

L'impatto dell'aderenza alle linee guida GOLD sul budget del SSN negli anni, in un mercato in continuo cambiamento

GOLD guidelines adherence impact on the NHS budget



ORIGINAL
RESEARCH

Claudio Ripellino¹, Alessandro Guasconi¹, Franca Heiman¹

¹CSD Medical Research Srl, Milan, Italy

ABSTRACT

OBJECTIVE: Aim of this study was the evaluation of the adherence level to GOLD guidelines for the COPD patients' treatment in the Italian GPs setting, observing the time trend on ICS therapies' pharmacoutilization, specifically in mild and moderate COPD patients, which is considered inappropriate by GOLD guidelines. Moreover, a pharmacoeconomic analysis has been implemented in order to evaluate the economical burden of the improper management of COPD.

METHODS: The retrospective GPs database study has analyzed patients with at least one diagnosis of COPD during the periods January 2005 – December 2008 (Cohort 1) and January 2009 – December 2011 (Cohort 2), who had a reported value of VEMS, at least one prescription of a drug from ATC R03 class within two months from the date of spirometric exam and aged 40 or more. Disease severity has been defined according to 2008 GOLD guidelines. Comparison between the cohorts has been implemented to verify possible variations in guideline adherence. Furthermore, an economical analysis has been developed in order to highlight saves obtained by following GOLD guidelines and the total inappropriate therapies' costs.

RESULTS: The first cohort involved 2,103 COPD patients, while the second cohort included 1,647 subjects. Reduction of ICS therapies has been shown between the two cohorts, with a decrease of 8.4% for mild patient and 1.6% for moderate patients; considering all the disease severities, the reduction was about 4%. Pharmacoeconomic analysis on mild and moderate patients has pointed out that about 50% of the total ICS treatments (814,692 € on 1,658,164 €) is related to the ICS element, and so considered inappropriate costs.

CONCLUSION: Economic differences between the two periods have highlighted a minor mean costs for Cohort 2, underlining an improvement in the adherence to the GOLD guidelines in the last period.

Keywords

COPD; GOLD guidelines; Adherence

INTRODUZIONE

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è una malattia prevenibile e trattabile caratterizzata da un'ostruzione cronica, persistente ed evolutiva, al flusso d'aria nelle vie aeree intratoraciche. Tale ostruzione è per sua natura progressiva, solo parzialmente o scarsamente reversibile con opportune terapie farmacologiche e può associarsi a significative manifestazioni sistemiche o alla contemporanea presenza di altre malattie.

Molto frequentemente la BPCO è associata a comorbilità polmonari ed extra-polmonari; a differenza di altre malattie croniche, come per esempio la malattia coronarica, il cui tasso di mortalità è in declino nei paesi sviluppati, la BPCO è una delle cause di morbi-

mortalità in aumento [1]. Lo studio di Mathers e Loncar stima che la BPCO diventerà la quarta causa di morte nel 2030 arrivando al 7,8% di morti totali nel mondo, appena al di sotto dei decessi legati all'HIV/AIDS [2]. Come risposta all'incremento del peso sociale di questa malattia, nel 1997, è stata creata la *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases* (GOLD), progetto della *National Heart, Lung and Blood Institute* e della *World Health Organization*. Il progetto GOLD è stato sviluppato per incrementare la consapevolezza e ridurre la morbilità e la mortalità generate dalla BPCO, attraverso la creazione di linee guida internazionali atte a guidare i medici nella gestione di questa patologia. Revisioni annuali vengono prodotte allo scopo di avere un riferimento costante-

Corresponding author

Dott. Alessandro Guasconi
Alessandro.guasconi@cegedim.com

Disclosure

Il presente lavoro è stato supportato da Novartis Farma Spa.

mente aggiornato relativamente a nuove terapie, tecniche diagnostiche e metodi di classificazione della severità della malattia [3].

L'attuale definizione di BPCO, suggerita dalla *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* nell'update del 2013, afferma che la BPCO «è una malattia comune, prevenibile e trattabile, che è caratterizzata da una persistente ostruzione bronchiale che è solitamente evolutiva e associata a un'umentata risposta infiammatoria cronica delle vie aeree e del polmone a particelle nocive o gas» [3]. In tutto il mondo, il fumo di sigaretta è il fattore di rischio più comunemente riscontrato per la BPCO; altri importanti fattori di rischio sono l'inquinamento atmosferico e l'inquinamento in ambito professionale e domestico, quest'ultimo principalmente derivante dalla combustione dei biocarburanti, soprattutto nei paesi in via di sviluppo. [3]

Dal punto di vista epidemiologico la BPCO è la quarta causa di morte nel mondo e una delle principali cause di morbidità [4,5] e, come tale, costituisce un importante problema di sanità pubblica.

La prevalenza della BPCO a livello mondiale presenta un'elevata variabilità: una recente revisione della letteratura [6] ha rilevato dei dati di prevalenza pari allo 0,2% per il Giappone, contro il 37% degli USA; in Europa la prevalenza riportata varia dallo 0,5% al 34,1%. Questa variabilità dipende non solo dalla popolazione, ma anche dalle metodologie utilizzate per identificare i casi e per calcolare la prevalenza. Lo studio di Rycroft et al. [6] ha infatti evidenziato come il calcolo della prevalenza basato sui valori della spirometria dia dei risultati molto più elevati rispetto a quello basato sulla sola sintomatologia del paziente; inoltre si è verificato che la prevalenza aumenta all'aumentare dell'età. Rycroft rileva poi come vi sia un trend crescente nella mortalità dagli anni '70-'80, meno forte nell'ultimo decennio, in particolare negli uomini.

In Italia, un recente studio [7] sulla prevalenza delle malattie croniche in cinque regioni ha confrontato tre diverse fonti di dati: il database HSD/LPD CSD (*Health Search/Longitudinal Patient Database Cegedim Strategic Data*) dei medici di medicina generale (MMG), database amministrativi (su dimissioni ospedaliere, dispensazione dei farmaci ed esenzioni dal co-pagamento di farmaci per specifiche malattie) e i risultati dell'Indagine Multiscopo dell'ISTAT [8]. I dati estratti evidenziano un range di prevalenza che va dal 3,1% fino al 5,2%, a seconda della regione analizzata, per i database amministrativi, dal 3,8% al 6,8% quando viene utilizzata come fonte l'indagine multiscopo ISTAT ed una

prevalenza che va dal 5,1% al 9,1% quando viene utilizzata come fonte dati il database dei MMG. Vi è perciò una variabilità tra le fonti di dati, con una sottostima della prevalenza nei dati dell'indagine multiscopo ISTAT e dei database amministrativi.

Si stima, inoltre, che globalmente il peso della BPCO dovrebbe aumentare nei prossimi decenni a causa della continua esposizione ai fattori di rischio e dell'invecchiamento generale della popolazione, raggiungendo il quinto posto in termini di *burden of disease*, calcolata attraverso i DALYs (anni di vita corretti per la disabilità generata dalla malattia) [9].

Occorre sottolineare come la BPCO sia legata a un significativo impatto economico; in Europa i costi diretti complessivi delle malattie respiratorie ammontano a circa il 6% del budget sanitario totale, su cui la BPCO grava per il 56% (38,6 miliardi di Euro) [10].

Le raccomandazioni delle linee guida GOLD rappresentano attualmente il gold standard per la terapia della BPCO, sia dal punto di vista clinico ed economico, che da quello della sicurezza.

Recentemente sono stati fatti ulteriori passi in avanti per la gestione di questa patologia, introducendo nel mercato nuove terapie quali aclidinio bromuro, glicopirronio bromuro, roflumilast e indacaterolo, che vanno ad affiancare le alternative terapeutiche già presenti nel mercato.

Le nuove terapie approvate hanno classificazioni e meccanismi d'azione differenti: alcidinio, somministrato due volte al giorno, e glicopirronio bromuro, somministrato una volta al giorno, sono LAMA (*Long Acting Muscarinic Antagonist*, antagonisti muscarinici a lunga durata d'azione), roflumilast appartiene alla classe degli inibitori della fosfodiesterasi-4, mentre indacaterolo è il primo LABA (*Long Acting β_2 -Agonists*, agonista β_2 a lunga durata d'azione) che possiede un effetto per 24 ore e quindi è più duraturo rispetto agli altri farmaci (somministrati due volte al giorno) della classe [11].

Obiettivo principale dell'analisi è stata la valutazione del rispetto delle linee guida GOLD nella gestione del trattamento dei pazienti con BPCO da parte dei medici di medicina generale (MMG), attraverso l'osservazione del loro comportamento prescrittivo in due diversi periodi temporali; in particolare si è analizzato l'utilizzo di terapie contenenti corticosteroidi inalatori (ICS), pratica considerata inappropriata nei pazienti con BPCO lieve e moderata. È stata implementata inoltre un'analisi economica per evidenziare i possibili risparmi derivanti dalla completa aderenza alle linee guida GOLD.

MATERIALE E METODI

Lo studio è di tipo retrospettivo, basato su dati estratti dal database italiano dei medici di medicina generale *Health Search Database/LPD CSD*, composto da un panel di circa 900 MMG, distribuiti su tutto il territorio nazionale, che raccolgono informazioni su circa 1 milione di pazienti l'anno, compresi quelli affetti da patologie respiratorie. La rilevazione del dato è compiuta direttamente durante la normale pratica clinica del medico, attraverso l'utilizzo di uno specifico software informatico per la gestione dei pazienti, e riguarda un campione costante e rappresentativo di medici, monitorati in modo continuo e longitudinale.

I pazienti sono stati suddivisi in due specifiche coorti, composte da individui con almeno una diagnosi di BPCO e con almeno la registrazione di un valore di FEV₁ riportato dal MMG nella cartella clinica computerizzata durante i periodi gennaio 2005 – dicembre 2008 (Coorte 1) [12] e gennaio 2009 – dicembre 2011 (Coorte 2), una prescrizione in classe ATC R03 alla data dell'esame spirometrico o entro 2 mesi, età pari o superiore a 40 anni e un follow-up di almeno 9 mesi. È stata identificata come data indice la data di registrazione del valore di FEV₁ presente nel database. Le numerosità delle due coorti sono risultate essere pari a 2.103 e 1.647 pazienti rispettivamente. Occorre sottolineare che, proprio perché le due coorti hanno periodi di inclusione differenti (la prima quattro anni mentre la seconda tre anni), tutte le considerazioni andranno effettuate sulle frequenze percentuali e non su quelle assolute.

Un paziente è stato definito affetto da BPCO se presentava almeno una delle seguenti diagnosi: bronchite cronica (ICD9-CM 491), enfisema (ICD9-CM 492), bronchiectasia (ICD9-CM 494) e ostruzione cronica delle vie aeree (ICD9-CM 496). La gravità della malattia è stata classificata secondo le quattro categorie stabilite nel GOLD report del 2008, sulla base del valore di FEV₁, come lieve (FEV₁ ≥ 80% del predetto), moderata (50% ≤ FEV₁ < 80% del predetto), grave (30% ≤ FEV₁ < 50% del predetto) e molto grave (FEV₁ < 30% del predetto o FEV₁ < 50% del predetto più insufficienza respiratoria cronica).

La compliance rispetto alle linee guida GOLD è stata valutata analizzando il trattamento prescritto dopo la registrazione del valore di FEV₁ da parte del MMG, in modo da quantificare le quote di trattamenti non appropriati. La classificazione dei trattamenti è la seguente: FDC (*Fixed Dose Combination*), FDC + LAMA (*Long Acting Muscarinic*

Antagonist), ICS (corticosteroidi inalatori), LABA (*Long Acting β2 Agonist*), LAMA, LABA + LAMA, ICS + LABA, ICS + LAMA, altri trattamenti approvati per il trattamento della BPCO (SABA – *Short Acting β2 Agonist*, SAMA – *Short Acting Muscarinic Antagonist*, xantine e combinazioni). Si è deciso inoltre di creare due raggruppamenti: terapie combinate fisse o estemporanee comprendenti un corticosteroide inalatorio (Con ICS, che include ICS, ICS + LABA, ICS + LAMA ed altre terapie combinate contenenti ICS) e combinazioni senza inclusione di un ICS (Senza ICS, che comprende LABA + LAMA ed altre terapie combinate non contenenti ICS).

Dopo la raccolta delle informazioni sopra descritte, l'analisi ha previsto il confronto delle due coorti allo scopo di individuare eventuali differenze nel tempo dell'utilizzo dei vari trattamenti nei differenti gradi di severità della malattia, in modo da valutare eventuali variazioni nell'aderenza alle linee guida.

È stata inoltre implementata un'analisi economica sui pazienti della coorte 2 per valutare l'impatto economico derivante dall'utilizzo degli ICS nei casi inappropriati, cioè nei pazienti con severità della malattia lieve e moderata; si è quindi proseguito analizzando le classi di trattamento FDC, FDC + LAMA e terapie combinate fisse od estemporanee contenenti ICS (Con ICS).

La metodologia dell'analisi economica, già utilizzata nel precedente lavoro relativo alla prima coorte a cura di Katz e Pegoraro [12], considera la prima prescrizione per la gestione della BPCO entro due mesi dalla registrazione di FEV₁ al fine di valutare l'impatto della spesa inappropriata dovuta alla prescrizione di ICS; in particolare, sui pazienti con severità lieve e moderata vengono calcolati:

- i costi totali reali dei trattamenti, cioè la somma dei costi delle terapie prescritte dai MMG alla prima prescrizione;
- le costo differenze dei trattamenti, ossia la quota di spesa inappropriata calcolata come differenza di costo tra la terapia prescritta e il costo ipotetico; quest'ultimo elemento è stato definito come il costo della terapia originale depurata della componente corticosteroidea (Tabella I).

Sono state inoltre calcolate la stima del costo totale annuale delle prescrizioni con corticosteroidi e la stima delle costo differenze annuali, al fine di fornire delle stime di costo riferite a un periodo più lungo. Per permettere il calcolo sono state fatte le seguenti assunzioni:

- la persistenza alla prima terapia pari a un anno;

Trattamento reale		Trattamento ipotetico	Costo unitario ipotetico* (€)
FDC	Formoterolo/ICS	Formoterolo (broncodilatatore mono)	19,360
	Salmeterolo/ICS	Salmeterolo (broncodilatatore mono)	32,905
	Salbutamolo/ICS	Salbutamolo (broncodilatatore mono)	4,724
FDC + LAMA	Formoterolo/ICS + LAMA	Formoterolo + LAMA	70,160°
	Salmeterolo/ICS + LAMA	Salmeterolo + LAMA	83,705°
	Salbutamolo/ICS + LAMA	Salbutamolo + LAMA	55,524°
Con ICS (combinazioni libere)	Broncodilatatore + ICS	Broncodilatatore mono	Il prezzo dipende dal broncodilatatore prescritto
	FDC + ICS	Broncodilatatore mono	Il prezzo dipende dal broncodilatatore che fa parte della FDC

Tabella I. Schema di sostituzione terapeutica utilizzato nell'analisi

* Rappresenta il costo di una prescrizione (del trattamento ipotetico) contenente una confezione di ogni molecola prescritta. Il prezzo di ogni molecola è stato ponderato per la Market Share dei brand (salmeterolo, tiotropio) o dei generici (formoterolo, salbutamolo) sul mercato [18]

° LAMA (Tiotropio) prezzo € 50,80 [18]

FDC = Fixed Dose Combination; ICS = corticosteroide inalatorio; LAMA = Long Acting Muscarinic Antagonist

- la durata di ciascuna prescrizione pari ad un mese;
- l'aderenza pari al 100%.

L'utilizzo di queste ipotesi si è reso necessario poiché non risulta possibile verificare l'appropriatezza/inappropriatezza di ciascuna prescrizione nel corso dell'anno, dato che la misurazione del FEV₁, unico metodo per classificare lo stato di gravità della BPCO, è un test che viene difficilmente ripetuto ad ogni prescrizione; a riguardo infatti, nello studio di Cazzola et al. [13] solo il 31,9% dei pazienti con diagnosi di BPCO è stato sottoposto ad almeno una misurazione di FEV₁ in un periodo di dieci anni [13].

Occorre specificare che i prezzi e le quote di mercato utilizzati nello schema di sostituzione terapeutica (Tabella I) sono differenti rispetto a quelli utilizzati nell'articolo di Katz

e Pegoraro [12], in quanto è stato effettuato un aggiornamento dei costi al 2013.

Nell'analisi economica sono stati introdotti i concetti di costo medio per paziente e per user: con il primo si intende il costo delle terapie per soggetto appartenente al gruppo di severità lieve o moderata; con il secondo si intende il costo delle terapie per soggetto appartenente al gruppo di severità lieve o moderata al quale è stato effettivamente prescritto un farmaco appartenente al gruppo FDC, FDC + LAMA o combinazioni libere di broncodilatatore con ICS.

Infine, l'analisi economica ha valutato le differenze delle stime dei costi annuali ottenuti per le due coorti, allo scopo di evidenziare un eventuale risparmio nel tempo dovuto alla maggior aderenza alle linee guida. Occorre ricordare che per la Coorte 1 i risultati dell'analisi economica sono stati presentati nel lavoro di Katz e Pegoraro [12], utilizzando la stessa metodologia statistica. Dato che le coorti si riferiscono a due intervalli temporali di differente ampiezza, verranno analizzate solamente le differenze per paziente e per user. Inoltre, siccome è presente una diversa distribuzione nelle varie classi di trattamento tra i due periodi, non è stato calcolato il totale delle tre classi analizzate, in modo da non generare risultati scorretti. Nel calcolo delle differenze, per uniformare il comportamento prescrittivo dei medici nei due differenti intervalli temporali, si è ipotizzato di utilizzare una sola confezione di farmaco per ricetta.

RISULTATI

Caratteristiche della popolazione

Un totale di 3.750 pazienti ha rispettato i criteri di inclusione definiti nella sezione Materiale e metodi; di questi, 2.103 appartengono al pe-

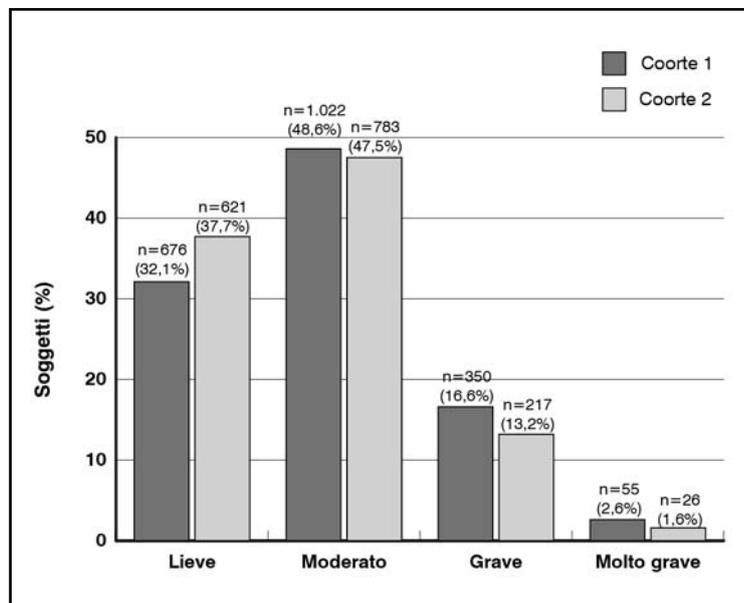


Figura 1. Distribuzione delle coorti per grado di severità della BPCO

	Grado di severità della BPCO								Totale	
	Lieve		Moderato		Grave		Molto grave			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Classe di età (anni)										
40-50	35	5,2	28	2,7	7	2,0	-	-	70	3,3
50-60	94	13,9	121	11,8	25	7,1	5	9,1	245	11,7
60-70	236	34,9	294	28,8	94	26,9	18	32,7	642	30,5
≥70	311	46,0	579	56,7	224	64,0	32	58,2	1.146	54,5
Totale	676	100	1.022	100	350	100	55	100	2.103	100
Sesso										
Maschio	401	59,3	688	67,3	277	79,1	46	83,6	1.412	67,1
Femmina	275	40,7	334	32,7	73	20,9	9	16,4	691	32,9

Tabella II. Caratteristiche dei pazienti della Coorte 1

	Grado di severità della BPCO								Totale	
	Lieve		Moderato		Grave		Molto grave			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Classe di età (anni)										
40-50	34	5,5	20	2,6	4	1,8	1	3,9	59	3,6
50-60	65	10,5	78	10,0	24	11,1	2	7,7	169	10,3
60-70	203	32,7	217	27,7	63	29,0	6	23,1	489	29,7
≥70	319	51,4	468	59,8	126	58,1	17	65,4	930	56,5
Totale	621	100	783	100	217	100	26	100	1.647	100
Sesso										
Maschio	363	58,5	535	68,3	163	75,1	19	73,1	1.080	65,6
Femmina	258	41,6	248	31,7	54	24,9	7	26,9	567	34,4

Tabella III. Caratteristiche dei pazienti della Coorte 2

riodo gennaio 2005 – dicembre 2008 (Coorte 1) e 1.647 al periodo gennaio 2009 – dicembre 2011 (Coorte 2). In entrambe le coorti la maggioranza dei pazienti presentava un grado di severità lieve o moderato, con una diminuzione della percentuale di soggetti nelle classi più gravi per il gruppo 2009-2011 (Figura 1). Per entrambe le coorti è possibile verificare come la quota maggiore di pazienti affetti da BPCO ha un'età maggiore di 70 anni, a prescindere dallo stato della malattia. Inoltre, considerando la distribuzione per genere, per entrambi i gruppi di pazienti, si evidenzia come la percentuale di maschi rimanga superiore all'interno delle varie classi di gravità della malattia e cresca all'aumentare della severità; unica eccezione è rappresentata dalla classe molto grave della Coorte 2 (73,1% contro il 75,1% nella classe grave); tuttavia ciò potrebbe essere dovuto alla scarsa numerosità della classe di severità (Tabella II, III). Dal confronto tra le due coorti emerge un leggero aumento della quota di pazienti con grado di severità lieve per la Coorte 2 (37,7%

contro 32,1%) e, per quanto riguarda il sesso, si osserva una maggiore percentuale di donne all'interno delle classi di severità grave e molto grave (24,9% contro 20,9% e 26,9% contro 16,4% rispettivamente).

Valutazione dell'aderenza alle linee guida

Analizzando le varie classi di trattamento emerge come i LAMA, le FDC e le terapie contenenti ICS siano le classi di farmaci più prescritte in entrambe le coorti analizzate (Tabella IV).

Esaminando il comportamento prescrittivo dei medici e focalizzandosi solo sui pazienti in stadio lieve o moderato, per i quali non è raccomandato l'uso di ICS, si osserva, nel passare dalla Coorte 1 alla Coorte 2, una riduzione nella proporzione di soggetti cui vengono prescritti farmaci con ICS (-6,5% per la classe lieve e -8,1% per la classe moderata) e un aumento nella proporzione di soggetti cui vengono prescritti dei LAMA (8,4% per la classe lieve e 6,3% per la classe

		Trattamento										
		FDC	FDC + LAMA	ICS	ICS + LABA	ICS + LAMA	LABA	LABA + LAMA	LAMA	Altro	Con ICS	Senza ICS
Coorte 1												
Lieve (n = 676)	N	175	30	79	17	9	38	4	89	235	176	65
	%	25,9	4,4	11,7	2,5	1,3	5,6	0,6	13,2	34,8	26,0	9,6
Moderato (n = 1.022)	N	284	87	66	28	10	61	11	157	318	205	116
	%	27,8	8,5	6,5	2,7	1,0	6,0	1,1	15,4	31,1	20,1	11,4
Coorte 2												
Lieve (n = 621)	N	148	29	47	5	5	62	8	134	183	121	61
	%	23,8	4,7	7,6	0,8	0,8	10,0	1,3	21,6	29,5	19,5	9,8
Moderato (n = 783)	N	220	115	36	8	4	42	17	170	171	94	92
	%	28,1	14,7	4,6	1,0	0,5	5,4	2,2	21,7	21,8	12,0	11,8
Differenza tra le due coorti												
Lieve	%	-2,1	0,2	-4,1	-1,7	-0,5	4,4	0,7	8,4	-5,3	-6,5	0,2
Moderato	%	0,3	6,2	-1,9	-1,7	-0,5	-0,6	1,1	6,3	-9,3	-8,1	0,4

Tabella IV. Distribuzione dei trattamenti per i gradi di severità lieve e moderato

moderata) e dei LABA (incremento del 4,4%, presente solo per i pazienti con stato lieve di BPCO); anche questo risultato sembra suggerire un aumento dell'aderenza alle linee guida GOLD nel tempo.

Dall'analisi sull'utilizzo delle terapie contenenti corticosteroidi (FDC, FDC + LAMA e terapie con ICS) è emersa una riduzione di queste, rispettivamente dell'8,4% e dell'1,6% per le classi lieve e moderata all'interno della Coorte 2; ciò è consistente con le raccomandazioni delle linee guida GOLD.

Nel complesso, considerando tutte le classi di severità, la riduzione nell'utilizzo di terapie contenenti ICS è stata all'incirca del 4%. (Figura 2)

Analisi economica

Costi del periodo gennaio 2009 – dicembre 2011

Il numero di user nella Coorte 2 è stato di 298 su 621 pazienti in classe di severità lieve e 429 su 783 pazienti in classe di severità moderata; la distinzione nelle varie classi di farmaci che contengono ICS (FDC, FDC + LAMA e trattamenti con ICS) è presente in Tabella IV, anche per i soggetti appartenenti alla Coorte 1. Il minor numero di user nella seconda coorte è dovuto alla diversa durata dei due periodi considerati; tuttavia, solo per quanto riguarda la classe FDC + LAMA, il numero di user rimane pressoché costante per la classe di severità lieve ed aumenta per la classe di severità moderata, nonostante la differenza dei periodi di inclusione sia di 365 giorni.

Considerando solamente i soggetti appartenenti al periodo gennaio 2009 – dicembre 2011, il costo totale reale per i pazienti con BPCO lieve è stato di 21.349 €, con un costo per user di 72 € ed un costo per paziente di 34 €. Per i pazienti con BPCO moderata, il costo totale reale è risultato pari a 43.225 €, con un costo medio per user di 101 € ed un costo medio per paziente di 55 € (Tabella V). La costo differenza (calcolata come differenza tra il costo della prescrizione registrata e il costo che si sarebbe avuto nel caso in cui fosse stato prescritto un trattamento analogo senza ICS) ha fornito, relativamente alla classe lieve, un totale di 11.306 €, un costo per user di 38 € e un costo per paziente di 18 €. Per quanto riguarda i pazienti con severità moderata, la costo differenza è stata 19.851 €, con una costo differenza per user

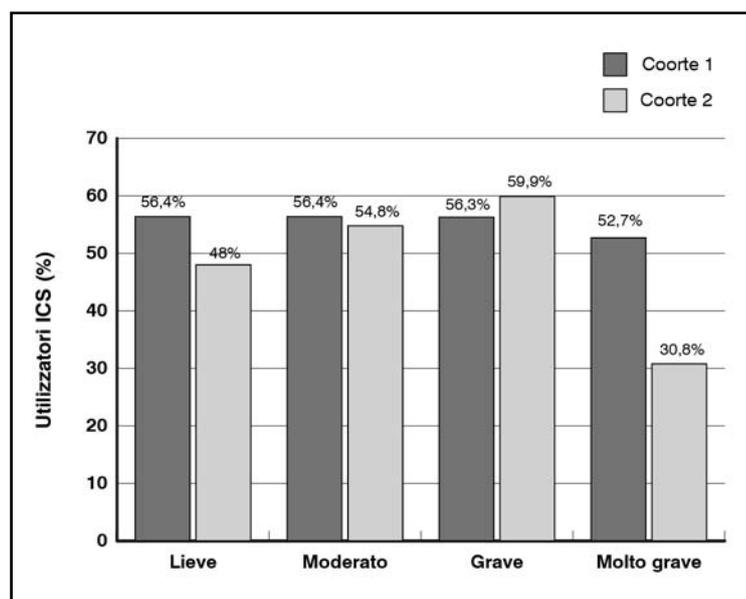


Figura 2. Confronto Coorte 1 vs Coorte 2 della percentuale di pazienti che utilizzano ICS

pari a 46 € e una costo differenza per paziente di 25 € (Tabella VI). In proporzione, il costo inappropriato rappresenta il 53% e il 46% del costo totale rispettivamente nei pazienti lievi e moderati. Ciò significa che si sarebbe potuto risparmiare, se fosse stata prescritta una terapia analogica senza ICS, circa la metà del costo dei farmaci utilizzati dai pazienti con BPCO in severità lieve e moderata.

La stima del costo annuale delle prescrizioni con corticosteroidi e la stima delle costo differenze annuali sono riportate nelle Tabelle VII e VIII.

Dalle tabelle emerge che la stima della quota annuale inappropriata risulta essere pari a 455 € per user e 218 € per paziente nei soggetti con BPCO lieve, mentre per i soggetti con severità moderata risulta pari a 555 € per user e 304 € per paziente.

Differenza dei costi tra le due Coorti

Allo scopo di stimare l'impatto sul budget di una maggiore aderenza alle linee guida GOLD, si sono calcolate, attraverso l'aggregazione delle informazioni riguardanti l'aspetto economico delle due coorti, le dif-

Classe di user	Costo reale (€)		Costo reale per paziente (€)		Costo reale per user (€)	
	Severità lieve	Severità moderata	Severità lieve	Severità moderata	Severità lieve	Severità moderata
FDC	11.756	18.867	19	24	79	86
FDC + LAMA	4.800	19.649	8	25	166	171
ICS	4.793	4.709	8	6	40	50
Totale	21.349	43.225	34	55	72	101

Tabella V. Costo reale dei trattamenti con ICS nei pazienti con BPCO lieve e moderata

Classe di user	Costo differenza (€)		Costo differenza per paziente (€)		Costo differenza per user (€)	
	Severità lieve	Severità moderata	Severità lieve	Severità moderata	Severità lieve	Severità moderata
FDC	6.671	10.929	11	14	45	50
FDC + LAMA	1.490	6.382	2	8	51	55
ICS	3.145	2.541	5	3	26	27
Totale	11.306	19.851	18	25	38	46

Tabella VI. Costo differenza dei trattamenti con ICS nei pazienti con BPCO lieve e moderata

Classe di user	Costo annuale (€)		Costo annuale per paziente (€)		Costo annuale per user (€)	
	Severità lieve	Severità moderata	Severità lieve	Severità moderata	Severità lieve	Severità moderata
FDC	141.077	226.404	227	289	953	1.029
FDC + LAMA	57.601	235.787	93	301	1.986	2.050
ICS	57.511	56.513	93	72	475	601
Totale	256.189	518.703	413	662	860	1.209

Tabella VII. Stima del costo annuale dei trattamenti con ICS nei pazienti con BPCO lieve e moderata

Classe di user	Costo differenza annuale (€)		Costo differenza annuale per paziente (€)		Costo differenza annuale per user (€)	
	Severità lieve	Severità moderata	Severità lieve	Severità moderata	Severità lieve	Severità moderata
FDC	80.056	131.144	129	167	541	596
FDC + LAMA	17.881	76.584	29	98	617	666
ICS	37.734	30.488	61	39	312	324
Totale	135.671	238.216	218	304	455	555

Tabella VIII. Stima delle costo differenze annuali dei trattamenti con ICS nei pazienti con BPCO lieve e moderata

Classe di user	Differenza del costo annuale per paziente (€)		Differenza del costo annuale per user (€)	
	Severità lieve	Severità moderata	Severità lieve	Severità moderata
FDC	-22	3	-23	1
FDC + LAMA	3	91	-13	23
ICS	-27	-50	-8	-58

Tabella IX. Differenza delle stime dei costi annuali dei trattamenti con ICS nei pazienti con BPCO lieve e moderata nei periodi 2005-2008 e 2009-2011

ferenze delle stime dei costi annuali (Tabella IX).

Considerando la classe FDC, la differenza media tra la seconda coorte e la prima per i pazienti con severità lieve per user e per paziente è risultata essere inferiore nella coorte più recente (-22 € e -23 € rispettivamente), mentre per i pazienti con severità moderata è risultata essere di poco superiore, segno di una sostanziale parità di costi medi tra i due intervalli temporali. Dall'analisi della categoria FDC + LAMA emerge una differenza di costo medio annuale per paziente maggiore nella seconda coorte per entrambe le severità di malattia, mentre la media per user, e quindi per coloro a cui effettivamente è stata prescritta la combinazione, è positiva solamente per il gruppo con severità moderata.

La categoria di pazienti cui è stato somministrato un trattamento contenente ICS registra riduzioni importanti dal punto di vista dell'utilizzo e, conseguentemente, dei costi, nel passaggio dal periodo 2005-2008 (Coorte 1) al periodo 2009-2011 (Coorte 2).

DISCUSSIONE

Secondo le linee guida GOLD, i farmaci, se prescritti in base ai diversi stadi di severità, prevengono la progressione della malattia, alleviano i sintomi, migliorano lo stato di salute, prevengono le riacutizzazioni e potrebbero ridurre la mortalità [13]. Nell'analisi si è voluta quindi verificare l'effettiva applicazione delle linee guida e per questo sono stati analizzati i profili di 3.750 pazienti con diagnosi di broncopneumopatia reclutati nei periodi gennaio 2005 – dicembre 2008 e gennaio 2009 – dicembre 2011, procedendo con il confronto di queste due coorti.

In particolare, si è posta attenzione al comportamento prescrittivo dei MMG, analizzando l'utilizzo di terapie contenenti ICS nelle classi di pazienti con BPCO lieve e moderata, pratica considerata inappropriata dalle linee guida; infatti, i trattamenti contenenti ICS sembrano non apportare nessun beneficio clinico, soprattutto nel prevenire le riacutizzazioni, ai pazienti meno gravi. A supporto

di quest'affermazione, come già verificato per la Coorte 1, [12] anche per la Coorte 2 non sono state registrate differenze nelle percentuali di riacutizzazioni, definite come una sola prescrizione di antibiotici, o ossigeno o corticosteroidi sistemici, entro 6 mesi dalla data indice (assumendo che una terapia a breve termine possa essere attribuibile al trattamento della condizione acuta provocata dall'esacerbazione), tra i pazienti trattati con terapie contenenti ICS e coloro con trattamenti senza ICS.

Proprio per i pazienti che hanno ricevuto trattamenti contenenti corticosteroidi, si è registrato un netto calo di soggetti con grado di severità lieve o moderato nella seconda coorte rispetto alla prima, così com'è stato rilevato un incremento di pazienti con prescrizioni di LAMA e di LABA, segnale di un recepimento da parte dei medici di medicina generale delle linee guida GOLD per la gestione di questa malattia, probabilmente dovuto alle campagne di *awareness* sulla malattia e sui fattori di rischio a essa collegate, e dalla disponibilità sul mercato di nuove alternative terapeutiche.

I risultati di quest'analisi sono consistenti con diversi articoli; Sharif et al. riportano percentuali di terapie non aderenti alle linee guida, per i pazienti con severità lieve e moderata, simili alle percentuali di utilizzatori di ICS trovati per la Coorte 2, con una variazione dovuta all'utilizzo di pazienti non solo appartenenti al MMG (47% e 40% per pazienti con gravità lieve e moderata rispettivamente) [15], mentre Jebrak, [16] effettuando un'analisi su pazienti reclutati tra il 2001 ed il 2007, ottiene proporzioni di soggetti che assumono ICS molto vicine a quelle registrate nella Coorte 1 (55,2% e 59,4% per pazienti con gravità lieve e moderata rispettivamente).

Considerando l'aspetto economico, come evidenziato in precedenza e come indicato dalle linee guida GOLD, l'utilizzo di ICS comporta un costo aggiuntivo che tuttavia sembra non apportare nessun beneficio clinico nei pazienti meno gravi. Per indagare questo elemento si è scelto di limitarsi a studiare solamente i costi delle terapie, senza esaminare i costi imputabili alle conseguenze dell'assunzione dei corticosteroidi, come eventuali eventi avversi, rappresentati soprattutto dall'insorgenza di polmoniti e di osteoporosi. Per quanto riguarda il costo della prima prescrizione, emerge un importante risultato per entrambe le coorti: circa la metà del costo del trattamento per la BPCO contenente un ICS è inappropriato, assumendo che la rimozione di corticosteroidi non comporti differenze nell'utilizzo di farmaci concomitanti, sia attraverso variazione nella

posologia che nella variazione nelle molecole (*switch, add-on*, ecc.).

Annualizzando i trattamenti prescritti per la Coorte 2, è possibile vedere come su una spesa totale di 774.892 € nei trattamenti contenenti ICS, ben 373.888 € (circa il 50%) sono attribuibili alla componente corticosteroidica e perciò possono essere considerati costi inappropriati. Focalizzando l'attenzione sulla spesa media per user, 455 € su 860 € per i soggetti di classe lieve e 555 € su 1.209 € per i soggetti di classe moderata sarebbero i possibili risparmi a utilizzatore se il medico avesse prescritto un farmaco contenente la medesima molecola appropriata ma senza corticosteroide.

Le differenze delle stime dei costi annuali per le tre classi di farmaci contenenti ICS hanno evidenziato, in generale, un minor costo medio sia per user sia per paziente per la Coorte 2; solo per la classe FDC + LAMA si ha un lieve aumento dei costi medi. I risparmi ottenuti grazie alla maggior aderenza alle linee guida portano dunque ad un minor impatto sul budget per i servizi sanitari.

Lo studio presenta alcuni limiti; il principale riguarda la decisione di utilizzare le linee guida GOLD 2008 come standard per stabilire le terapie appropriate nel trattamento della BPCO. Queste linee guida sono state modificate nei recenti aggiornamenti GOLD, in particolare nell'*update* 2013, in modo da fornire ai medici metodi per individualizzare la terapia farmacologica secondo parametri più sofisticati ed olistici piuttosto che l'utilizzo del solo FEV₁ [17]. Il periodo di inclusione delle coorti, tuttavia, rende inapplicabili le raccomandazioni più recenti che prevedono la valutazione dei sintomi di dispnea tramite questionari quali mMRC o CAT in quanto non ancora disponibili nei periodi in analisi. Inoltre, poiché la valutazione è basata solo su una misurazione di FEV₁, vi è la possibilità di aver ottenuto una non precisa classificazione dei pazienti nei gruppi di severità; nonostante ciò, è possibile supporre che il MMG abbia prescritto la terapia per la BPCO in base al valore del test FEV₁ corrispondente.

Un'altra possibile limitazione è rappresentata dalla tipologia di studio e dalla fonte dati; uno studio retrospettivo basato su un database longitudinale, dove i medici partecipanti non seguono un protocollo per raccogliere le variabili utili per lo studio, ma raccolgono tutti i dati che servono nella loro pratica clinica, può generare un *bias*, rappresentato da una sottoregistrazione delle variabili utili per lo svolgimento dello studio. D'altro can-

to questo rappresenta anche un vantaggio per lo studio, perché si tratta di dati tratti dalla pratica clinica che evidenziano il reale comportamento dei medici di medicina generale. Occorre notare come tra le patologie definite come BPCO compare la bronchiectasia, la quale però secondo la classificazione suggerita dall'*American Thoracic Society* (ATS) [19] è da considerarsi tra le patologie che ostruiscono le vie aeree ma non tra le diagnosi che compongono la classe BPCO. Ciò nonostante, il numero esiguo di pazienti (meno dell'1%) che ha riportato questa diagnosi nelle coorti analizzate non inficia sui risultati ottenuti dallo studio.

Infine, nell'analisi delle differenze di costo è stata utilizzata una sola confezione per prescrizione; ciò potrebbe essere un limite allo studio, ma occorre sottolineare come il confronto riguarda due coorti temporalmente diverse, con un comportamento prescrittivo dei medici potenzialmente differente. Di conseguenza, avendo le coorti una dimensione limitata, senza questa ipotesi si potrebbero generare risultati non omogenei.

CONCLUSIONI

L'alta incidenza della BPCO e il suo peso sulle finanze pubbliche pongono l'accento sull'importanza di una corretta gestione di questa patologia. Le campagne di *awareness* promosse dalle aziende sanitarie locali e dalle industrie farmaceutiche, la maggiore diffusione delle linee guida internazionali (GOLD, ATS/ERS, *National Institute for Health and Clinical Excellence* ma anche *American College of Chest Physicians*) e l'ingresso nel mercato di nuove alternative terapeutiche (quali i broncodilatatori a lunga durata d'azione) potrebbero aver contribuito ad aumentare l'aderenza alle linee guida, limitando l'utilizzo inappropriato di terapie contenenti ICS (diminuzione del 4% circa dal periodo 2005-2008 al periodo 2009-2011). Inoltre la presenza dei Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA) specifici per la gestione della broncopneumopatia cronica ostruttiva dovrebbero aiutare il medico per una corretta presa in carico e gestione del paziente affetto da questa patologia.

Nonostante gli evidenti miglioramenti in termini di aderenza, si rendono comunque necessari ulteriori interventi al fine di raggiungere un miglior e maggior allineamento alle linee guida così da rendere disponibili risorse aggiuntive da reinvestire nell'innovazione farmacologica e nel miglioramento all'aderenza terapeutica.

BIBLIOGRAFIA

1. Mannino DM, Brown C, Giovino GA. Obstructive lung disease deaths in the United States from 1979 through 1993. An analysis using multiple-cause mortality data. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 814-8; <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.156.3.9702026>
2. Mathers CD, Loncar D. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006; 3: e442; <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.0030442>
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Update 2013
4. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, et al.; GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1256-76; <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.163.5.2101039>
5. World Health Report. Geneva: World Health Organization
6. Rycroft CE, Heyes A, Lanza L, et al. Epidemiology of COPD: a literature review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012; 7: 457-94; <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S32330>
7. Gini R, Francesconi P, Mazzaglia G, et al. Chronic disease prevalence from Italian administrative databases in the VALORE project: a validation through comparison of population estimates with general practice databases and national survey. *BMC Public Health* 2013; 13: 15; <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-13-15>
8. Indagini Multiscopo ISTAT sulle famiglie. ISTAT, 2010
9. Mathers C, Boerma T, Ma Fat D. The Global Burden of Disease: 2004 Update. World Health Organization 2008. Disponibile su www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf (ultimo accesso luglio 2013)
10. European Respiratory Society. European Lung White Book: Huddersfield, European Respiratory Society Journals, Ltd; 2003
11. Reid DJ, Pham NT. Emerging Therapeutic Options for the Management of COPD. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med* 2013; 7: 7-15; <http://dx.doi.org/10.4137/CCRPM.S8140>
12. Katz P, Pegoraro V. L'utilizzo dei corticosteroidi nei pazienti con la bronco pneumopatia cronica ostruttiva: aspetti epidemiologici ed economici. *Farmeconomia e percorsi terapeutici* 2009; 10: 139-148
13. Cazzola M, Bettoncelli G, Sessa E, et al. Primary care of the patient with chronic obstructive pulmonary disease in Italy. *Respir Med* 2009; 103: 582-8; <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2008.10.017>
14. Asche CV, Leader S, Plauschinat C, et al. Adherence to current guidelines for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) among patients treated with combination of long-acting bronchodilators or inhaled corticosteroids. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012; 7: 201-9; <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S25805>
15. Sharif R, Cuevas CR, Wang Y, et al., Guideline adherence in management of stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2013; 107: 1046-52; <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2013.04.001>
16. Jebrak G. COPD routine management in France: Are guidelines used in clinical practice? *Rev Mal Respir* 2010; 27: 11-8; <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2009.08.002>
17. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Updated 2013
18. Database IMS Health, Sell Out Italia consuntivo anno 2012, consultato in maggio 2013
19. American Thoracic Society Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: S77-121