

Aderenza alle terapie antidiabetiche: aspetti farmacoeconomici

Giorgio L. Colombo

Università degli Studi di Pavia, Dipartimento di Scienze del Farmaco, Pavia
S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche, Milano

KEY WORDS

Type 2 diabetes
Oral antidiabetic drugs
Pharmacoeconomics
Health care costs
Adherence
Medication possession ratio (MPR).

Abstract

In recent years, type 2 diabetes has become a disease with a high economic and social impact. The prevalence and incidence of this type of diabetes are rapidly increasing worldwide, as a consequence of population ageing, of changes in eating habits, and of sedentary lifestyle.

The ARNO Observatory is a clinical data warehouse consisting of a network of local health care units (ASL) scattered throughout the Italian territory. We performed an analysis on a sample of 169,375 patients treated with oral blood glucose-lowering drugs in 2008 from a total population of 4,040,624 health care beneficiaries at 12 local health care units in the ARNO Observatory. Adherence was assessed using the medication possession ratio indicator (MPR).

Patients on monotherapy showed a better percentage of adherence for glimepiride (70.5%) and pioglitazone (70.4%), whereas the best adherence in the fixed-combination therapy group was recorded for metformin + pioglitazone (75.5%). The average annual cost per diabetic patient was € 2388, with differences between the monotherapy (€ 2321), fixed-combination (€ 2270), and dual therapy (€ 2465) groups. Fixed combination therapy involved a lower mean expenditure for insulin, other drugs, and specialist and diagnostic care.

Appropriate drug prescribing in type 2 diabetes is of critical importance in order to achieve therapeutic objectives and to optimize the use of resources in modern health care systems.

Introduzione

Nel corso degli ultimi anni il diabete di tipo 2 è diventato una patologia di elevato impatto economico e sociale [1]. Le stime di prevalenza effettuate in singole regioni o provincie italiane più recenti indicano che, nel nostro Paese, circa il 5-6% della popolazione adulta è affetta da diabete, che corrisponde a circa 3 milioni di persone. La patologia diabetica è molto costosa perché nel corso del tempo tende a sviluppare complicanze che necessitano di quantitativi crescenti di risorse, che incidono pesantemente sulla spesa sanitaria [2]. Nel 1998 è stato realizzato lo studio Code-2 (*COSt of Diabetes in Europe-type 2*), nato dall'esigenza di otto Paesi europei (Belgio, Francia, Germania, Italia, Paesi Bassi, Regno Unito, Spagna, Svezia) di stimare i costi della gestione dei pazienti diabetici di tipo 2, le complicanze e la qualità di vita del paziente [2]. I risultati hanno evidenziato che, mediamente, il soggetto diabetico assorbe risorse sanitarie per quasi € 3.000 all'anno. Più della metà (59,8%) del valore delle risorse risultava destinato ai ricoveri ospedalieri, il 18,5% all'assistenza ambulatoriale e il 21,7% alle terapie farmacologiche. Il costo complessivo per la cura delle complicanze superava largamente quello del trattamento del diabete isolato. La presenza di una o più complicanze aumentava il costo medio per paziente diabetico di oltre due volte. La popolazione diabetica assorbe il 6,65% dell'intera spesa sanitaria nazionale, pubblica e privata. Il costo medio per l'assistenza al diabetico era più del doppio (221%) della spesa sanitaria media pro-capite. La presenza di un fattore di rischio aggiuntivo come la dislipidemia aumenta il costo del 50%, soprattutto a causa di un maggiore utilizzo di farmaci. Il costo infatti aumenta progressivamente, arrivando per esempio fino a € 6.365 con la combinazione di quattro patologie [3].

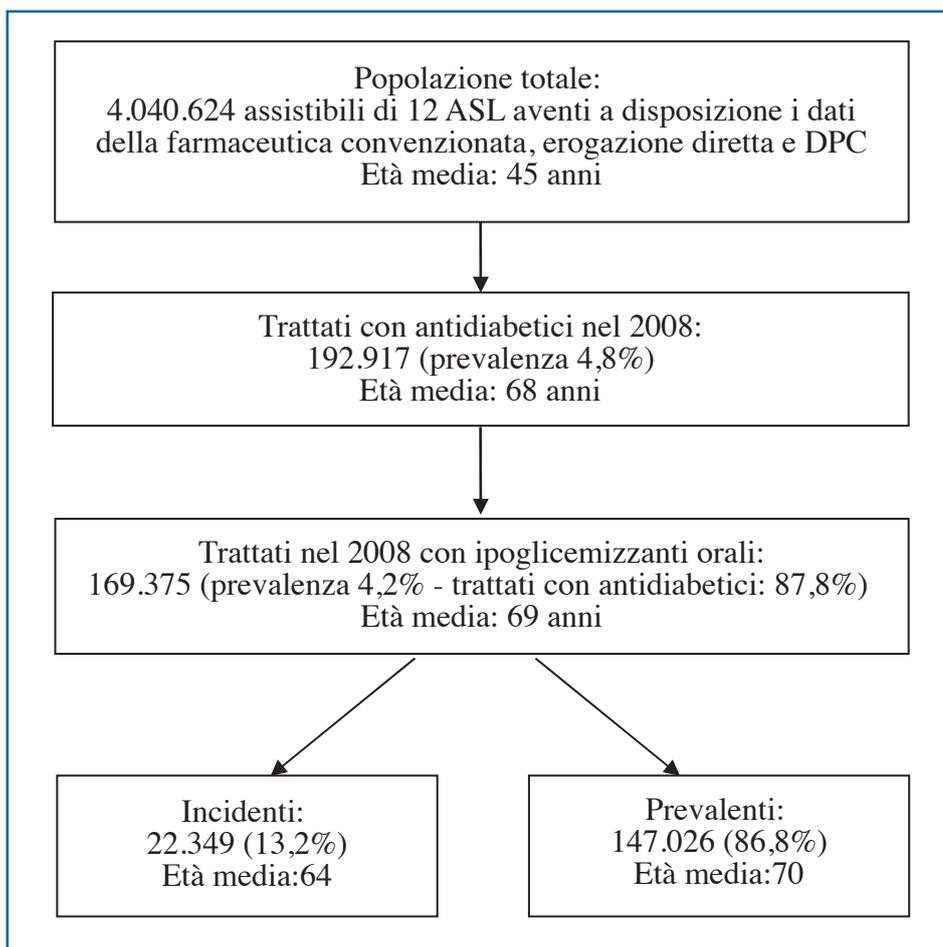
Corrispondenza: Giorgio L. Colombo, S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche, Milano, Via Previati, 74 - 20149 Milano, e-mail: giorgio.colombo@savestudi.it

La terapia del Diabete di tipo 2: i dati dell'Osservatorio ARNO

Il progressivo invecchiamento della popolazione e il contestuale aumento delle patologie cronico-degenerative, come il diabete, sta causando una costante tensione nel finanziamento della spesa sanitaria pubblica in Italia. In tale contesto di contenimento e ottimizzazione della spesa sanitaria nazionale le ns. Aziende Sanitarie Locali hanno sviluppato [4] strumenti di monitoraggio costante della spesa sanitaria e farmaceutica al fine di mantenere sotto controllo gli operatori sanitari e valutare il raggiungimento degli obiettivi della programmazione sanitaria nazionale e regionale [5]. L'osservatorio ARNO, attivo da oltre 20 anni, nasce da una collaborazione tra Cineca e i servizi farmaceutici delle ASL con l'obiettivo di costituire un osservatorio come base informativa, con il paziente al centro del processo, per la programmazione sia clinica che sanitaria [6]. La caratteristica dell'Osservatorio ARNO consiste nel fornire alle ASL convenzionate un Data Warehouse clinico orientato alle popolazioni e ai problemi, che integra, per ogni singolo paziente, i dati provenienti dai vari data base amministrativi (ricette di prescrizione farmaceutica erogate dal SSN al singolo cittadino, schede di dimissione ospedaliera, specialistica ambulatoriale ecc.), i dati anagrafici ed ulteriori flussi informativi (dati socio/demografici).

Recentemente, è stato pubblicato un lavoro [7] il cui obiettivo era quello di valutare l'utilizzo di farmaci antidiabetici con particolare riferimento alle modalità di terapia (mono, duplice, combinazione fissa) nei pazienti arruolati dall'Osservatorio ARNO in termini di: caratteristiche dei pazienti in trattamento con farmaci antidiabetici; valutazione delle terapie (mono, duplice, combinazione fissa); calcolo dell'aderenza alla terapia e valutazione della differenza nell'aderenza della terapia tra pazienti prevalenti e incidenti (che non assumevano antidiabetici nei 4 anni precedenti rispetto al momento di arruolamento); valutazione del costo del paziente per le 3 strategie terapeutiche.

Figura 1
Modalità e criteri di selezione del campione [7].



tiche, sia per quanto riguarda la terapia antidiabetica sia per le terapie concomitanti. Le analisi sono state condotte su un campione di 169.375 trattati con ipoglicemizzanti orali nell'anno 2008, provenienti da una popolazione di 4.040.624 assistibili appartenenti a 12 ASL del campione ARNO, aventi a disposizione i dati della farmaceutica convenzionata, erogazione diretta da parte dell'ASL e dispensazione per conto (DPC), sia per il periodo di arruolamento sia per il periodo di follow-up (**Figura 1**). Per la valutazione del costo dei pazienti per le 3 strategie terapeutiche sono stati utilizzati anche i dati dei ricoveri ospedalieri (SDO) e della specialistica ambulatoriale (SPA) disponibili per un sottocampione di ASL (popolazione di circa 2 milioni di abitanti). Le ASL sono state selezionate sulla base della completezza e della buona qualità del dato al momento dell'elaborazione (**Figura 1**) [7].

Risultati: appropriatezza terapeutica e sostenibilità economica in *real practice*

I pazienti sono stati considerati "in trattamento con farmaci ipoglicemizzanti orali" se nell'arco dell'anno 2008 hanno ricevuto almeno una prescrizione di un farmaco antidiabetico (codice ATC: A10B - ipoglicemizzanti orali), attraverso una ricetta rimborsabile dal SSN e presentata alle farmacie delle ASL convenzionate. Per valutare i consumi si è fatto riferimento al numero di confezioni vendute (pezzi), alla spesa lorda totale e alle DDD (*Defined Daily Dose*). L'aderenza alla terapia è stata calcolata utilizzando la tecnica del *Medical Possession Ratio* (MPR) che si definisce come il rapporto tra le unità di trattamento dispensate nei 365 gg. di follow-up rispetto alla prima prescrizione, ed è stata stimata per i pazienti che continuano la stessa terapia iniziale anche nel follow-up [8, 9].

In **Tabella 1** vengono mostrate le caratteristiche dei pazienti trattati con ipoglicemizzanti orali per i gruppi di trattamento. La percentuale dei pazienti trattati con qualsiasi farmaco è risultata del 4,2% con un'età media di 68,9 anni. Il numero medio di ricoveri all'anno è risultato più contenuto nel gruppo in duplice terapia, ma con un'età inferiore alla media del campione (67,5 anni). Il numero medio di prestazioni specialistiche è risultato minore nel gruppo delle combinazioni fisse (30,1 vs. 35,1 del campione). Dalla **Figura 2** emerge invece l'aderenza alle monoterapie, dove per la valutazione dell'aderenza per principio attivo si sono considerate le date di prescrizione relative ad ogni principio attivo. Da osservare la percentuale migliore di aderenza per il glimepiride (70,5%) e il pioglitazone (70,4%); nelle terapie a combinazione fissa (**Figura 3**) l'aderenza migliore è stata osservata anche in questo caso per metformina + pioglitazone (75,5%). La **Tabella 2** presenta invece il costo totale medio annuo per paziente diabetico, suddiviso per le diverse categorie di spesa (farmaceutica territoriale [FT] + Ospedale DRG [SDO] + prestazioni specialistiche e diagnostiche [SPA]).

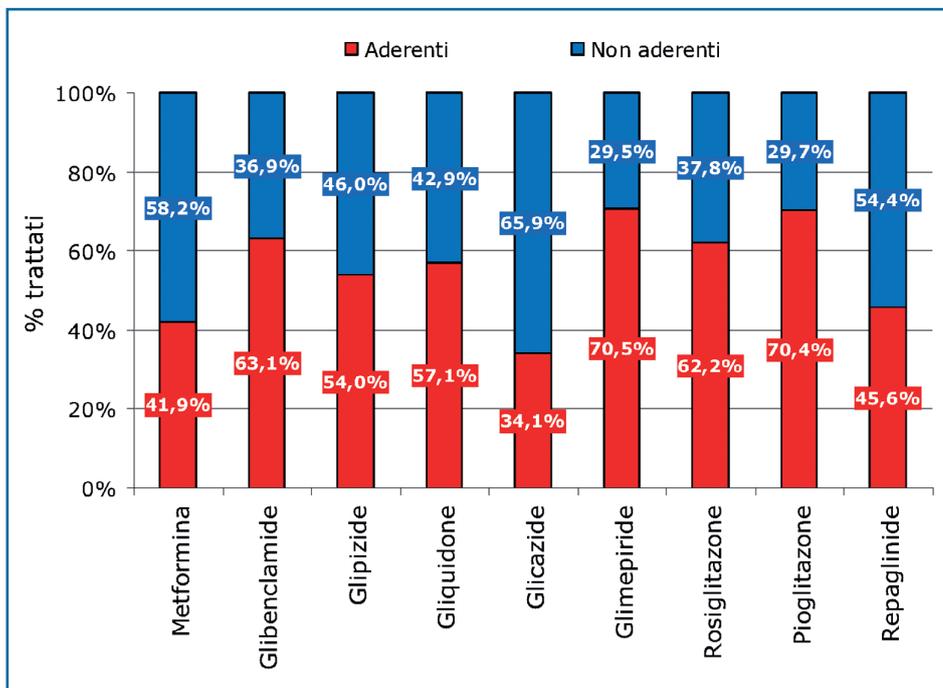
Tabella 1 Caratteristiche dei trattati con ipoglicemizzanti orali per gruppi di trattamento [7].

Caratteristiche descrittive	Terapia con ipoglicemizzanti orali	Monoterapia	Combinazione fissa	Duplice terapia
Pazienti con diabete, N	169.375 *	91.816 54,2%	31.674 18,7%	19.573 11,6%
Prevalenza, %	4,2	2,3	0,8	0,5
femmine	3,9	2,2	0,5	0,4
maschi	4,5	2,4	0,8	0,5
Età media, anni	68,9	68,3	71,9	67,5
Femmine, %	49,1	49,8	49,4	47,0
Confezioni prescritte/anno, media	72,5	66,6	71,2	86,8
per ipoglicemizzanti orali	17,7	13,1	16,4	31,4
per insulina	1,0	1,0	1,0	1,0
per altri farmaci	54,8	53,6	54,7	55,5
DDD/1000 ab die	175,6	85,2	32,2	26,1
per ipoglicemizzanti orali	40,8	14,6	7,3	9,6
per insulina	3,9	2,2	0,7	0,5
per altri farmaci	134,8	70,6	24,9	16,4
Ricoveri/anno per 1000 pazienti, media	328	328	314	298
Prestazioni specialistiche/anno, media	35,1	34	30,1	38,6

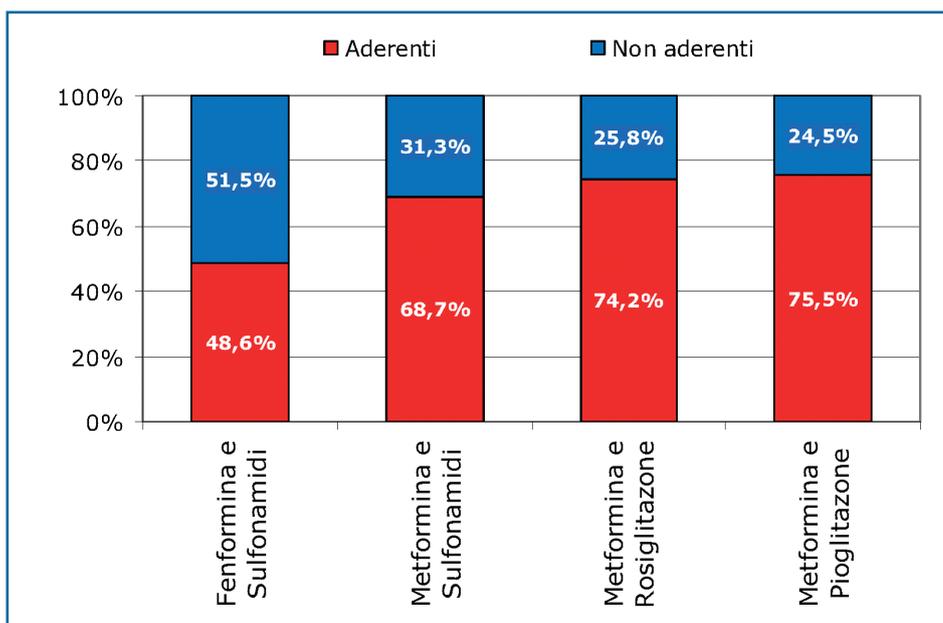
(*) I 169.375 pazienti comprendono non solo la somma dei pazienti in monoterapia, combinazione fissa e duplice terapia ($\Sigma = 143.063$), ma anche quei pazienti con terapia mista: (N=26.312).

Figura 2

Monoterapia: aderenza per tipologia di terapia e principio attivo [7].

**Figura 3**

Terapia a combinazione fissa: aderenza per tipologia di terapia e principio attivo [7].

**Tabella 2** Costo totale dei pazienti trattati con ipoglicemizzanti orali (farmaceutica, ricoveri, specialistica) [7].

Caratteristiche descrittive	Terapia con ipoglicemizzanti orali		Monoterapia		Combinazione fissa		Duplice terapia	
		%		%		%		%
N. pazienti con diabete	169.375		91.816	54,2	31.674	18,7	19.573	11,6
Spesa media per paziente/anno (farmaceutica territoriale (FT)+DRG (SDO)+ prestazioni specialistiche e diagnostiche (SPA))	€ 2.388	100	€ 2.321	100	€ 2.270	100	€ 2.465	100
Spesa media FT/ anno	€ 852,00	35,7	€ 795,00	34,3	€ 786,00	34,6	€ 1.022,00	41,5
per ipoglicemizzanti orali	€ 109,50	4,6	€ 62,98	2,7	€ 83,40	3,7	€ 258,20	10,5
per insulina	€ 43,69	1,8	€ 45,60	2,0	€ 39,10	1,7	€ 45,30	1,8
per altri farmaci	€ 698,70	29,3	€ 686,11	29,6	€ 663,80	29,2	€ 718,60	29,2
Spesa media DRG/anno	€ 1.185	49,6	€ 1.172	50,5	€ 1.190	52,4	€ 1.080	43,8
Spesa media SPA/anno	€ 351	14,7	€ 354	15,3	€ 294	13,0	€ 363	14,7

Il costo medio annuo per paziente diabetico è stato individuato in circa € 2.388 con differenze tra monoterapia (€ 2.321), combinazione fissa (€ 2.270) e duplice terapia (€ 2.465). Il costo minore della combinazione fissa è da imputare soprattutto a un costo medio minore dell'insulina e di altri farmaci e a una minore spesa media per prestazioni specialistiche e diagnostiche, nonostante un costo terapia maggiore per gli ipoglicemizzanti orali [7].

Discussione e conclusioni

La possibilità di analizzare i dati dell'Osservatorio ARNO, un database così ampio di informazioni sulle prescrizioni farmacologiche è una opportunità unica per conoscere e portare alla discussione il profilo delle prescrizioni di farmaci antidiabetici in una ampia popolazione di pazienti, il gap che esiste tra il "quanto si dovrebbe fare" (suggerito dalle linee guida) e "quello che effettivamente si fa" nella pratica clinica reale, l'impegno economico che si correla ai profili prescrittivi. Una analisi delle informazioni disponibili in questo senso può essere essenziale nella gestione, pianificazione e, se necessario, razionalizzazione della spesa sanitaria. Queste fonti e la loro integrazione costituiscono un potente strumento da affiancare ai metodi classici degli studi epidemiologici [10]. I database amministrativi offrono infatti informazioni a basso costo, dal momento che sono già disponibili, tendenzialmente relative a tutti i servizi presenti in un determinato contesto sanitario.

La valutazione di *drug utilisation* condotta presso la Banca Dati ARNO ci ha permesso di conoscere i consumi e le modalità prescrittive per un importante campione della popolazione diabetica, definire un costo complessivo e pro capite annuo per questa patologia e di conoscere e suggerire eventuali politiche di appropriatezza e di ottimizzazione della spesa; questo tramite l'individuazione di benchmark tra distretti, medici, periodi temporali diversi, consumi per età e per sesso, diffusione territoriale di patologia [6]. Occorre però ricordare che l'utilizzo di banche dati amministrative presenta anche alcune limitazioni. Infatti i dati raccolti provengono direttamente dalla fatturazione delle farmacie; si ha pertanto una stima reale dei farmaci dispensati ma non delle effettive prescrizioni eseguite dai medici. Il principale limite delle banche dati amministrative è infatti la mancanza di dati clinici; infatti, nascendo per scopi contabili, tralasciano completamente dati relativi alle abitudini di vita del paziente, ai sintomi ed alle diagnosi e agli indicatori di esito intermedio (parametri vitali o livelli biochimici).

La misurazione e la comprensione del concetto di aderenza alla terapia non sono solo fattori critici per determinare l'efficacia e la sicurezza del farmaco, ma sono anche importanti per la creazione di programmi volti a migliorare la qualità dell'uso dei medicinali [10, 11]. Quando i farmaci vengono assunti con diverso grado di deviazione rispetto al regime prescritto si possono creare alterazioni situazione-specifiche nel rapporto rischio/beneficio, sia per ridotto beneficio, sia per aumentato rischio, sia per entrambe le condizioni [12]. Numerosi studi hanno dimostrato che inadeguate aderenza al trattamento (definita come misura di quanto il paziente agisce in accordo con il regime di dosi e intervalli di somministrazione prescritti) e persistenza in trattamento (definita come la durata del tempo intercorso fra l'inizio e la discontinuazione della terapia) risultano in un aumento di morbilità e mortalità per una grande varietà di malattie e, in contemporanea, in un aumento significativo dei costi correlati alla gestione della salute.

Alcuni interventi tecnici, comportamentali, educativi, di supporto sociale e strutturali sembrano migliorare l'aderenza e la persistenza in terapia dei pazienti [11]. Appare peraltro importante ricordare che, nel controllo e nel monitoraggio del paziente diabetico, il lavoro appare confinato non solo al ruolo esclusivamente di tipo "clinico" ma molto spesso è caratterizzato anche da aspetti epidemiologici, gestionali ed organizzativi, necessari per effettuare attività di stadiazione, monitoraggio e controllo dell'evolversi della malattia. In tal direzione sembra importante accogliere e valorizzare le nuove esperienze di sperimentazione gestionali in atto in alcune Regioni come la Lombardia (CREG, *Chronic Care Model*), Toscana e l'Emilia Romagna che spingono ad una collaborazione fattiva tra Medico di Medicina generale e specialista al fine di condividere tramite opportuni meccanismi gestionali la presa in carico di questa

tipologia di pazienti [13, 14]. La prescrizione appropriata dei farmaci è di importanza critica per raggiungere gli obiettivi terapeutici e per ottimizzare l'uso delle risorse nei sistemi sanitari moderni

Bibliografia

- [1] World Health Organization. Diabetes Mellitus: Report of a WHO Study Group. Geneva: WHO, 1999.
- [2] Lucioni C, Garancini MP, Massi-Benedetti M, et al. per conto dell'Advisory Board Italiano dello Studio CODE-2 (COsts of Diabetes in Europe-type 2). Il costo sociale del diabete di tipo 2 in Italia: lo studio CODE-2. *Pharmacoeconomics - Italian Research Articles* 2000; 2(1): 1-21.
- [3] Scarcella C, Indelicato A, Levaggi R. et al, Il costo del diabete: l'esperienza dell'ASL di Brescia, *Pharmacoeconomics - Italian Research Articles* 2006; 8(2): 95-103.
- [4] Gruppo di lavoro OsMed. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale anno 2010. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2011.
- [5] Cerra C, Lottaroli S. Utilizzo di banche dati amministrative per il calcolo dei costi di patologie croniche e/o degenerative. Un metodo per la mappatura dei consumi sanitari degli assistiti dal SSN. *Pharmacoeconomics - Italian Research Articles* 2004; 6(3): 141-9.
- [6] Osservatorio ARNO, <https://osservatorioarno.cineca.org/> Ultimo accesso febbraio 2012.
- [7] Colombo GL, Rossi E, De Rosa M, Benedetto D, Gaddi AV. Antidiabetic therapy in real practice: indicators for adherence and treatment cost. *Patient Preference and Adherence* 2012; 6: 653-61.
- [8] Cheong C, Barner JC, Lawson KA, Johnsrud MT. Patient adherence and reimbursement amount for antidiabetic fixed-dose combination products compared with dual therapy among Texas Medicaid recipients. *Clin Ther* 2008; 30(10): 1893-907.
- [9] Thayer S, Arondekar B, Harley C, Darkow TE. Adherence to a fixed-dose combination of rosiglitazone/glimepiride in subjects switching from monotherapy or dual therapy with a thiazolidinedione and/or a sulfonylurea. *Ann Pharmacother* 2010; 44(5): 791-9.
- [10] Casula M, Tragni E, Catapano AL. I database amministrativi come fonti di dati per la ricerca farmaco epidemiologica, *CARE* 2011; 1: 33-36.
- [11] Borghi C, Cicero AFG. Aderenza e persistenza in terapia. *Giornale Italiano di farmaco-economia e farmaco utilizzazione* 2008; 1(2): 5-13.
- [12] Catapano AL. Aderenza e persistenza alla terapia. *CARE* 2010; 3: 34-37.
- [13] Regione Lombardia, CREG Chronic Related Group http://www.sanita.regione.lombardia.it/cs/Satellite?c=Redazionale_P&childpagename=DG_Sanita%2FDetail&cid=1213425053169&pagename=DG_SANWrapper
- [14] Regione Toscana, Piano Sanitario Regionale 2008-2010.