	79393	3.755.920 €	24.277.628 €	28.033.548 €
Multi	0%	Rosuvastatina/ramipril	0	0	0	0
		Amlodipina/valsartan/Idroclorotiazide	0	0	0	0
		Amlodipina/valsartan	0	0	0	0
		Ramipril/amlodipina/Idroclorotiazide	0	0	0	0
		Ramipril/bisoprololo	0	0	0	0
TOTALE	100%	94.127	4.860.239 €	28.783.225 €	33.643.464 €	
Δ Single-Multi vs Multi		Assoluto		-514.638 €	-4.749.892 €	-5.264.530 €
		Percentuale		-9,6%	-14,2%	-13,5%



all'aderenza, e un secondo valuta il costo annuale per paziente trattato con farmaci antipertensivi tenendo conto del prezzo *ex-factory* dei farmaci *multi-pill* (associazione estemporanea) e *single-pill* (associazione fissa) e i costi legati alla variazione della frequenza di eventi associati all'utilizzo o non utilizzo della combinazione fissa, tratta da dati di letteratura.

Entrambi valorizzati secondo due tipologie di DRG: senza complicanze (A) e con complicanze (B).

Sulla base dei risultati raccolti, a prescindere da quale scenario viene preso in considerazione, si osserva come l'utilizzo delle *single-pill* (associazione fissa) possa generare un risparmio economico, questo sarebbe superiore nel caso della valutazione del legame degli eventi con la variazione di aderenza. Questo risparmio è concentrato principalmente sulla valutazione dell'impatto degli eventi, ma anche i farmaci stessi producono una riduzione della spesa, che in termini percentuali è elevata, oscillando tra il 15% nello Scenario 2 e quasi il 30% nello Scenario 1.

Analogo modello²⁰ è stato già utilizzato per valutare l'impatto farmaco-economico dell'associazione ezetimibe atorvastatina in *single-pill* (associazione fissa) verso le *multi-pill* (associazione estemporanea), associazione utilizzata per il trattamento delle dispilidemie. Dal lancio della *fixed dose combination* ezetimibe atorvastatina (dato IQVIA Luglio 2021) ad oggi (dato IQVIA Gennaio 2024) il risparmio generato dal costo del solo

farmaco è stato pari a 89.319.769 €, pari al 59% ascrivibile all'utilizzo di Ancilleg (*fixed dose combination* a base di ezetimibe atorvastatina), mentre il risparmio generato dal costo del farmaco e dal costo degli eventi avversi evitati è stato pari a 168.437.071 €, pari al 37% ascrivibile all'utilizzo di Ancilleg.

In conclusione, il modello evidenzia le molteplici criticità legate all'utilizzo di trattamenti *multi-pill* (associazione estemporanea) nell'ipertensione rispetto al trattamento con *single-pill* (associazione fissa) che comporterebbero un risparmio economico per l'acquisto dei prodotti e, soprattutto, una maggior aderenza al trattamento. Ciò si traduce in un minor rischio di eventi CV e, di conseguenza, in un minor costo annuale per paziente.

Il presente lavoro è stato sviluppato su simulazioni validate dalla letteratura scientifica; questo costituisce il limite importante del BIM appena proposto. Un ulteriore possibile sviluppo futuro potrà essere la conduzione di studi fondati su *real world*, al fine di dimostrare e validare i risultati presentati, mostrando il reale impatto delle *single-pill* (associazione fissa) in termini di aderenza, outcome clinici e riduzione dei costi sanitari, rendendo evidente il beneficio di impiego di una opzione terapeutica economicamente vantaggiosa per il SSN.

DISCLOSURE

Il presente lavoro è stato sviluppato con il contributo incondizionato di Sandoz S.p.A.

BIBLIOGRAFIA

- Roth GA, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Dec 22;76(25):2982-3021.
- Wilkins E, et al. European Cardiovascular Disease Statistics 2017. *Eur Hear Netw*. 2017;94-100.
- Ministero della Salute DGDP, U8. Prevenzione delle malattie cardiovascolari lungo il corso della vita [Internet]. 2021. Disponibile al link: [http://www.salute.gov.it/portale/donna/dettaglioContenutiDonna.jsp?lingua=italiano&id=4497&area=Salute donna&menu=patologie](http://www.salute.gov.it/portale/donna/dettaglioContenutiDonna.jsp?lingua=italiano&id=4497&area=Salute%20donna&menu=patologie)
- Centre for Economics and Business Research. The economic cost of cardiovascular disease from 2014-2020 in six European economies. 2014;(August):14. Disponibile al link: https://www.sanita24.ilsole24ore.com/pdf2010/Sanita2/_Oggetti_Correlati/Documenti/Dibattiti-e-Idee/3Cebr - The economic cost of cardiovascular disease from 2014-2020 in six European economies. pdf?uuid=AbV1x4QK%0Ahttps://cebr.com/wp-content/uploads/2015/08
- Fuchs FD, Whelton PK. High Blood Pressure and Cardiovascular Disease. *Hypertension*. 2020 Feb;75(2):285-292.
- Tocci G. Ipertensione arteriosa ed aderenza al trattamento. *Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa*. Disponibile al link: <https://siiia.it/aggiornamento-formazione/news/ipertensione-arteriosa-ed-aderenza-al-trattamento/>
- Rodriguez F, et al. Association of Statin Adherence With Mortality in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA Cardiol*. 2019 Mar 1;4(3):206-213.
- Zhao B, et al. Adherence to statins and its impact on clinical outcomes: a retrospective population-based study in China. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020 Jun 10;20(1):282.
- Elaborazione dati Rapporto Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. "L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2022". Agenzia Italiana del Farmaco. Roma, 2023.
- Gautam CS, Saha L. Fixed dose drug combinations (FDCs): rational or irrational: a view point. *Br J Clin Pharmacol*. 2008 May;65(5):795-6.
- Goldman DP, et al. Pharmacy benefits and the use of drugs by the chronically ill. *JAMA*. 2004 May 19;291(19):2344-50.
- EMA. Guideline on Clinical Development of Fixed Combination Medicinal Products. *EMA Eur Med Agency*. 2009;44(September):1-9.
- Balu S, 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.
- Thom S, 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 Sep 4;310(9):918-29.
- ISTAT, Popolazione residente al 1 gennaio 2023.
- Ministero della Salute - Direzione generale della programmazione sanitaria, tariffe di prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti, per tipo di ricovero (euro).
- Degli Esposti L, 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*. 2012 Jan;34(1):190-9.
- Mazzaglia G, et al. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation*. 2009 Oct 20;120(16):1598-605.
- Becerra V, 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.
- Bruno GM, et al. Appropriata d'uso e aderenza alla combinazione a dose fissa (ezetimibe e atorvastatina) in ambito cardiovascolare: riflessioni farmaco-economiche. *Clinico Economics Italian Articles On Outcomes Research*. 2022;17:1-10.



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

www.clinicoeconomics.eu | www.savestudi.it



RCP ANCILLEG®
disponibile attraverso QR code

Dosaggio	Prezzo Ancilleg*
Ancilleg 10 mg/10 mg (30 cps rigide)	10,30 €
Ancilleg 10 mg/20 mg (30 cps rigide)	11,83 €
Ancilleg 10 mg/40 mg (30 cps rigide)	12,50 €

Classe A/RR - Nota 13



RCP ASURAMI®
disponibile attraverso QR code

Dosaggio	Prezzo Asurami*
Asurami 10 mg/5 mg (30 cps rigide)	8,58 €
Asurami 10 mg/10 mg (30 cps rigide)	10,71 €
Asurami 20 mg/5 mg (30 cps rigide)	11,52 €
Asurami 20 mg/10 mg (30 cps rigide)	13,63 €

Classe A/RR - Nota 13



RCP DIPPERAM®
disponibile attraverso QR code

Dosaggio	Prezzo Dipperam*
Dipperam 5 mg/80 mg (28 cpr riv. con film)	7,47 €
Dipperam 5 mg/160 mg (28 cpr riv. con film)	8,80 €
Dipperam 10 mg/160 mg (28 cpr riv. con film)	10,88 €

Classe A/RR



RCP DIPPERAM HCT®
disponibile attraverso QR code

Dosaggio	Prezzo Dipperam HCT*
Dipperam CT 5 mg/160 mg/12,5 mg (28 cpr riv. con film)	8,80 €
Dipperam HCT 5 mg/160 mg/25 mg (28 cpr riv. con film)	8,80 €
Dipperam HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg (28 cpr riv. con film)	10,88 €
Dipperam HCT 10 mg/160 mg/25 mg (28 cpr riv. con film)	10,88 €
Dipperam HCT 10 mg/320 mg/25 mg (28 cpr riv. con film)	13,05 €

Classe A/RR



RCP PRESSAFIX®
disponibile attraverso QR code

Dosaggio	Prezzo Pressafix*
Pressafix 5 mg/5 mg/12,5 mg (30 cps rigide)	6,12 €
Pressafix 5 mg/5 mg/25 mg (30 cps rigide)	6,12 €
Pressafix 10 mg/5 mg/25 mg (30 cps rigide)	7,22 €
Pressafix 10 mg/10 mg/25 mg (30 cps rigide)	9,14 €

Classe A/RR



RCP RAMILOLO®
disponibile attraverso QR code

Dosaggio	Prezzo Ramilolo*
Ramilolo 2,5 mg + 1,25 mg (30 cps rigide)	4,42 €
Ramilolo 2,5 mg + 2,5 mg (30 cps rigide)	4,57 €
Ramilolo 5 mg + 2,5 mg (30 cps rigide)	5,03 €
Ramilolo 5 mg + 5 mg (30 cps rigide)	6,65 €
Ramilolo 10 mg + 5 mg (30 cps rigide)	8,73 €
Ramilolo 10 mg + 10 mg (30 cps rigide)	9,09 €

Classe A/RR

* Prezzo al pubblico al netto delle riduzioni di legge (i valori sono stati determinati sulla base dei prezzi verificati nell'aprile 2024).

Depositato presso AIFA in data 31/07/2024 - Materiale riservato agli operatori sanitari - RCP distribuito congiuntamente - Codice deposito aziendale: IT2407108293 - Cod. 50107247

SANDOZ

Sandoz S.p.A. Viale Luigi Stuzo 43, 20154 Milano



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

www.clinicoeconomics.eu | www.savestudi.it