



1. Titolo

Cost & Effectiveness of Multifaceted intervention for ENhancing adherence to chronic Therapies (CEMENT Project)

2. Background

L'aderenza alle terapie mediche è un fattore chiave per l'efficace trattamento di molte condizioni croniche. Una bassa aderenza a molte terapie è stata consistentemente osservata nella pratica clinica corrente di molti paesi,¹⁻⁹ compreso il nostro.¹⁰⁻¹² Un recente studio ha mostrato che in Italia la tendenza al precoce abbandono della terapia anti-ipertensiva è drammaticamente più diffusa rispetto a quella di altri paesi europei,¹³ suggerendo che il problema, già di per sé allarmante, lo è ancora di più nel nostro paese.

Sono ormai disponibili numerose evidenze che suggeriscono una stretta relazione inversa tra aderenza alle terapie nella pratica clinica corrente e insorgenza degli esiti clinici che le terapie stesse dovrebbero prevenire.^{11,12,14} Tali evidenze suggeriscono quindi che gli interventi tesi a migliorare l'aderenza potrebbero rivelarsi efficaci per il pieno raggiungimento dei benefici legati alle terapie farmacologiche.¹⁵ Interventi di questo tipo, tuttavia, necessariamente comportano un aumento dell'uso dei farmaci, e quindi un incremento della spesa farmaceutica sostenuta dal Servizio Sanitario (SSN). In quest'ottica, la valutazione del profilo costi-efficacia degli interventi tesi a migliorare l'aderenza alle terapie farmacologiche al fine di misurare il *costo addizionale che il SSN dovrebbe sostenere per il raggiungimento di un'unità di beneficio (ad esempio un decesso o un evento CV evitato o un anno guadagnato libero da malattia) attribuibile all'aumentata aderenza*, dovrebbe precedere il processo di implementazione degli interventi.¹⁶ A nostra conoscenza, tuttavia, le esperienze di analisi costo-efficacia di interventi di questo tipo,



soprattutto se rivolti alla prevenzione primaria degli esiti cardiovascolari, sono scarse e frammentarie.¹⁷⁻¹⁹

Gli interventi tesi a migliorare l'aderenza possono essere classificati in due grandi categorie: quelli che implicano il coinvolgimento dei professionisti della salute (medici, infermieri, farmacisti) agendo sulla loro attenzione e responsabilità nel monitoraggio dei pazienti, e quelli che direttamente agiscono sui pazienti rendendoli più consapevoli della terapia loro assegnata. Due recenti revisioni sistematiche della letteratura tese a confrontare l'efficacia e il costo degli interventi sul trattamento farmacologico dell'ipertensione e dell'iperlipidemia, suggeriscono che (i) in generale, gli interventi più complessi risultano più costosi ma nello stesso tempo più efficaci,²⁰ (ii) gli interventi che implicano l'uso di materiale educativo per il medico e il richiamo attivo del paziente sembrano quelli con un miglior profilo costo-efficacia.²¹ La generalizzabilità di tali risultati è tuttavia problematica in quanto l'efficacia e i costi degli interventi dipendono sia dal tipo di assistenza sanitaria (copertura assicurativa prevalentemente pubblica o privata, organizzazione delle cure primarie, diffusione di servizi di assistenza domiciliare, ecc...), che dal contesto socio-culturale e dalle caratteristiche della popolazione.

In sintesi, la scarsa aderenza a molte terapie mediche, in particolare quelle prescritte per la prevenzione primaria degli eventi cardiovascolari, è un problema irrisolto che presenta aspetti di varia natura (inerenti il paziente, il medico, l'organizzazione sanitaria, il contesto socio-culturale, ecc...) e che richiede un approccio complesso e, al contempo, flessibile. Oltre a ciò, in considerazione dell'ampia diffusione del fenomeno, l'intervento migliorativo deve risultare facilmente generalizzabile e poco costoso.

Il Progetto **CEMENT** (*Cost & Effectiveness of Multifaceted intervention for ENhancing adherence to chronic Therapies*) prevede di mettere a disposizione dei medici e dei pazienti strumenti tesi migliorare l'attenzione nei confronti della terapia farmacologica (in particolare quelle rivolte alla prevenzione di esiti cardiovascolari) per aumentarne la *compliance*.



Nell'ambito di questa iniziativa è sembrata opportuna la realizzazione del protocollo in oggetto teso a valutare se, quanto e a quali costi tale intervento possa migliorare il trattamento farmacologico di alcune condizioni croniche di ampia diffusione quali l'ipertensione, l'iperlipidemia e il diabete di tipo 2.

3. Obiettivo

L'obiettivo primario dello studio è valutare l'efficacia e il profilo costo-efficacia di un intervento multifattoriale teso a migliorare l'aderenza alle terapie croniche dell'ipertensione, dell'iperlipidemia e del diabete di tipo 2.

4. Disegno sperimentale

Studio di intervento educativo, prospettico, randomizzato (*cluster randomization*), a due bracci paralleli articolato come qui di seguito descritto.

5. Articolazione

5.1. Identificazione delle Regioni collaborative. La proposta sarà estesa a tutte le Regioni, includendo tutte quelle che volontariamente accetteranno di partecipare, o solo alle Regioni dove esiste la realistica possibilità (e auspicabilmente la consolidata pratica) di lavoro in accordo tra medicina generale - ASL – Regioni

Si precisa che dalla lista delle Regioni arruolabili dovranno essere escluse quelle in cui sono stati avviati, o è previsto di avviare, programmi rivolti alla gestione del paziente affetto da patologie



croniche (ad esempio, il programma CReG recentemente avviato in alcune ASL della Lombardia).

5.2. Misura della compliance prima dell'intervento delle popolazioni residenti nelle Regioni collaborative nei due anni precedenti le fasi di intervento. L'analisi verrà effettuata mediante:

(i) i database amministrativi (archivi assistiti e farmaceutica), per la misura della compliance al trattamento farmacologico dell'ipertensione, iperlipidemia e/o diabete di tipo 2 attraverso le classiche misure di aderenza (proporzione di giorni con la terapia disponibile) e persistenza (proporzione di pazienti che non sperimentano episodi di discontinuità terapeutica durante il follow-up);

(ii) i database clinici di un campione di medici di medicina generale (MMG) collaborativi, per la misura, oltre che degli indicatori di compliance sopra descritti, della proporzione di pazienti in trattamento per le condizioni di interesse che raggiungono valori raccomandati di pressione arteriosa, colesterolemia e/o glicemia (o emoglobina glicata).

In questa fase potrebbe essere di interesse la realizzazione di un corso residenziale che consenta di allestire una rete di operatori (regionali e locali del SSN) opportunamente addestrati per la generazione della reportistica sull'uso dei medicinali e la partecipazione a studi di farmacoepidemiologia.

5.3. Assegnazione casuale delle Unità Sanitarie Locali (ASL) nelle quali sono articolate le Regioni partecipanti a uno dei due bracci dello studio (*cluster randomization to two parallel arms*). Nelle ASL assegnate al braccio A non è previsto alcun intervento pianificato mentre quelle assegnate al braccio B verranno sottoposte al trattamento (intervento) previsto da CEMENT qui di seguito descritto.

5.4. Somministrazione dell'intervento (nelle sole ASL assegnate al braccio B) che consiste:

(i) nella realizzazione di corsi intensivi e residenziali rivolti ai MMG rivolti alla comunicazione con il paziente e alle problematiche legate alla continuità ed aderenza alla terapia;



- (ii) nella realizzazione di incontri per focalizzare l'attenzione sugli elementi fondamentali della gestione del paziente affetto da ipertensione, ipercolesterolemia e diabete di tipo 2 limitandosi ai messaggi chiave contenuti nelle linee guida;
- (iii) nel fornire al medico la possibilità di verifiche automatiche (tramite applicativi / reportistiche / *alert* inseriti nella cartella *Millewin*) della pratica clinica personale in relazione a parametri di buona pratica clinica;
- (iv) nella raccomandazione dell'uso di *check list* che il MMG dovrà adottare durante la visita di presa in carico o di monitoraggio del paziente;
- (v) nell'utilizzo di materiale e dispositivi per il controllo domiciliare del paziente in carico (distribuzione di dispositivi per l'autocontrollo della pressione arteriosa, colesterolemia, trigliceridemia e glicemia, passaporto/diario gestito dal paziente);
- (vi) nella previsione di meccanismi premiali, non necessariamente economici, per il raggiungimento degli obiettivi. A questo proposito bisognerà prevedere da protocollo la scelta di un benchmark cui fare riferimento e che deve essere l'obiettivo cui i medici devono tendere fissato per un dato anno che sia credibile e non troppo distante dalla media attuale.

5.5. Misura della compliance a periodiche scadenze dalla randomizzazione (ad esempio dopo 6 mesi, un anno, due anni, ecc...) sia nelle ASL assegnate al braccio A che in quelle assegnate al B. L'analisi verrà effettuata ricorrendo alle stesse fonti informative (database amministrativi e clinici) e agli stessi indicatori di compliance descritti nel punto 5.1. (proporzione di giorni con terapia disponibile, proporzione di pazienti che non sperimentano episodi di discontinuità, proporzione di pazienti controllati).

5.6. Analisi dell'impatto sanitario ed economico dell'intervento. Altri e più dettagliati dati dovranno essere raccolti per verificare se e quanto i due gruppi di ASL (quelle cioè assegnate a ognuno dei due bracci) si differenziano, oltre che per gli indicatori di compliance (cfr. punto 5.5), anche per l'uso di risorse erogate dal SSN (prestazioni ambulatoriali, esami di laboratorio, ricorsi al pronto soccorso, ospedalizzazioni in regime ordinario o di *day hospital*) e per l'insorgenza degli esiti che i trattamenti farmacologici dovrebbero evitare (ospedalizzazioni e



decessi per malattie cardiovascolari). A tal fine, verranno di nuovo utilizzati i database amministrativi, e per alcuni dati quelli clinici, come principale fonti informative.

6. Risultati attesi

Dal confronto tra gli esiti farmacologici, clinici ed economici sperimentati dalle popolazioni dei due gruppi di ASL sottoposte ai due livelli del fattore sperimentale (intervento educativo vs. nessun intervento) ci si attende di misurare l'impatto dell'intervento educativo nel:

- migliorare l'aderenza e la persistenza alle terapie farmacologiche dell'ipertensione, dell'iperlipidemia e del diabete di tipo 2 (e indirettamente anche di altri trattamenti cronici ampiamente diffusi quali quelli per le broncopneumopatie croniche ostruttive, l'osteoporosi, ecc...) e di mantenere nel tempo tale miglioramento,
- ridurre l'incidenza di esiti cardiovascolari fatali e non fatali nella popolazione (e indirettamente di altri esiti quali quelli relativi a patologie renali, polmonari, fratture, ecc...),
- modificare i costi sostenuti dal SSN conseguentemente (i) all'aumento della spesa per implementare l'intervento e, soprattutto per il maggior uso di farmaci (e indirettamente anche di risorse sanitarie di altro tipo) e (ii) alla riduzione della stessa per la riduzione degli esiti cardiovascolari (e di altre patologie).

Da tali risultati ci si attende di acquisire gli elementi necessari che mettano il decisore nelle condizioni di valutare l'opportunità di allocare le scarse risorse disponibili per implementare interventi di questo tipo. A tal fine, i classici indicatori di costo-efficacia (costo di un esito o di un decesso evitato, o di un anno di vita guadagnato (pesato per la qualità della vita, QALY), o di un anno libero dalla malattia guadagnato, grazie all'intervento) misurati nell'intera popolazione, così come in sottogruppi caratterizzati da diversi profili di rischio, potranno risultare molto utili per orientare il processo decisionale.



Infine, in una più ampia prospettiva che prescinde dallo specifico progetto, ci si attende che lo studio possa avviare un processo virtuoso che, dalle evidenze generate dalla ricerca post-registrativa sull'impatto dei farmaci registrati in termini di uso, appropriatezza, esiti terapeutici, eventi avversi e spesa farmaceutica nella pratica clinica corrente post-registrativa, consenta di mettere a disposizione del decisore solidi dati e forti evidenze che lo guidino nelle funzioni che gli sono proprie. A tal fine, la cultura della valutazione, e con essa l'uso integrato e standardizzato di dati correnti organizzati e analizzati mediante procedure scientificamente solide, rappresenta un passaggio necessario di questo processo.

7. Bibliografia

1. Vermeire E, Hearnshaw H, Van Royen P, Denekens J. Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. *J Clin Pharm Ther* 2001;**26**:331–342
2. Cramer JA. A systematic review of adherence with medications for diabetes. *Diabetes Care* 2004;**27**:1218–1224
3. Gerth WC. Compliance and persistence with newer antihypertensive agents. *Curr Hypertens Rep* 2002;**4**:424–433
4. Payne KA, Esmonde-White S. Observational studies of antihypertensive medication use and compliance: is drug choice a factor in treatment adherence? *Curr Hypertens Rep* 2000;**2**:515–524
5. Steiner JF, Prochazka AV. The assessment of refill compliance using pharmacy records: methods, validity, and applications. *J Clin Epidemiol* 1997;**50**:105–116
6. Vik SA, Maxwell CJ, Hogan DB. Measurement, correlates, and health outcomes of medication adherence among seniors. *Ann Pharmacother* 2004;**38**:303–12
7. Bender B, Milgrom H, Rand C. Nonadherence in asthmatic patients: is there a solution to the problem? *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;**79**: 77–185



8. Dezii CM. Persistence with drug therapy: a practical approach using administrative claims data. *Manag Care* 2001;**10**: 2–45
9. Nichol MB, Venturini F, Sung JC. A critical evaluation of the methodology of the literature on medication compliance. *Ann Pharmacother* 1999; **33**:531–40
10. Corrao G, Zambon A, Parodi A, et al. Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly-treated patients: a population-based study in Italy. *J Hypertens* 2008;**26**:819-24
11. Corrao G, Conti V, Merlino L, et al. Results of a retrospective database analysis of adherence to statin therapy and risk of nonfatal ischemic heart disease in daily clinical practice in Italy. *Clin Ther* 2010;**32**:300-10
12. Corrao G, Romio SA, Zambon A, et al. Multiple outcomes associated with the use of metformin and sulphonylureas in type 2 diabetes: a population-based cohort study in Italy. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;**67**:289-99
13. Nicotra F, Wettermark B, Sturkenboom MC, et al. Management of antihypertensive drugs in three European countries. *J Hypertens* 2009;**27**:1917-22
14. Corrao G, Parodi A, Nicotra F, et al. Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk. *J Hypertens* 2011;**29**:610-8
15. McDonald HP, Garg A, Haynes RB. Interventions to enhance patient adherence to medication prescriptions: scientific review. *JAMA* 2002;**288**:2868-79
16. Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, et al. Methods for the economic evaluation of health care programmes, (2nd edn). Oxford, New York: *Oxford University Press*, 1997.
17. Murray CJ, Lauer JA, Hutubessy RC, et al. Effectiveness and costs of interventions to lower systolic blood pressure and cholesterol: a global and regional analysis on reduction of cardiovascular-disease risk. *Lancet* 2003;**361**:717-25
18. Franco OH, der Kinderen AJ, De Laet C, et al. Primary prevention of cardiovascular disease: cost-effectiveness comparison. *Int J Technol Assess Health Care* 2007;**23**:71-9
19. Corrao G, Scotti L, Zambon A, et al. Cost-effectiveness of enhancing adherence to therapy with statins in the setting of primary cardiovascular prevention. Evidence from an empirical approach based on administrative databases. *Atherosclerosis* 2011;**217**:479-85

The **CEMENT** Project
Cost & Effectiveness of Multifaceted intervention for **EN**hancing adherence to chronic **T**herapies



20. Chapman RH, Ferrufino CP, Kowal SL, Classi P, Roberts CS. The cost and effectiveness of adherence-improving interventions for antihypertensive and lipid-lowering drugs. *Int J Clin Pract* 2010;**64**:169-81

21. Chapman RH, Kowal SL, Cherry SB, Ferrufino CP, Roberts CS, Chen L. The modeled lifetime cost-effectiveness of published adherence-improving interventions for antihypertensive and lipid-lowering medications. *Value Health* 2010;**13**:685-94