

Valutazione farmacoeconomica di una combinazione a dose fissa (acido acetilsalicilico e rosuvastatina) in ambito cardiovascolare

Sergio Di Matteo¹, Sabrin Moumene¹, Giorgio Lorenzo Colombo^{1,2}, Leonardo De Luca³

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

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

³U.O.C. Cardiologia, Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco-Vascolari, A.O. San Camillo Forlanini, Roma

Background. Cardiovascular diseases pose a significant challenge to the society and healthcare systems, with serious implications in terms of mortality and healthcare expenditure. The treatment of cardiovascular diseases, based on acetylsalicylic acid combined with statins in multi-pill regimens, is characterized by a lower adherence rate among patients compared to the single-pill combination. A potential solution lies in single-pill formulations, drugs that combine two or more active ingredients at a fixed dosage within the same dosage unit.

Methods. In order to assess the potential pharmacoeconomic impact of single-pill treatment, a budget impact model (BIM) was developed, considering the combination of 100 mg acetylsalicylic acid and 5 mg, 10 mg, or 20 mg rosuvastatin.

Results. The use of the single pill, according to the selected scenario, could result in savings in Italy compared to the use of multi-pill at 100%, ranging from €951 201 in the case of using both single and multi-pill at 50%, to €1 902 402 in the case of using the single pill exclusively. Sensitivity analysis confirmed the robustness of the results.

Conclusions. The developed BIM allows observing the potential savings that single-pill treatment could generate, linked both to an increase in adherence rates and the consequent improvement in clinical outcomes for patients, as well as the lower cost of medications. The use of single pills represents a promising solution to enhance patient adherence and reduce costs in the management of cardiovascular diseases in Italy.

Key words. Cardiovascular diseases; Multi-pill; Single pill; Therapeutic adherence.

G Ital Cardiol 2024;25(1 Suppl 2):e4-e8

INTRODUZIONE

Le patologie cardiovascolari, tra cui quelle ischemiche del cuore e quelle cerebrovascolari, sono le patologie più comuni e rappresentano un onere significativo sia per la società che per i sistemi sanitari nazionali. Nel caso italiano, inoltre, rappresentano le più frequenti cause di mortalità¹.

Insuccessi terapeutici, cambi di terapie e aumento nel rischio di ospedalizzazione rappresentano le maggiori criticità delle terapie ipolipemizzanti dovute ad un basso tasso di aderenza^{2,3}. Un esempio di quanto la compliance terapeutica impatti sullo stato di salute del paziente si può apprezzare, per esempio, anche per i farmaci antipertensivi. La buona aderenza permette di diminuire del 38% la probabilità di sviluppare eventi cardiovascolari rispetto ad una bassa aderenza e di conseguenza diminuisce il rischio di infarto miocardico acuto, ictus e morte^{4,5}.

La prescrizione di complessi regimi terapeutici causa una bassa aderenza alle terapie ipolipemizzanti³. Ne consegue le potenzialità connesse all'impiego delle combinazioni a pillola singola (o combinazioni a dose fissa), farmaci caratterizzati dalla combinazione di due o più principi attivi all'interno della stessa unità posologica. Studi internazionali dimostrano che l'adozione delle terapie farmacologiche basate sulla single pill incrementa notevolmente l'aderenza al trattamento, mentre complessi regimi terapeutici, come l'uso di diverse combinazioni di farmaci, rappresentano una delle principali cause della scarsa aderenza. La semplificazione della terapia, resa possibile dalla single pill, riveste un ruolo cruciale⁶. Un maggiore grado di aderenza assume grande importanza per il miglioramento dei parametri clinici, tra cui i livelli di colesterolo LDL e la pressione arteriosa sistolica. Come affermato nel report dell'Organizzazione Mondiale della Sanità del 2003: "l'effettiva aderenza agli interventi terapeutici può avere un impatto maggiore sulla salute della popolazione rispetto a qualsiasi miglioramento specifico dei trattamenti"⁷.

È rilevante notare che circa il 50% dei pazienti non rispetta adeguatamente il trattamento nel contesto della prevenzione secondaria⁶. Per migliorare l'aderenza e gli esiti clinici nella prevenzione secondaria post-sindrome coronarica acuta, la single pill dovrebbe essere considerata un'opzione⁸. Inoltre,

© 2024 Il Pensiero Scientifico Editore

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Realizzato con il sostegno non condizionato di PIAM Farmaceutici SpA.

Per la corrispondenza:

Dr.ssa Sabrin Moumene Centro di Ricerca S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche, Via G. Previati 74, 20149 Milano
e-mail: sabrin.moumene@savestudi.it

la single pill è stata inclusa nella lista dei farmaci essenziali in ambito cardiovascolare⁷. Come emerge dallo studio di Castellano et al.⁶: “un’aderenza adeguata è in grado di ridurre il rischio di eventi cardiovascolari del 27%”.

Il presente lavoro è finalizzato ad analizzare l’impatto farmaco-economico, in particolare in termini di controllo della spesa sanitaria, dell’adozione di pattern prescrittivi basati sulle single pill in luogo delle multi-pill, comunque associata al miglioramento osservato degli outcome clinici dei pazienti.

MATERIALI E METODI

Al fine di osservare il potenziale impatto economico, osservato dal punto di vista del Servizio Sanitario Nazionale e in ottica di breve periodo, del trattamento con single pill rispetto alla multi-pill, è stato sviluppato un *budget impact model* (BIM), in cui si confrontano l’associazione di acido acetilsalicilico (ASA) 100 mg e rosuvastatina 5 mg o 10 mg o 20 mg.

La popolazione target (Tabella 1) risulta pari a 120 599 pazienti, corrispondente alla quota dei cittadini italiani in trattamento con rosuvastatina e ASA. Sulla base dei dati Istat sulla popolazione residente in Italia nel 2022⁹, il BIM permette di eseguire simulazioni anche su base regionale e basandosi sui dati Osmed del 2021¹⁰, della percentuale di popolazione in trattamento, il modello permette di ricavare il target finale in trattamento con rosuvastatina + ASA.

Il modello permette inoltre di selezionare uno scenario personalizzato inserendo l’area geografica di riferimento e il valore della popolazione target finale corrispondente a quella in trattamento con rosuvastatina e ASA.

Il costo delle single e multi-pill è ricavato dal software “Tunnel” di Farmadati, aggiornato a luglio 2023¹¹ da cui si sono ottenuti i dati presentati nella Tabella 2. Il modello permette inoltre di articolare la quota percentuale di utilizzo di ASA brand e di conseguenza viene calcolata la quota restante per il farmaco generico.

Nel BIM le single pill con ASA e rosuvastatina 5, 10 e 20 mg + 100 mg, il cui prezzo al pubblico ammonta rispettivamente a €5.35, €6.50 e €9.60, sono confrontate con l’onere economico di rosuvastatina 5 mg, 10 mg e 20 mg sommato con la media ponderata, in base alle quote selezionate di 70% e 30%, dei costi di ASA 100 mg e ASA generico generando un prezzo finale rispettivamente di €7.42, €8.57 e €11.90.

Il BIM presenta gli scenari con multi-pill al 100% verso quelli con single pill al 100%, oltre che a consentire un ulteriore confronto con la simulazione di scenari per i quali le

percentuali di utilizzo delle confezioni di single pill rispetto a quelle di multi-pill sono personalizzabili (Tabella 3).

Conoscendo il numero di confezioni consumate nel 2022 per l’intera popolazione italiana, il modello permette di stimare il numero di confezioni consumate per singola regione. In alternativa, lo stesso indicatore è ottenibile inserendo il numero di pazienti trattati con rosuvastatina e ASA nella popolazione target finale dello scenario personalizzato.

Il BIM permette di confrontare i costi totali paragonando gli scenari multi-pill al 100%, single pill al 100% e lo scenario di simulazione personalizzato che mostra l’impatto economico generato in funzione dell’impiego percentuale di confezioni multi-pill e single pill.

In sintesi, è possibile confrontare l’impatto economico degli scenari multi-pill al 100%, single pill al 100% e infine lo scenario multi e single pill insieme con differenti percentuali di impiego. È stata condotta l’analisi di sensibilità sui principali parametri per testare la solidità del modello effettuando variazioni percentuali (-20% e +20%) dei principali parametri e simulando percentuali crescenti di utilizzo della single pill (da +10% a +90%).

RISULTATI

I risultati del BIM sono in multi-pill al 100%, single pill al 100% e nello scenario simulato con valori percentuali personalizzabili del consumo di single pill con definizione automatica delle percentuali per multi-pill.

Considerando una situazione in cui le quote di rosuvastatina vengano equidistribuite (33.3% per 5 mg, 33.3% per 10 mg e 33.3% per 20 mg), negli scenari multi-pill al 100% e single pill al 100% il costo annuo della terapia per l’intera popolazione italiana a base di rosuvastatina e ASA, considerando i prezzi al pubblico, risulta essere di €2 169 866 (multi-pill al 100%) e €1 564 1947 (single pill al 100%) per quanto riguarda ASA 100 mg + rosuvastatina 5 mg, €2 506 256 (multi-pill al 100%) e €1 901 338 (single pill al 100%) per ASA 100 mg + rosuvastatina 10 mg e infine €3 585 791 (multi-pill al 100%) e €2 893 225 (single pill al 100%) per quanto riguarda ASA 100 mg + rosuvastatina 20 mg (Tabella 3).

Il costo totale nello scenario associato a multi-pill al 100% è di €8 261 912 mentre quello associato a single pill al 100% è di €6 359 510 evidenziando un risparmio finale di €1 902 402 a favore della single pill; nello scenario simulato, ipotizzando di dividere in maniera equa le quote di multi-pill e single pill si ha un costo finale €7 310 711 che, rispetto al

Tabella 1. Popolazione target.

	Valore	N. totale
Totale popolazione	59 030 133	59 030 133
In trattamento con statine	10.9%	6 440 188
Di cui in trattamento con statine + ASA	12.4%	798 795
Di cui in trattamento con atorvastatina + ASA	63.9%	510 657
Di cui in trattamento con rosuvastatina + ASA	15.1%	120 599
Di cui in trattamento con simvastatina + ASA	16.3%	130 550
Popolazione target finale	120 599	120 599

ASA, acido acetilsalicilico.

Tabella 2. Costo dei farmaci.

Tipologia	Dosaggi	Prezzo confezione al pubblico
ROSUASA*28 cps 5 mg + 100 mg	5+100 mg	€5.35
Rosuvastatina	5 mg	
CARDIOASPIRIN*30 cpr gastroresistenti 100 mg	100 mg	€7.42
ASA generico*30 cpr gastroresistenti 100 mg	101 mg	
ROSUASA*28 cps 10 mg + 100 mg	10+100 mg	€6.50
Rosuvastatina	10 mg	
CARDIOASPIRIN*30 cpr gastroresistenti 100 mg	100 mg	€8.57
ASA generico*30 cpr gastroresistenti 100 mg	101 mg	
ROSUASA*28 cps 20 mg + 100 mg	20+100 mg	€9.60
Rosuvastatina	20 mg	
CARDIOASPIRIN*30 cpr gastroresistenti 100 mg	100 mg	€11.90
ASA generico*30 cpr gastroresistenti 100 mg	101 mg	

ASA, acido acetilsalicilico.

Tabella 3. Budget impact.

	Dosaggio	Scenario		Simulazione
		Multi-pill	Single pill	
Numero confezioni				
Rosuvastatina+ASA	5+100 mg	292 514	292 514	292 514
	10+100 mg	292 514	292 514	292 514
	20+100 mg	301 378	301 378	301 378
Totale		886 405	886 405	886 405
Costo confezioni				
Rosuvastatina+ASA	5+100 mg	€2 169 866	€1 564 947	€1 867 406
	10+100 mg	€2 506 256	€1 901 338	€2 203 797
	20+100 mg	€3 585 791	€2 893 225	€3 239 508
Totale		€8 261 912	€6 359 510	€7 310 711
Delta			-1 902 402	-951 201

ASA, acido acetilsalicilico.

multi-pill al 100%, comporta un risparmio di €951 201 nella realtà italiana (Figura 1).

L’analisi di sensibilità conferma la robustezza del risultato base e in ciascuna simulazione condotta lo scenario multi-pill al 100% risulta essere rispettivamente lo scenario più costoso rispetto al mix di multi e single e single pill al 100% (Tabella 4).

La variazione di +20% e di -20% dei pazienti in trattamento con statine, in trattamento con statine + ASA, con rosuvastatina + ASA e del costo dei farmaci mostra gli stessi risultati; con un incremento del 20% si avrà un costo finale di €9914295 per quanto riguarda la multi-pill al 100% e di €7631413 per la single pill al 100% con un risparmio in quest’ultimo scenario di €2282882. Minore ma comunque considerevole è il risparmio di €1 141 441 che si ha nello scenario multi/single pill, con quote equidistribuite al 50%.

Una diminuzione dei prezzi del 20% comporta un risparmio di €1 521 922 a favore della single pill al 100% e di €760961 nello scenario simulato single/multi-pill rispetto allo scenario con multi-pill al 100%.

È stata inoltre fatta variare la percentuale di pazienti trattati con multi-pill vs single pill da un minimo del 10% ad un massimo del 90%; nello scenario simulato di single pill al 10% si ha un costo finale di €8071672 generando un risparmio di €190240 rispetto allo scenario multi-pill al 100%.

DISCUSSIONE

I disturbi dell’apparato cardiocircolatorio rappresentano la principale causa di ricovero in Italia, dove nel 2020 si sono osservate 863 505 dimissioni registrate per le malattie cardiovascolari per complessive 6 222 673 giornate di degenza¹².

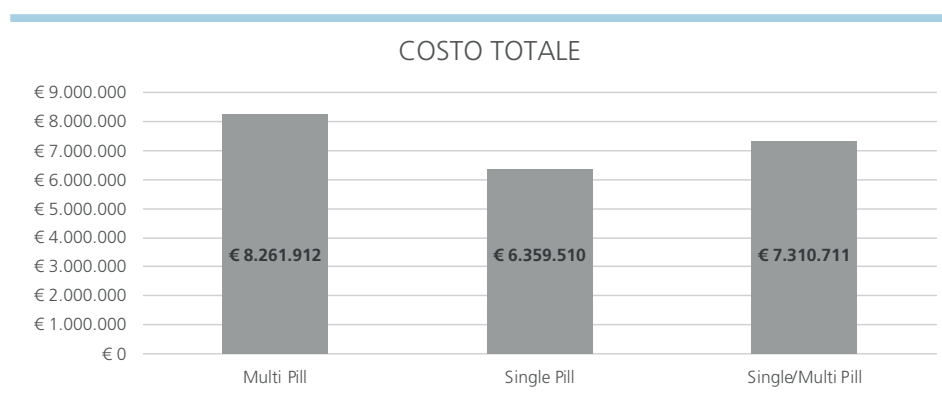


Figura 1. Costo totale di multi-pill, single pill e single/multi-pill.

Tabella 4. Sensibilità.

		Scenario		
		Multi-pill	Single pill	Single/multi-pill
Caso base		€8261912	€6359510	€7310711
In trattamento con statine	+20%	€9913209	€7630577	€8771893
	-20%	€6608806	€5087051	€5847929
Di cui in trattamento con statine+ASA	+20%	€9913646	€7630913	€8772280
	-20%	€6608369	€5086715	€5847542
Di cui in trattamento con rosuvastatina+ASA	+20%	€9913390	€7630716	€8772053
	-20%	€6608625	€5086912	€5847768
Costo farmaci	+20%	€9914295	€7631413	€8772854
	-20%	€6609530	€5087608	€5848569
N. confezioni 5+100 mg; 10+100 mg e 20+100 mg	+20%	€9914295	€7631413	€8772854
	-20%	€6609530	€5087608	€5848569
Simulazione: % Single pill	10%	€8261912	€6359510	€8071672
	20%	€8261912	€6359510	€7881432
	30%	€8261912	€6359510	€7691192
	40%	€8261912	€6359510	€7500952
	60%	€8261912	€6359510	€7120471
	70%	€8261912	€6359510	€6930231
	80%	€8261912	€6359510	€6739991
	90%	€8261912	€6359510	€6549751

ASA, acido acetilsalicilico.

Molto spesso i pazienti in trattamento con statine per il trattamento di malattie cardiovascolari non adottano un livello ottimale di aderenza e questo rappresenta un grosso limite per i conseguenti insuccessi clinici e per l'aumento dei costi². Secondo l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), solo il 41.9% dei pazienti italiani trattati con farmaci ipolipemizzanti presenta un elevato grado di aderenza: nel Nord Italia il 44.8%, al Centro il 42.0% e al Sud il 39.0%¹³.

Il BIM proposto evidenzia la riduzione della spesa utilizzando il trattamento con single pill a base di ASA 100 mg e rosuvastatina (5 mg, 10 mg o 20 mg) verso il trattamento con multi-pill.

Va considerato, inoltre, che con il trattamento con single pill si ha, in relazione ad una maggiore aderenza, una riduzione della probabilità dell'accadimento di eventi cardiovascolari e, di conseguenza, un risparmio di risorse sanitarie e non, rispetto alla terapia con multi-pill.

Le single pill a base di ASA 100 mg e rosuvastatina (5 mg, 10 mg o 20 mg) costituiscono uno strumento fondamentale per ottenere un incremento dell'aderenza rispetto alle multi-pill, tanto da generare sensibili miglioramenti negli outcome clinici dei pazienti oltre che risparmi significativi in termini di costo delle terapie farmacologiche e di consumo di altre risorse sanitarie e non.

Il principale limite del presente lavoro è quello di basare il BIM su assunzioni ricavate dalla letteratura scientifica, a volte validate in contesti diversi da quello italiano, mentre risulterebbe fondamentale sviluppare futuri approfondimenti di "real world", per determinare il reale impatto in termini di aderenza, outcome clinici e sostenibilità della spesa farmaceutica e sanitaria.

In conclusione, l'impiego di farmaci ipolipemizzanti, come rosuvastatina in associazione ad ASA, è troppo spesso associato a un'aderenza non ottimale, con risultati non soddisfacenti dal punto di vista clinico ed economico e di impatto sulle organizzazioni sanitarie. Le combinazioni a pillola singola rappresentano quindi una risposta utile per migliorare queste criticità, in grado di ottenere costi inferiori per il Servizio Sanitario Nazionale rispetto alle multi-pill, oltre che un miglioramento nei regimi terapeutici, un netto miglioramento dell'aderenza e, di conseguenza, della qualità di vita dei pazienti grazie ad una migliore gestione della patologia e la prevenzione di complicanze e/o eventi cardiovascolari anche fatali.

RIASSUNTO

Razionale. Le malattie cardiovascolari rappresentano una sfida significativa per la società e i sistemi sanitari italiani, con gravi implicazioni in termini di mortalità e spesa sanitaria. Il trattamento delle malattie cardiovascolari, basato su acido acetilsalicilico asso-

ciato a statine in multi-pill, è caratterizzato da un minor tasso di aderenza alla terapia da parte dei pazienti rispetto all'associazione in single pill. 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.

Materiali e metodi. Al fine di osservare il potenziale impatto farmacoeconomico del trattamento con single pill, è stato sviluppato un modello di budget impact (BIM), in cui si considera l'associazione di acido acetilsalicilico 100 mg e rosuvastatina 5 mg o 10 mg o 20 mg.

Risultati. L'utilizzo della single pill, in base allo scenario selezionato, potrebbe determinare un risparmio in Italia rispetto all'utilizzo della multi-pill al 100% che va da €951.201 in caso di utilizzo della single e multi-pill entrambe al 50% e di €1902.402 in caso di utilizzo della single pill al 100%. L'analisi di sensibilità ha confermato la robustezza dei risultati.

Conclusioni. Il BIM sviluppato permette di osservare i risparmi che il trattamento con single pill potrebbe generare, legati sia ad un aumento del tasso di aderenza, e relativo miglioramento degli outcome clinici dei pazienti, che al minore costo dei farmaci. L'impiego delle single pill rappresenta una soluzione promettente per migliorare l'aderenza dei pazienti e ridurre i costi nella gestione delle malattie cardiovascolari in Italia.

Parole chiave. Aderenza terapeutica; Multi-pill; Patologie cardiovascolari; Single pill.

BIBLIOGRAFIA

1. Ministero della Salute. Salute della donna – Malattie cardiovascolari. [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%20donna&menu=patologie) [ultimo accesso 13 dicembre 2023].
2. 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;23:200-15.
3. Volpe M, Degli Esposti L, Romeo F, et al. Il ruolo dell'aderenza al trattamento farmacologico nella terapia cronica delle malattie cardiovascolari: documento intersocietario di consenso. *G Ital Cardiol*. 2014;15:3-10.
4. Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M, et al. Adherence to antihypertensive

medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation* 2009;120:1598-605.

5. Degli Esposti L, Saragoni S, Batacchi P, 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;34:190-9.
6. Castellano JM, Pocock SJ, Bhatt DL, et al.; SECURE Investigators. Polypill strategy in secondary cardiovascular prevention. *N Engl J Med* 2022;387:967-77.
7. World Health Organization. Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. Geneva: WHO; 2003.
8. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2023;44:3720-826.
9. Istat. Popolazione e famiglie - Popolazione - Popolazione residente al 1°

gennaio. <http://dati.istat.it> [ultimo accesso 13 dicembre 2023].

10. Agenzia Italiana del Farmaco. Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali. L'uso dei Farmaci in Italia – Rapporto Nazionale Anno 2021. <https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1740782/Rapporto-OsMed-2021.pdf> [ultimo accesso 13 dicembre 2023].
11. Tunnel - Farmadati 10 Luglio 2023
12. Ministero della Salute. Prevenzione delle malattie cardiovascolari lungo il corso della vita. 2021. https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_3128_allegato.pdf [ultimo accesso 13 dicembre 2023].
13. Agenzia Italiana del Farmaco. Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali. L'uso dei Farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2020. <https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1542390/Rapporto-OsMed-2020.pdf> [ultimo accesso 13 dicembre 2023].