

**La gestione del paziente osteoporotico:
dai risultati dello studio AIFA-BEST alla pratica clinica**
Firenze – 4 giugno 2012

**L'uso e l'appropriatezza prescrittiva dei
farmaci per l'osteoporosi in Italia:
confronto nazionale ed Internazionale**

Alberto Vaccheri

Dipartimento di Farmacologia
Alma Mater Studiorum - Università di Bologna



Studio BEST

Gruppo di Lavoro di Farmacoutilizzazione

Coordinatore: Dott. Alberto Vaccheri (Università di Bologna)

Collaboratori (Università di Bologna):

Dott. Carlo Piccinni

Dott.ssa Aurora Puccini

Dott.ssa Chiara Sacripanti

Dott.ssa Caterina Suzzi

Consulente interno: Dott. Francesco Lapi (Agenzia Regionale di Sanità della Toscana e Dipartimento di Farmacologia, Università di Firenze)



Studio BEST

Gruppo di Lavoro di Farmacoutilizzazione

OBIETTIVO

**Analisi di farmacoutilizzazione dei
bifosfonati e valutazione dell'aderenza con
individuazione di potenziali predittori**



L'importanza dell'aderenza per i bifosfonati

- La scarsa aderenza ai farmaci per le malattie croniche asintomatiche è un importante **problema clinico e di politica sanitaria**.
- Sebbene negli ultimi anni si è assistito ad un **aumento delle prescrizioni di bifosfonati**, spesso l'aderenza a questi trattamenti è scarsa.
- Un trattamento farmacologico non continuativo della osteoporosi **compromette la riuscita della terapia**.
- Una scarsa aderenza ha un importante **impatto anche sulla spesa del SSN**.
- Le **motivazioni** alla base dell'interruzione della terapia sono molteplici e complesse e non sono state ancora pienamente indagate.



Studio BEST

Gruppo di Lavoro di Farmacoutilizzazione

Protocollo di Analisi

Struttura:

- 1. Analisi descrittiva dei soggetti utilizzatori di bifosfonati***
- 2. Analisi dell'aderenza al trattamento con bifosfonati***
- 3. Analisi delle Ragioni delle Modificazioni della terapia***



Aree partecipanti allo studio BEST



ASL/REGIONE	Residenti >40 anni	
Asl Monza 3 (Lombardia)	}	3.030.708
Asl Como (Lombardia)		
Asl Milano (Lombardia)		
Asl Varese (Lombardia)		
Asl Sondrio (Lombardia)		
Asl Lodi (Lombardia)		
Asl Isontina (FVG)	82.223	
Regione Emilia Romagna	2.348.415	
Regione Toscana	2.057.551	
Regione Marche	836.843	
Regione Abruzzo	692.062	
Asl Latina (Lazio)	255.665	
Asl Caserta (Campania)	200.450	
TOTALE	9.503.917	



Dati raccolti nei database amministrativi

Prescrizioni farmaceutiche, per ogni soggetto sono disponibili:

- codice identificativo paziente
- età paziente
- codice AIC della confezione
- data ricetta
- numero di confezioni nella ricetta

SDO, per tutti i soggetti arruolati sono disponibili:

- codice identificativo paziente
- diagnosi principale di dimissione
- diagnosi secondarie di dimissione (fino a 5)
- reparto dimissione
- data dimissione
- Interventi

Anagrafe degli assistiti, sono disponibili:

- data inserimento in anagrafe assistiti
- data eventuale trasferimento
- data decesso



Soggetti arruolati

Periodo di osservazione: 2003-2007

Coorte: sono stati arruolati tutti i soggetti con almeno una prescrizione di bifosfonati (ATC **M05BA e M05BB**) negli anni dal 2003 al 2007

Criteri di esclusione

- anno di nascita assente o incompleto
- età alla prima prescrizione di bifosfonati inferiore a 40 anni
- malattia di Paget (ICD-9. 731.0 e 731.1)
- diagnosi per patologie tumorali (ICD-9: 140.x-195.x, 196.x-198.x, 199.x, 200.x-208.x, 235.x-238.x, 239.x e 255.6)
- errori di attribuzione temporale della prescrizione (per es., data erogazione successiva a decesso)



Strumento di analisi

La realizzazione del database e la sua analisi è stata effettuata mediante

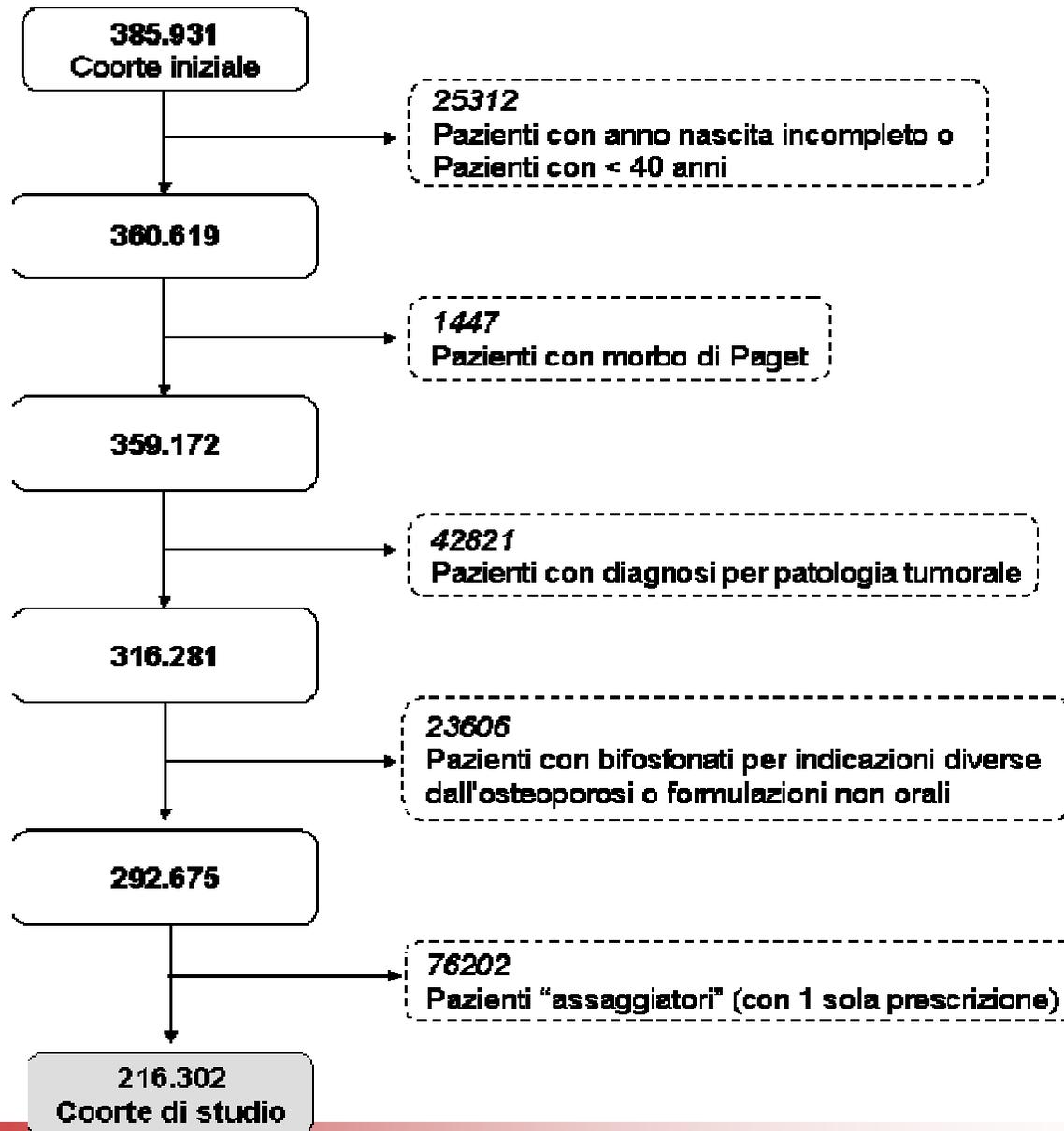


SAS Base 9.1.3 SP4

SAS Enterprise Guide 4.1



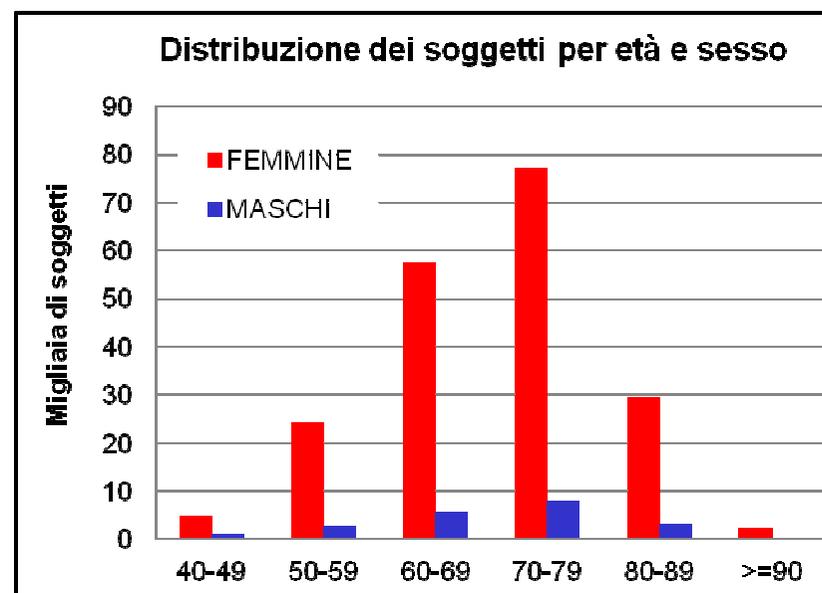
Selezione della coorte



ANALISI DESCRITTIVA - 1

Caratteristiche demografiche del campione

	N	%
	216.302	100.00
Demographic characteristics		
<i>Gender</i>		
Female	195.602	90.43
Male	20.690	9.57
Unknown	10	0.00
<i>Age</i>		
40-49	5.932	2.74
50-59	27.118	12.54
60-69	63.132	29.19
70-79	84.955	39.28
80-89	32.577	15.06
≥90	2.588	1.20



ANALISI DESCRITTIVA – 2

I Farmaci

Preparazione	N	%
Giornaliera	18.933	8.75
Settimanale	197.369	91.25

Principio attivo	N	%
Alendronato	141.003	65.19
Risedronato	60.154	27.81
Alendronato + Vit. D	15.145	7.00

Trattamento concomitante	N	%
FANS	185.926	85.96
Anticoagulanti	133.385	61.67
PPI	130.658	60.41
Corticosteroidi	101.366	46.86
Antidepressivi	78.408	36.25
Antiepilettici	37.228	17.21



ANALISI DESCRITTIVA – 3

Lo stato di salute

Fratture	N	%
Vertebre	10.944	5.06
Anca	9.834	4.55
Polso	588	0.27
Costole	542	0.25
Femore	279	0.13

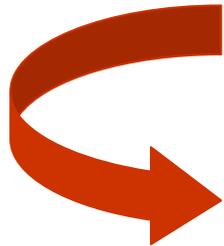
Ricoveri per tutte le cause	N	%
No	137.894	63.75
Yes	78.408	36.25

Chronic disease score	N	%
0	63.640	29.42
1	17.166	7.94
2	7.561	3.50
3	30.373	14.04
4	29.584	13.68
5	19.695	9.11
>5	48.283	22.32



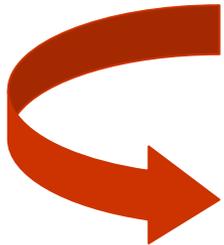
Prevalenza e Incidenza

- Viene definito “**prevalente**” il paziente di età ≥ 40 anni con almeno una prescrizione di bifosfonati nell’anno considerato e almeno una prescrizione durante l’anno precedente.

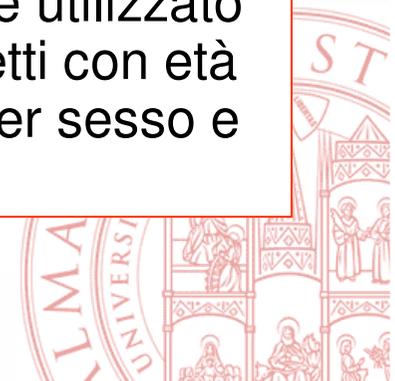


Per i **tassi di prevalenza** si è utilizzato come denominatore la popolazione totale di soggetti con età ≥ 40 anni. I tassi di prevalenza sono stati calcolati per sesso e classi di età.

- Viene definito “**incidente**” in uno specifico anno, il paziente a cui non è stato prescritto alcun bifosfonato nell’anno precedente a quello considerato.

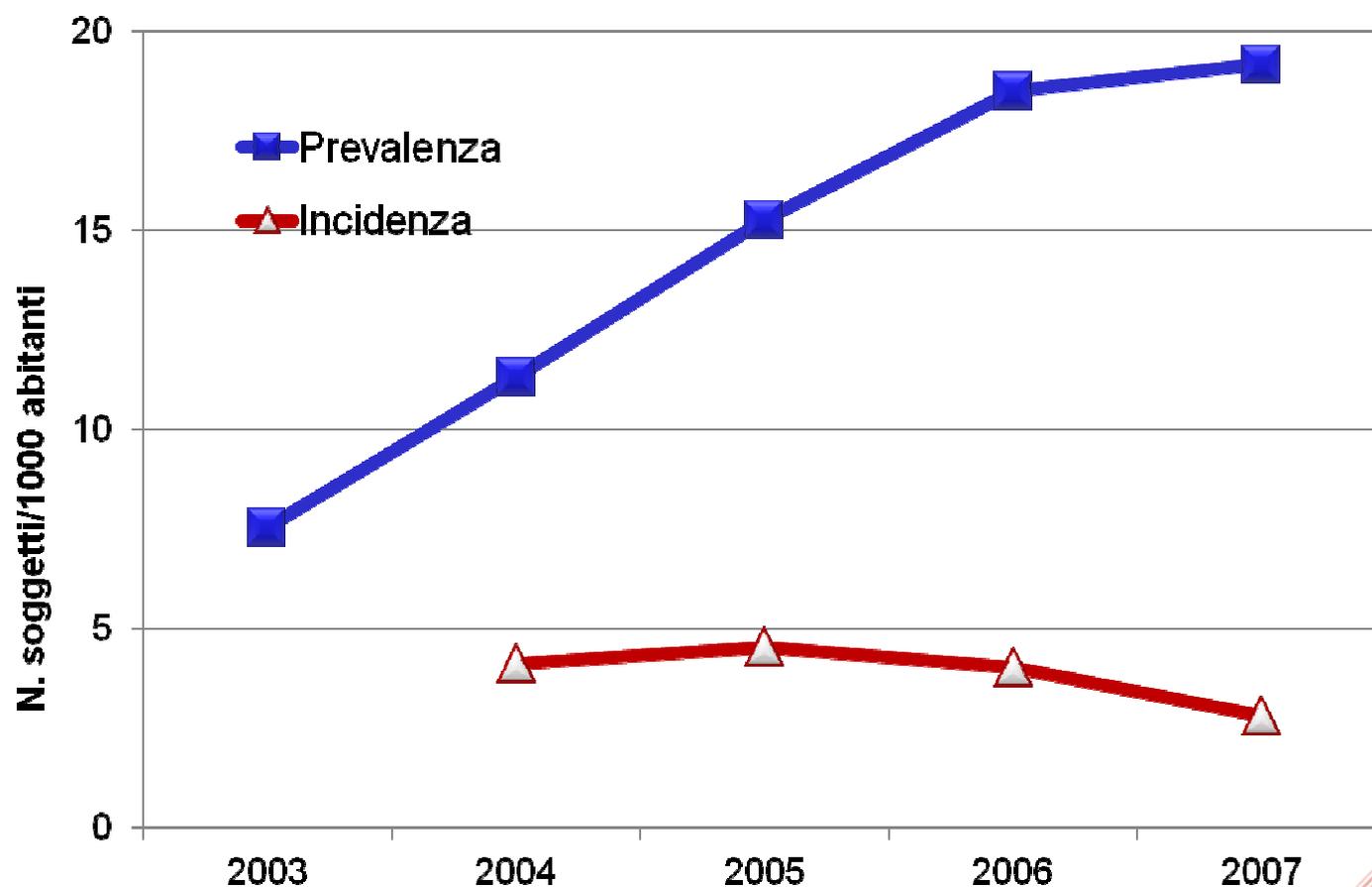


Per i **tassi di incidenza**, negli anni 2004-2007, si è utilizzato come denominatore la popolazione totale di soggetti con età ≥ 40 anni. I tassi di incidenza sono stati calcolati per sesso e classi di età.



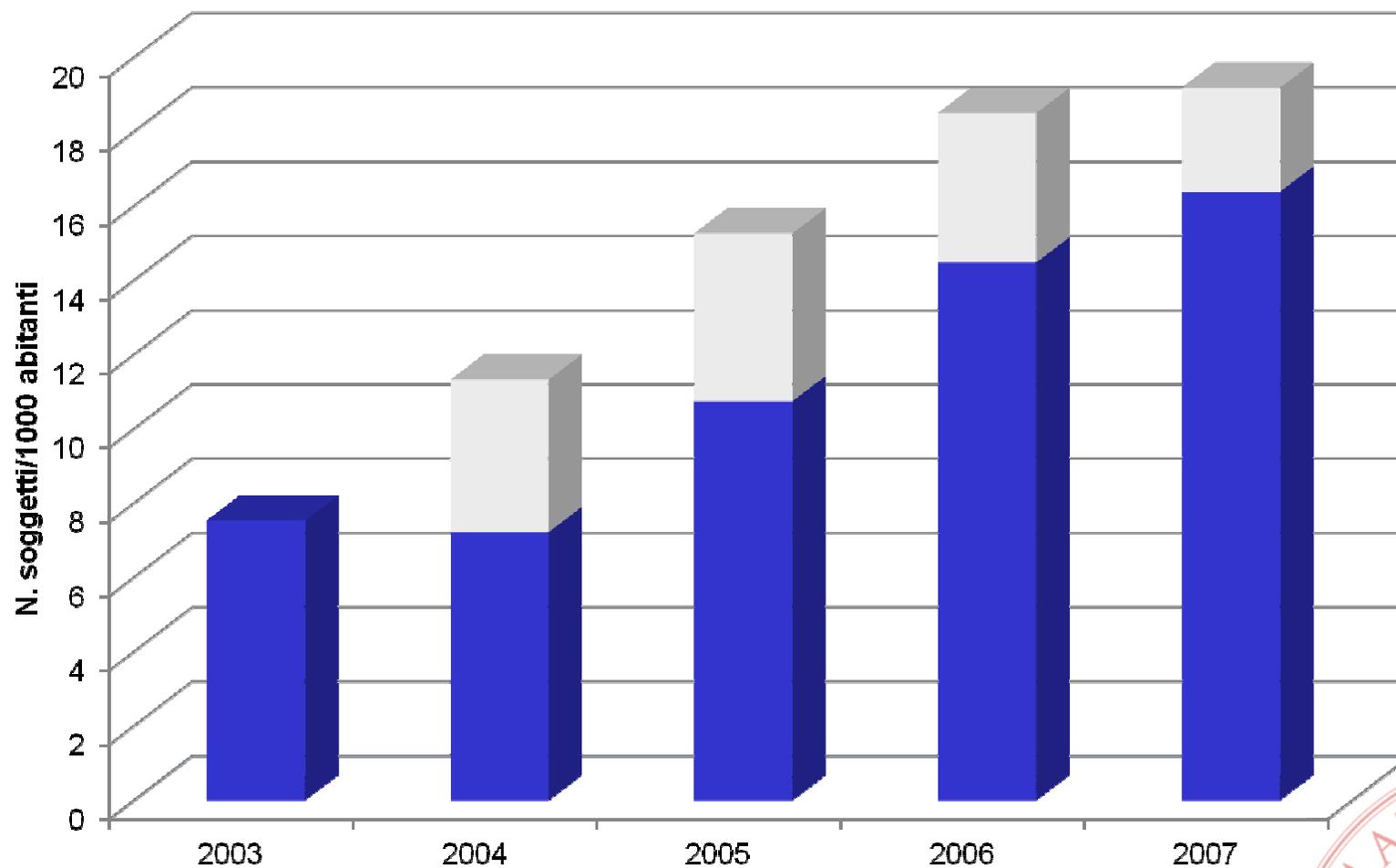
ANALISI DESCRITTIVA - 4

Prevalenza e incidenza 2003-2007

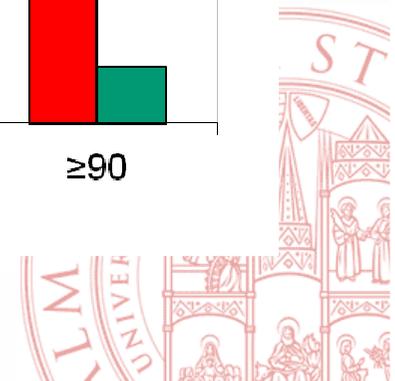
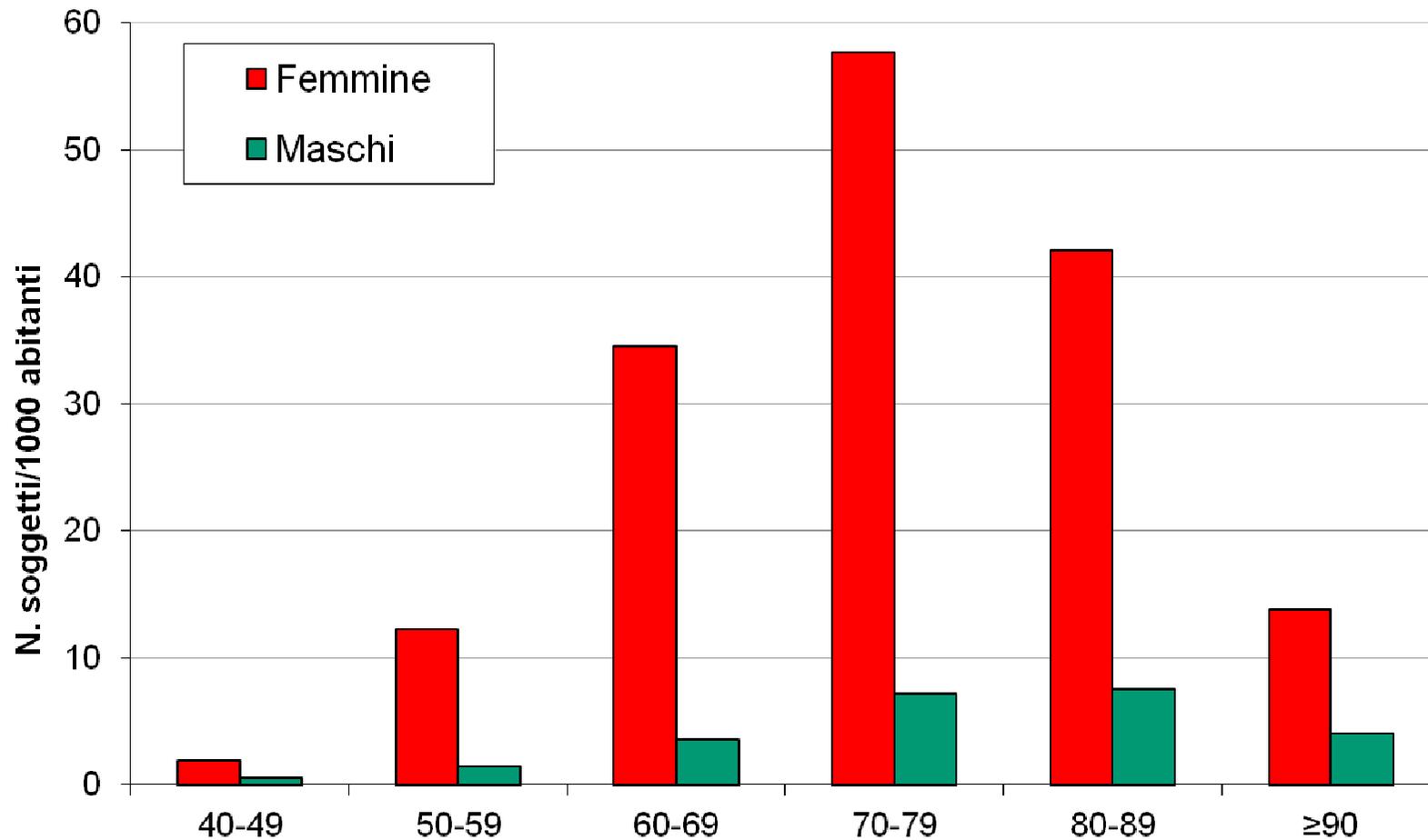


ANALISI DESCRITTIVA – 5

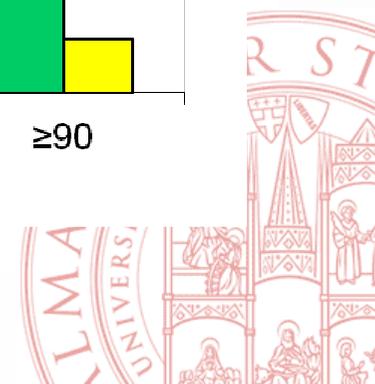
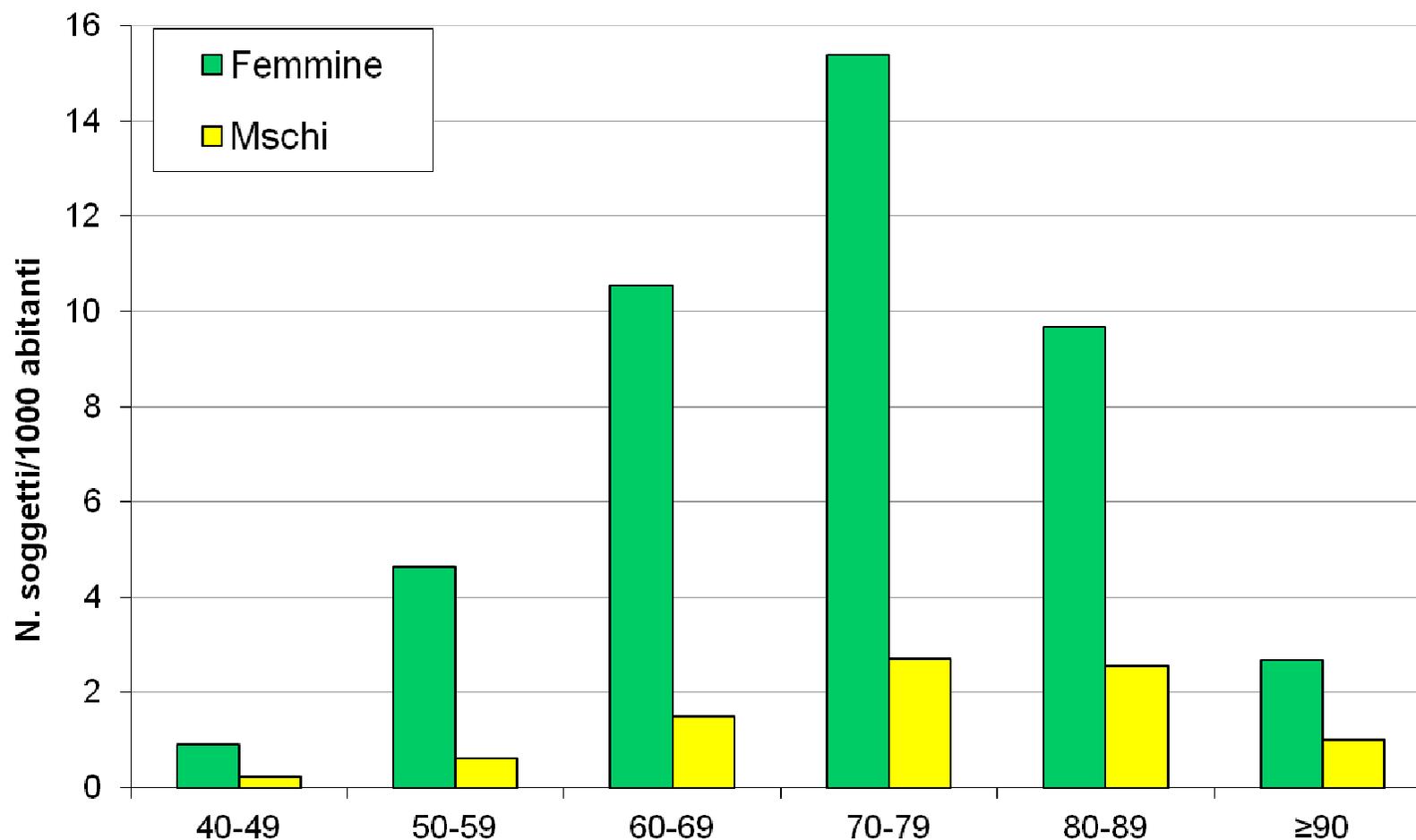
Prevalenza e incidenza 2003-2007



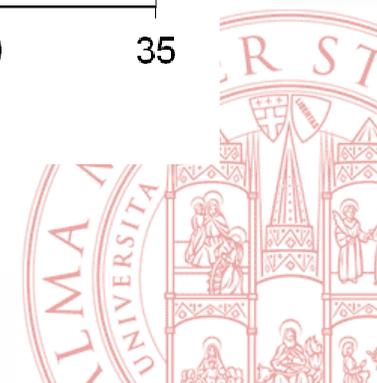
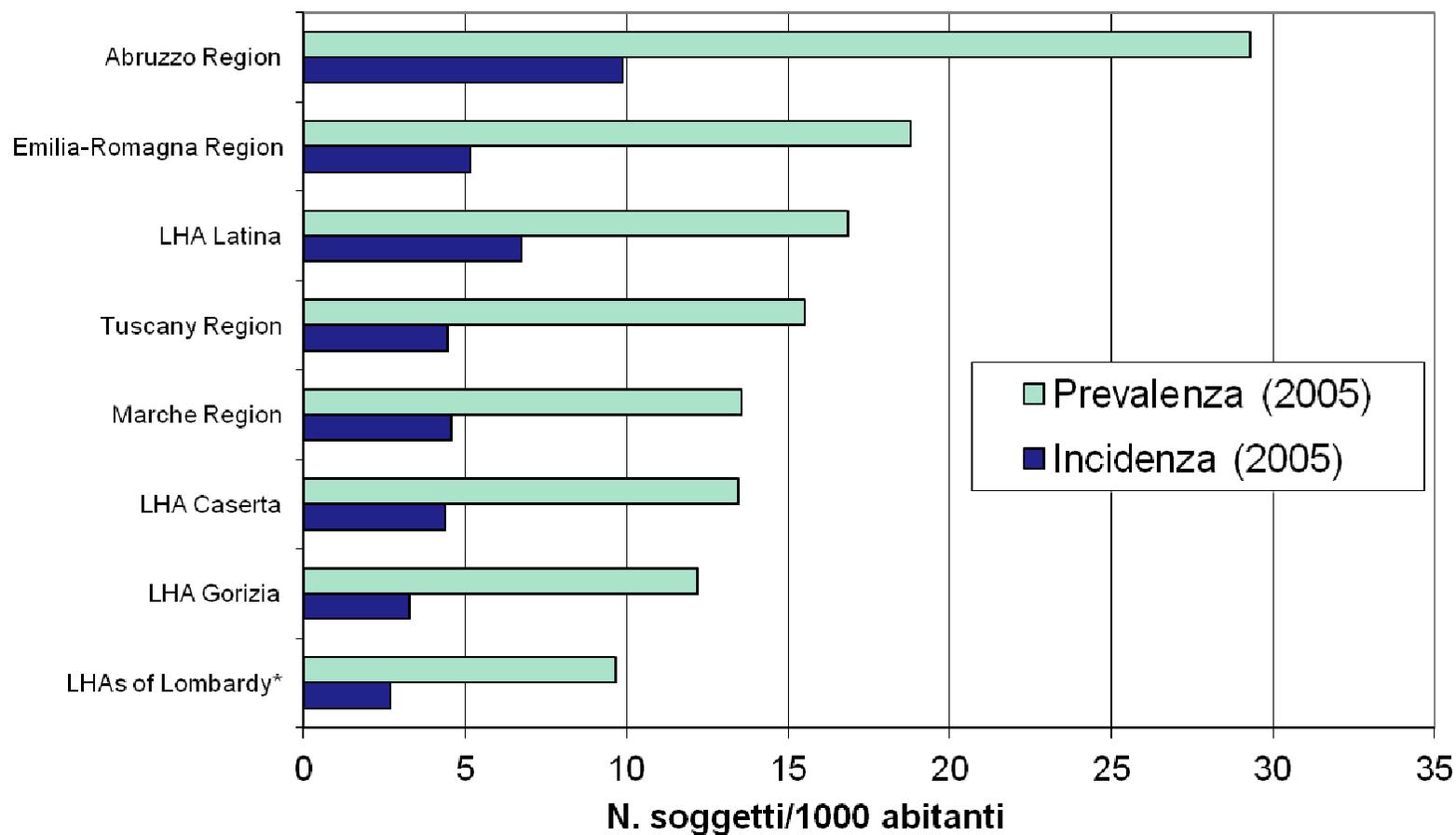
Prevalenza d'uso per età e sesso nel 2005



Incidenza per età e sesso nel 2005



Prevalenza e Incidenza per area geografica – anno 2005



Analisi aderenza 1/5

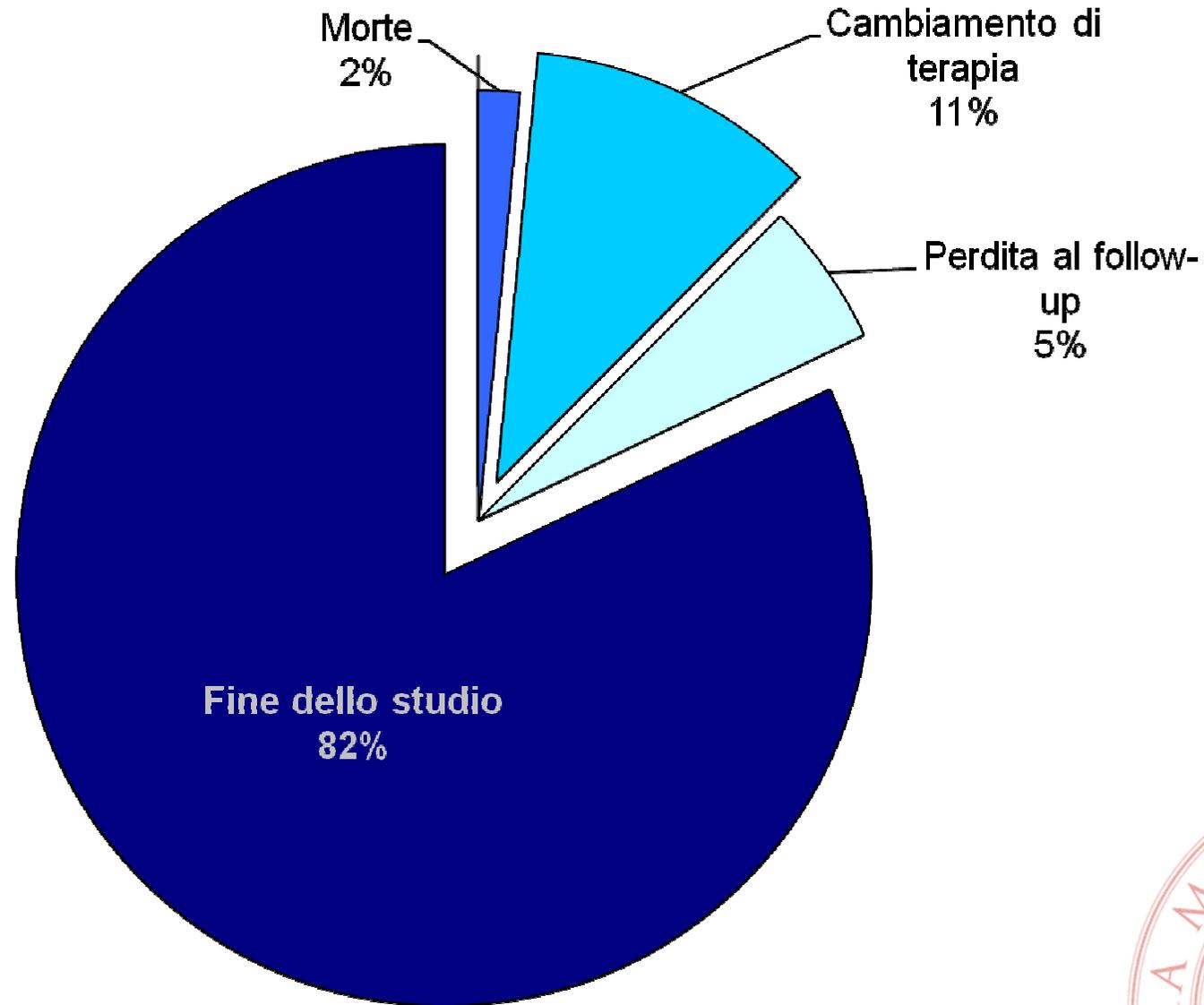
Per ogni soggetto l'aderenza al trattamento è stata valutata nel periodo compreso tra la prima prescrizione di bifosfonati e **l'uscita dalla coorte** degli utilizzatori causata da una delle seguenti condizioni:

- decesso
- cambiamento della terapia per l'osteoporosi con farmaci diversi dai bifosfonati (teriparatide, raloxifene, ormone paratiroideo, stronzio ranelato, calcio e Vit D, calcitonina)
- trasferimento
- fine della rilevazione dei dati al 31 dicembre 2007

La data di uscita è stata calcolata includendo i giorni di copertura forniti dall'ultima prescrizione di bifosfonati



Interruzione dell'osservazione per:



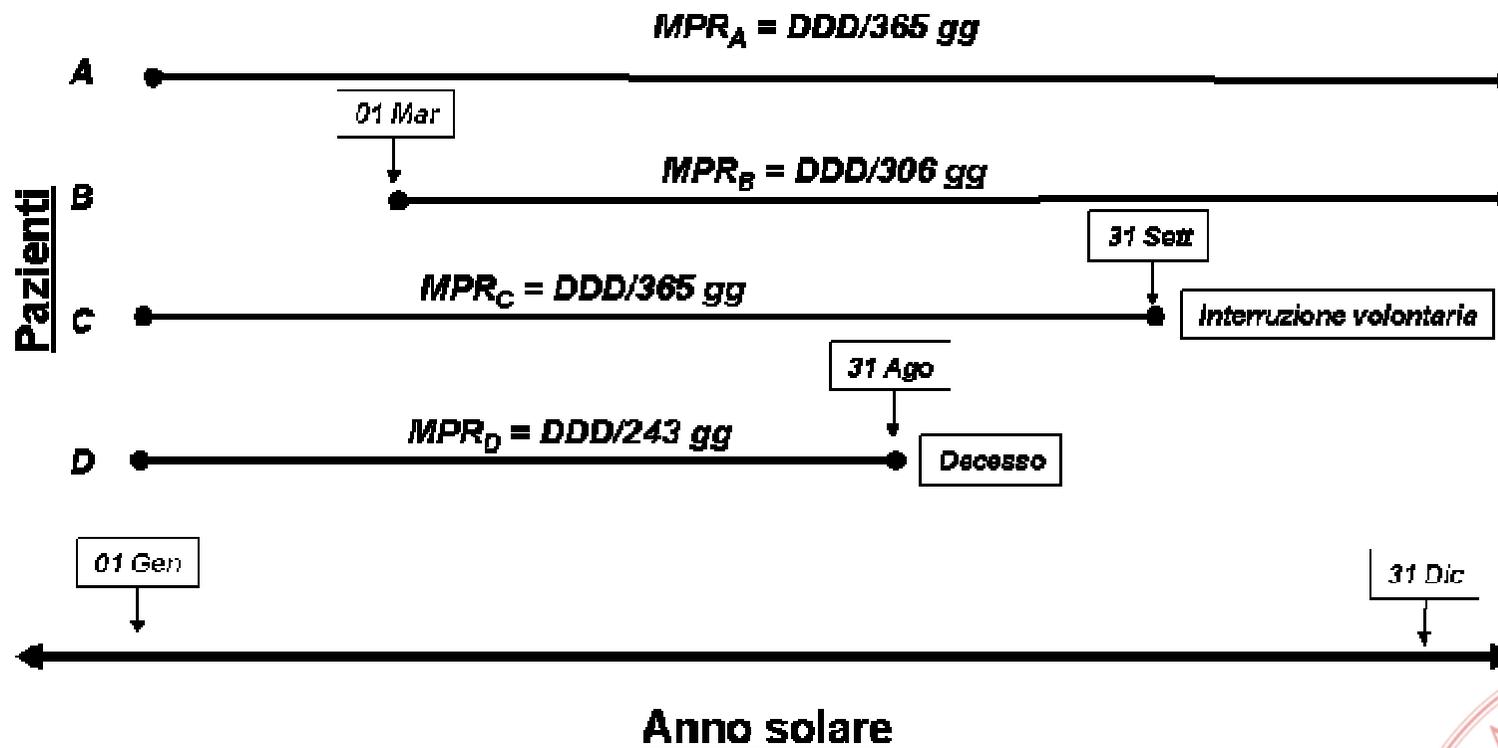
Analisi aderenza 2/5

- Calcolo **MPR Medication Possesion Ratio**) =
numero dosi dispensate / periodo di dispensazione
- Per i bifosfonati, la **quantità di farmaco ricevuta può essere stimata per mezzo del numero di DDD** ricevute in un anno, in quanto la DDD attribuita dall'OMS ai bifosfonati è esattamente corrispondente alla dose indicata nelle schede tecniche dei farmaci e realmente utilizzata in terapia.
- Un paziente viene considerato **aderente se** in un anno solare **riceve** una quantità di farmaco pari ad almeno 300 giornate di terapia (ossia 300 DDD), corrispondente a circa **l'80% delle giornate presenti in un anno (MPR-365 ≥80%)**.



Analisi aderenza 3/5

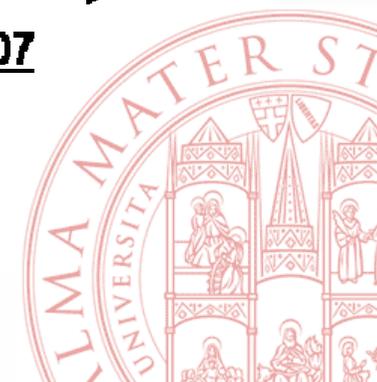
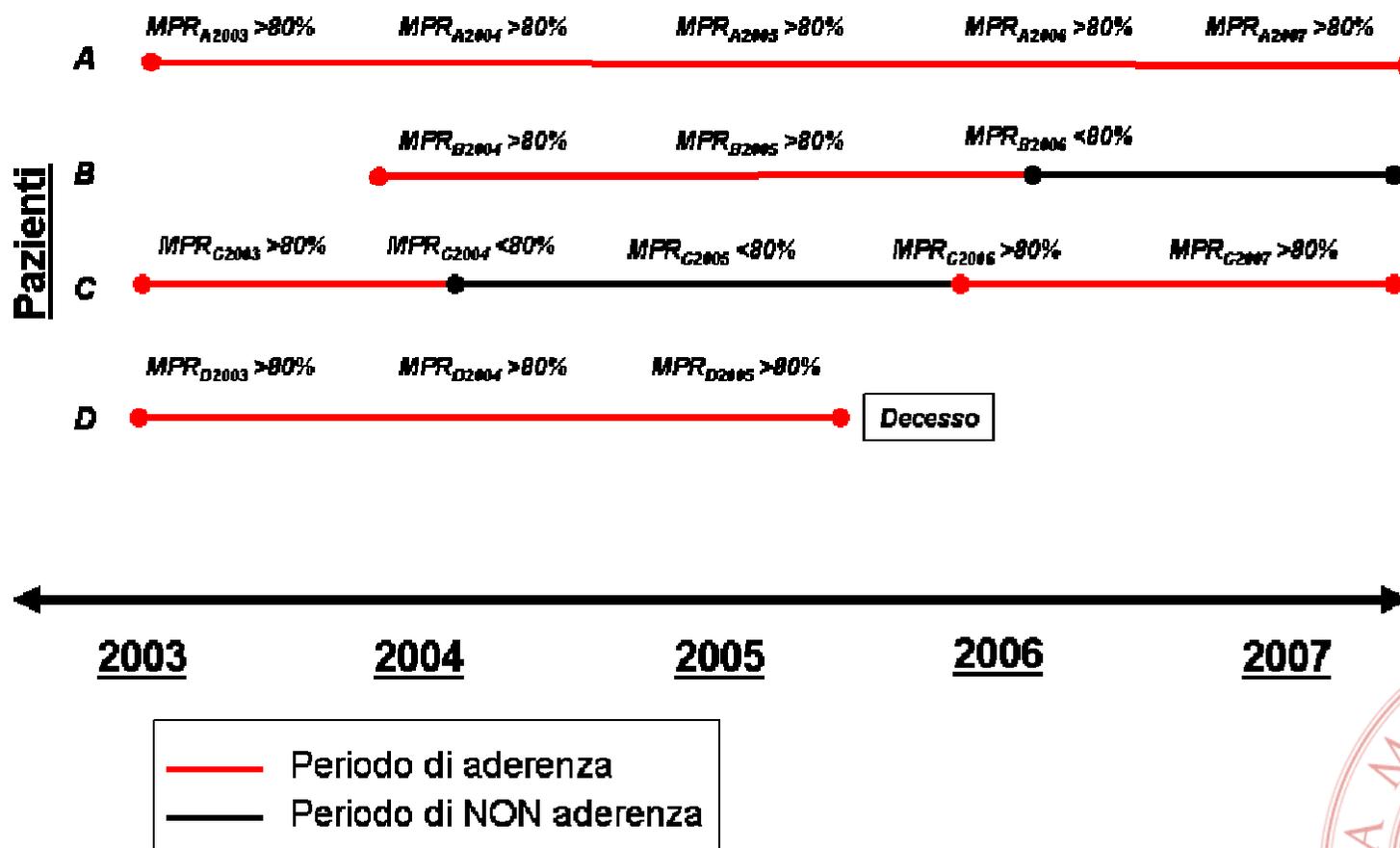
Il primo valore MPR del paziente sarà valutato solo sui giorni effettivi di esposizione durante un anno solare



Analisi aderenza 4/5

Aderente: paziente che mantiene il valore di $MPR_{anno} \geq 80\%$ in tutti gli anni in cui è esposto.

Non aderente: paziente che presenta un valore di $MPR < 80\%$ in un qualunque anno solare del periodo.



Possibili predittori dell'aderenza

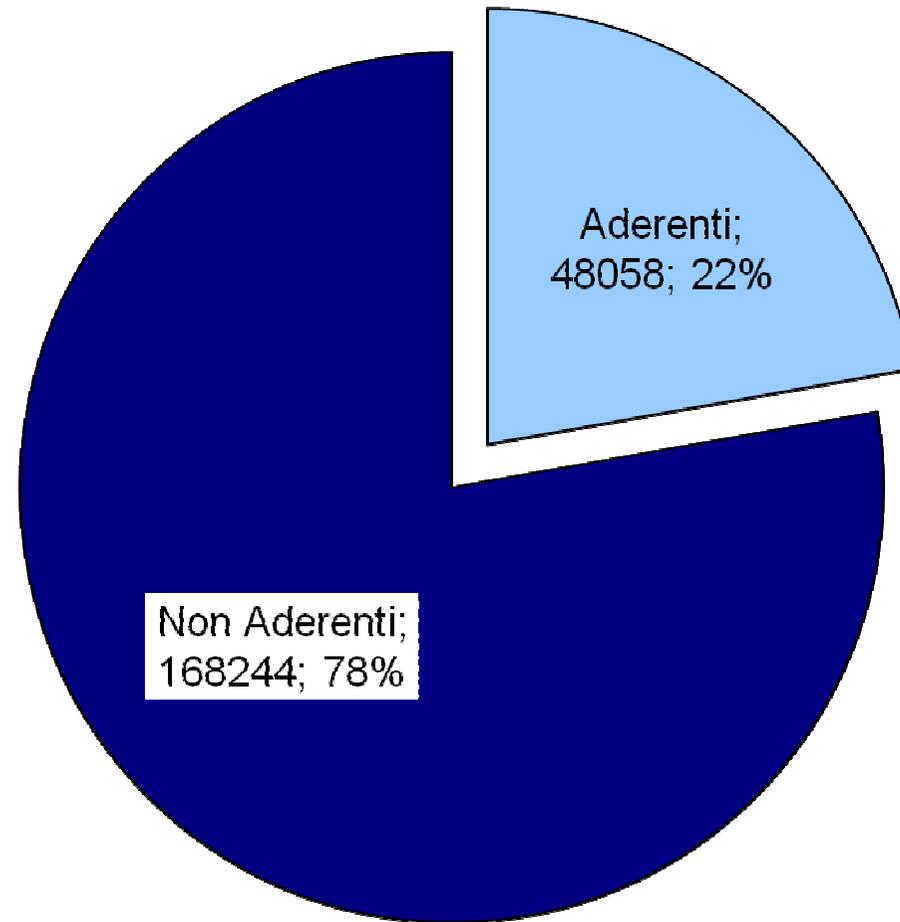
- Sesso
- Età
- Principio attivo
- Cambiamento verso un altro farmaco per l'osteoporosi diverso dai bifosfonati
- Formulazione (giornaliera e non giornaliera)
- Cambiamento della formulazione di bifosfonati
- Presenza/Assenza delle seguenti classi di farmaci tra i co-trattamenti (FANS, PPI, SSRI, corticosteroidi, antiepilettici, anticoagulanti, antidepressivi)
- Chronic Disease Score CDS (una misura aggregata di co-morbilità basata sull'uso corrente di farmaci)
- Numero di co-trattamenti
- Presenza di ricoveri (ordinari)
- Tipologia di frattura



Analisi Aderenza 1/5

Aderente: MPRanno $\geq 80\%$ in tutti gli anni

Non aderente: almeno un MPRanno $< 80\%$ in un qualunque anno



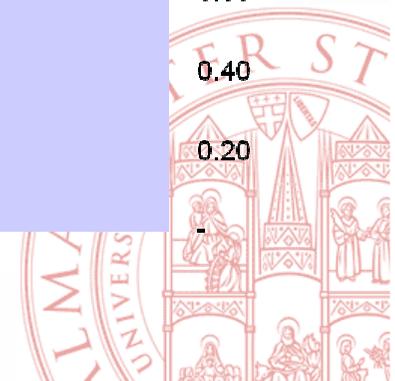
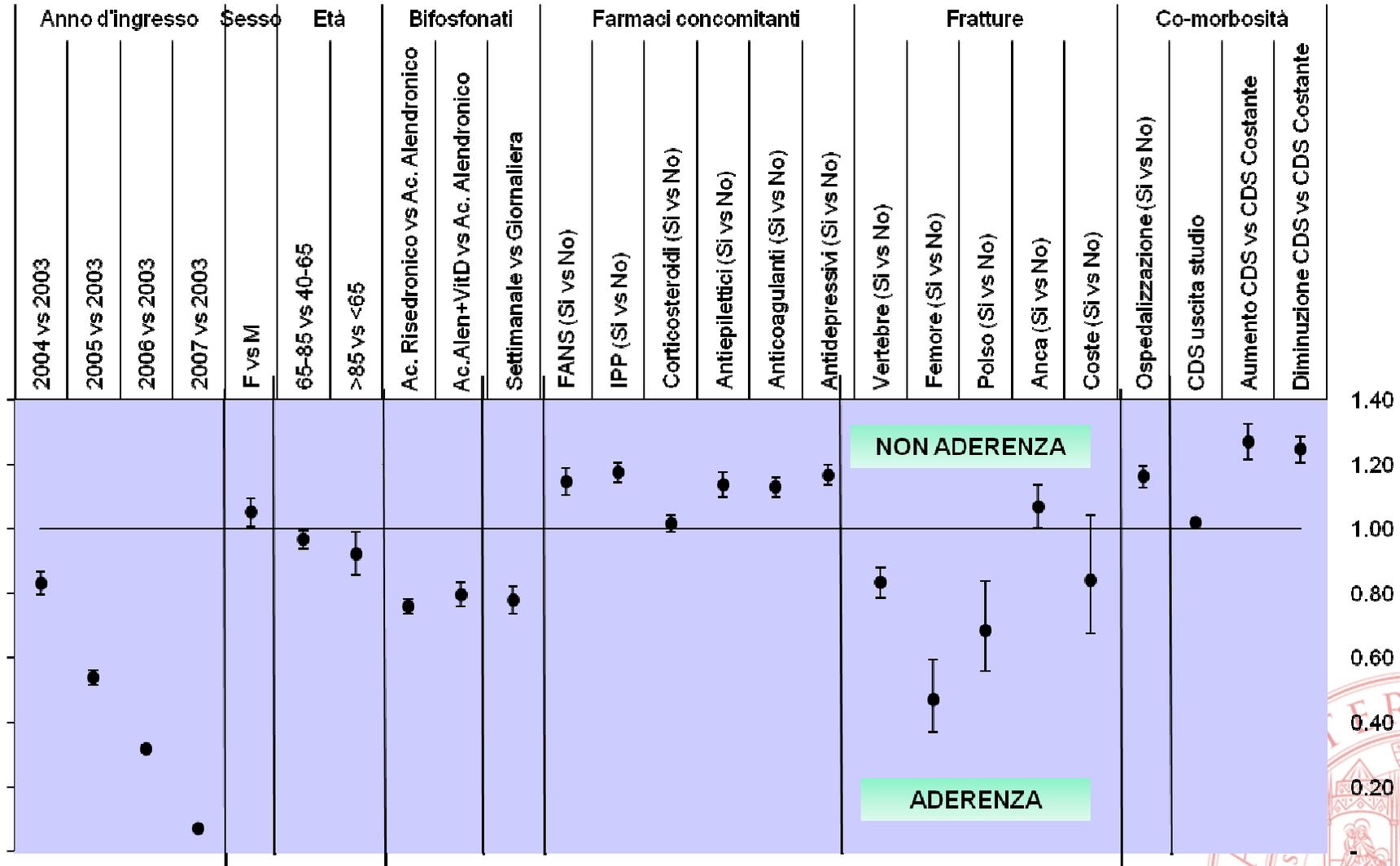


Possibili fattori di confondimento e limiti

- Operiamo solo sulle prescrizioni di farmaci **rimborsati** (**ci può sfuggire qualcosa?**)
- “**Immeasurable time bias**” (durante l’ospedalizzazione non sappiamo se il paziente assume il farmaco o no, in quanto non è presente una prescrizione del MMG, **consideriamo come “coperti” tutti i giorni di ospedalizzazione?**)
- **Altro?.....**



I PREDITTORI DELL'ADERENZA



Una panoramica internazionale

BEST- GdL Farmacoutilizzazione 04 giu 2012



Prescription of anti-osteoporosis drugs during 2004–2007—a nationwide register study in Norway

Helene M. Devold · Gia Man Doung · Aage Tverdal · Kari Furu · Haakon E. Meyer · Jan A. Falch · Anne Johanne Sogaard

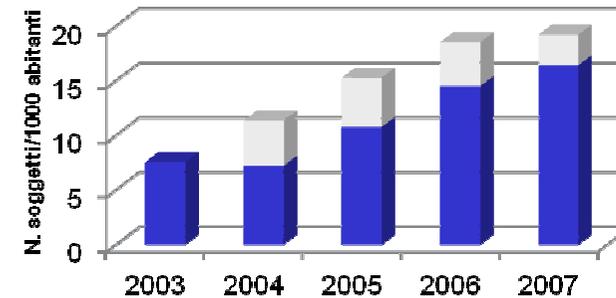
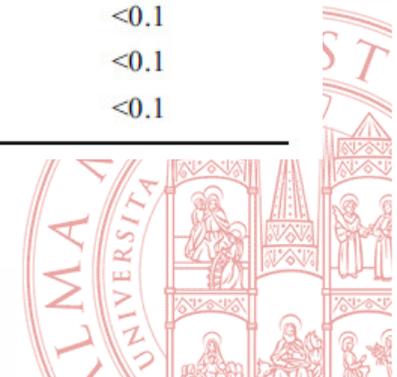


Table 1 One-year prevalence (per 1,000 persons/year) of anti-osteoporosis drug use in Norwegian women and men aged ≥ 40 years. The Norwegian Prescription Database 2004–2007

Drug	Women				Men			
	2004 (n=1,103,500)	2005 (n=1,116,708)	2006 (n=1,130,742)	2007 (n=1,144,802)	2004 (n=1,014,299)	2005 (n=1,030,611)	2006 (n=1,048,138)	2007 (n=1,067,984)
Bisphosphonates	40.4	43.5	44.5	44.3	4.5	4.9	5.2	5.2
Alendronate ^a	33.0	35.0	38.2	40.2	3.8	4.1	4.6	4.9
Etidronate ^b	5.3	4.4	3.5	3.0	0.4	0.3	0.3	0.2
Other bisphosphonates ^c	3.3	5.1	5.9	2.1	0.4	0.5	0.6	0.2
Raloxifene	2.3	2.0	1.7	1.5	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Teriparatide	0.1	0.1	0.1	0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Calcitonin ^d	0.2	0.2	0.1	0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1



Prescription of anti-osteoporosis drugs during 2004–2007—a nationwide register study in Norway

Helene M. Devold · Gia Man Doung · Aage Tverda
Kari Furu · Haakon E. Meyer · Jan A. Falch ·
Anne Johanne Sogaard

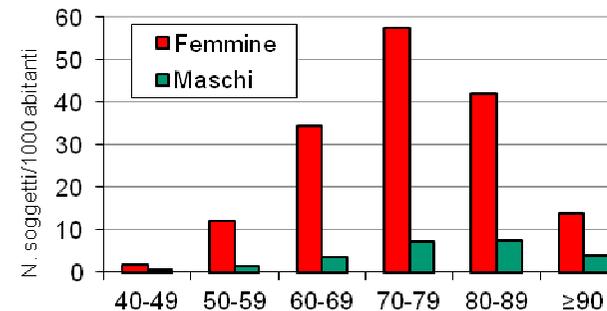
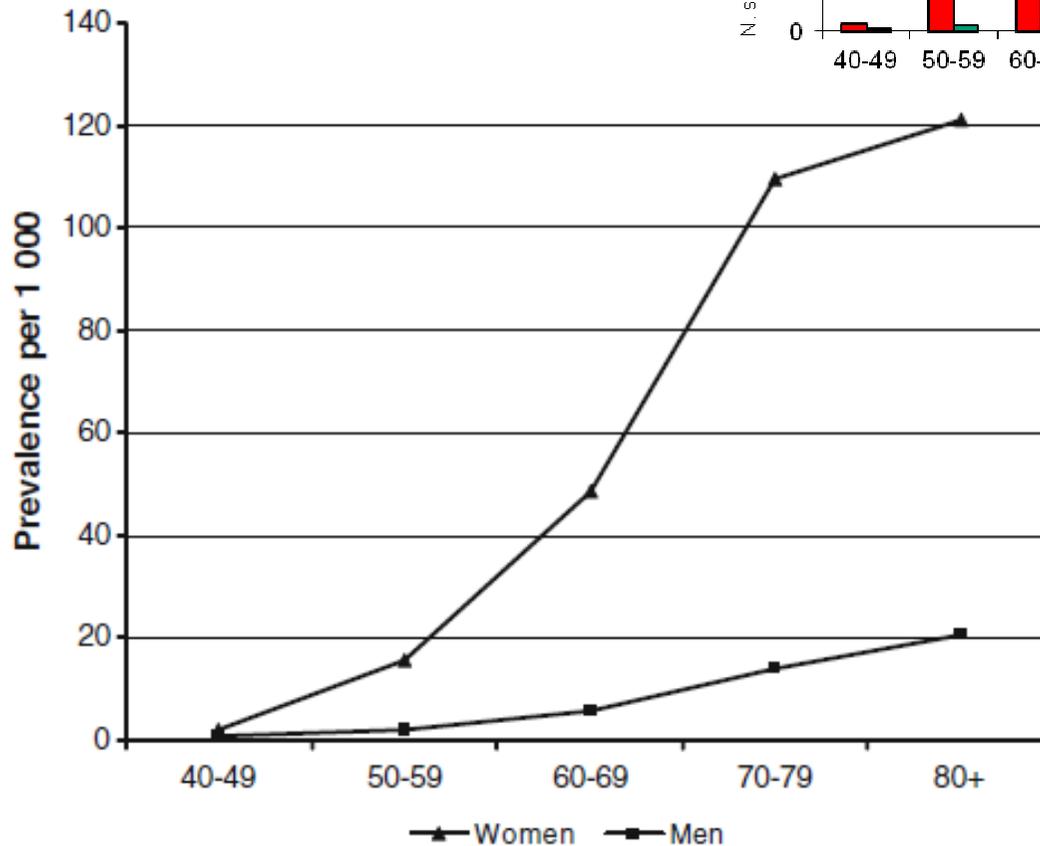


Fig. 1 Prevalence of bisphosphonate use (per 1,000 individuals) in Norwegian women and men by age in 2007 [13]



Prescription of anti-osteoporosis drugs during 2004–2007—a nationwide register study in Norway

Helene M. Devold · Gia Man Doung · Aage Tverdal · Kari Furu · Haakon E. Meyer · Jan A. Falch · Anne Johanne Sogaard

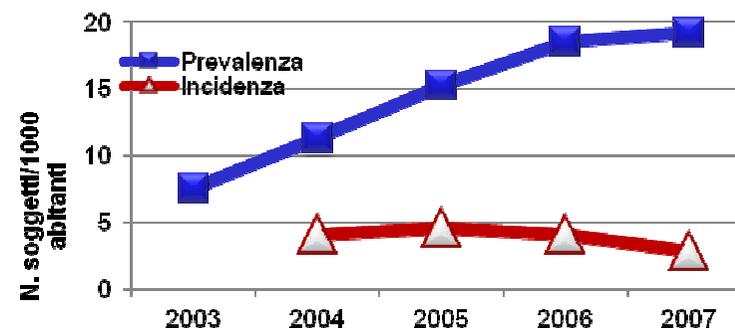


Table 2 Incidence rate (per 1,000 persons/year) of anti-osteoporosis drug use in Norwegian women and men aged ≥ 40 years. The Norwegian Prescription Database 2005–2007

Drug	Women			Men		
	2005 (n=1,065,612)	2006 (n=1,072,285)	2007 (n=1,092,152)	2005 (n=1,025,491)	2006 (n=1,042,676)	2007 (n=1,062,351)
Bisphosphonates	10.0	8.5	7.3	1.5	1.3	1.2
Alendronic acid ^a	7.8	7.0	7.0	1.2	1.1	1.2
Etidronic acid ^b	0.3	0.2	0.2	<0.1	<0.1	<0.1
Other bisphosphonates ^c	2.0	1.2	0.2	0.2	0.2	<0.1
Raloxifene	0.2	0.1	0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Teriparatide	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Calcitonin ^d	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1

Incidence rate measures the number of patients who did not receive any anti-osteoporosis drugs in the previous calendar year. Prevalent AOD users (those who were prescribed the drug in the previous year) were subtracted from the denominator



Determinants of adherence to osteoporosis treatment in clinical practice

M. Rossini · G. Bianchi · O. Di Munno · S. Giannini ·
S. Minisola · L. Sinigaglia · S. Adami

Table 3 Treatment discontinuation^a

	Calcium- vitamin D	HRT	Raloxifene	Clodronate i.m.	Alendronate daily	Alendronate weekly	Risedronate daily	Total
Within 6 months	241 (14.3)	56 (7.0)	71 (9.1)	236 (13.6)	16 (79.8)	131 (5.9)	110 (11.8)	1012 (10.3)
6–12 months	91 (5.4)	27 (3.4)	41 (5.3)	141 (8.2)	113 (6.6)	19 (0.9)	44 (4.7)	476 (4.8)
After 12 months	49 (2.9)	100 (12.6)	15 (1.9)	122 (14.2)	76 (4.5)	4 (0.1)	23 (2.5)	389 (3.1)
Total	381 (22.7)	183 (23.0)	127 (16.3)	499 (28.7)	356 (20.9)	154 (6.9)	177 (19.0)	1877 (19.1)

^aValues are the number of patients who discontinued the treatment; the corresponding percentage is given in parenthesis



Determinants of adherence to osteoporosis treatment in clinical practice

M. Rossini · G. Bianchi · O. Di Munno · S. Giannini · S. Minisola · L. Sinigaglia · S. Adami

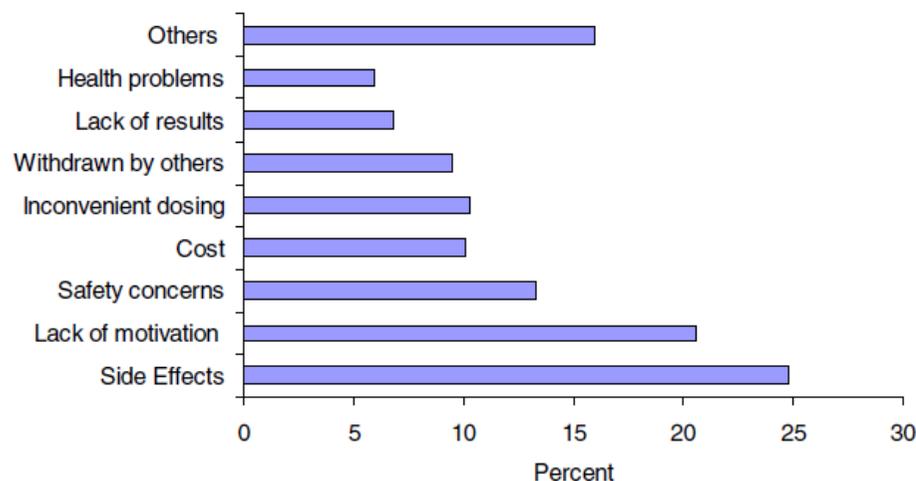
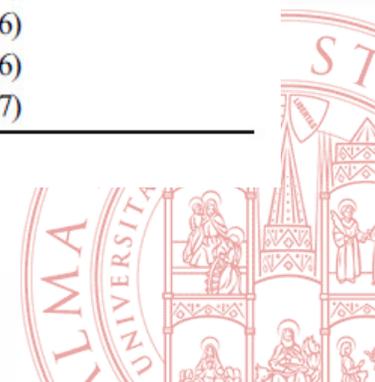


Table 5 Medical history and relative risk (RR) of discontinuation or low compliance (<50% drug taken). Multiple logistic regression analysis with data adjusted for treatment type

Variables	n (%)	RR for discontinuation (5–95% confidence interval)	RR for low compliance (5–95% confidence interval)
Early menopause	2160 (21.9)	1.080 (0.96–1.23)	0.83* (0.73–0.95)
Family history for osteoporosis	1312 (13.3)	0.950 (0.82–1.10)	0.75* (0.48–0.98)
Prevalent sine fracture	1703 (17.3)	0.64* (0.43–0.82)	0.70* (0.61–0.80)
Bone measure not readily available	2032 (20.6)	1.28* (1.05–1.59)	1.51* (1.22–1.85)
Osteoporosis (T-score <−2.5)	4307 (43.7)	0.68* (0.56–0.82)	0.74* (0.62–0.88)
Corticosteroid therapy	640 (6.5)	0.69* (0.37–0.95)	0.82 (0.66–1.01)
Anti-inflammatory therapy	1411 (14.3)	0.84* (0.65–0.99)	0.92 (0.80–1.06)
Benzodiazepin treatment	639 (6.5)	1.36* (1.23–1.45)	1.12 (0.92–1.36)
Gastro-protection therapy	1088 (11.0)	1.24* (1.11–1.34)	1.17* (1.00–1.37)

* $p < 0.05$



ORIGINAL ARTICLE

Determinants of non-compliance with bisphosphonates in women with postmenopausal osteoporosis

Fernie J. A. Penning-van Beest^a, Joëlle A. Erkens^a,
M. Olson^b and Ron M. C. Herings^{a,c}

^a PHARMO Institute, Utrecht, The Netherlands

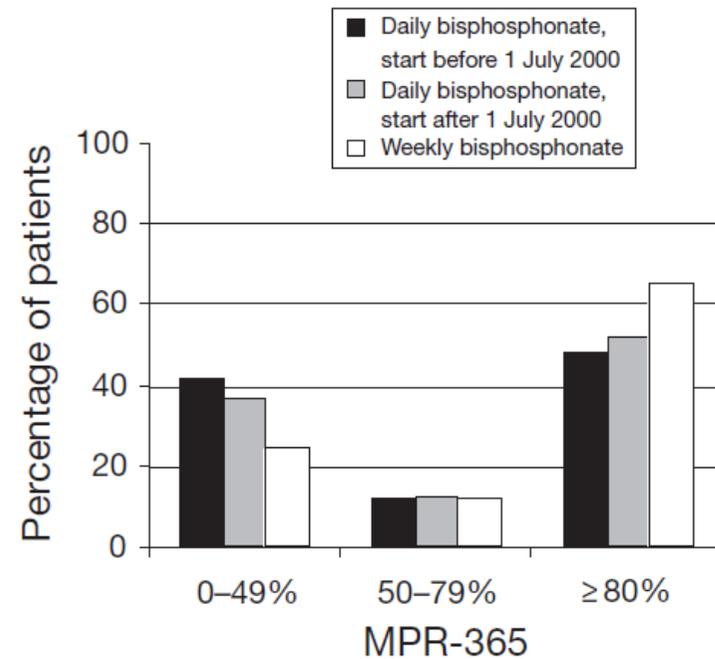
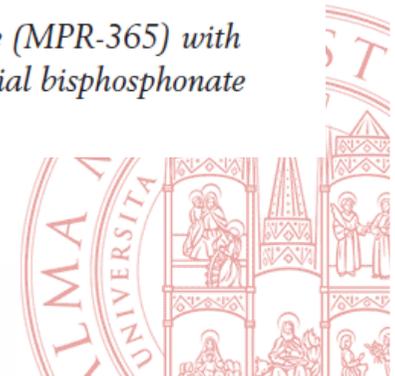


Figure 1. One-year compliance (MPR-365) with bisphosphonates, per type of initial bisphosphonate



Loss of treatment benefit due to low compliance with bisphosphonate therapy

F. J. A. Penning-van Beest • J. A. Erkens • M. Olson •
R. M. C. Herings

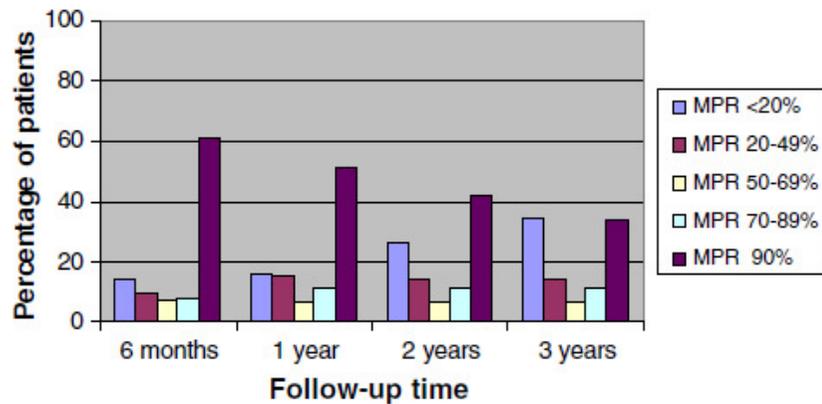


Fig. 1 Compliance with bisphosphonates, classified in five MPR categories, after six months, one year, two years and three years of follow-up. MPR: medication possession ratio

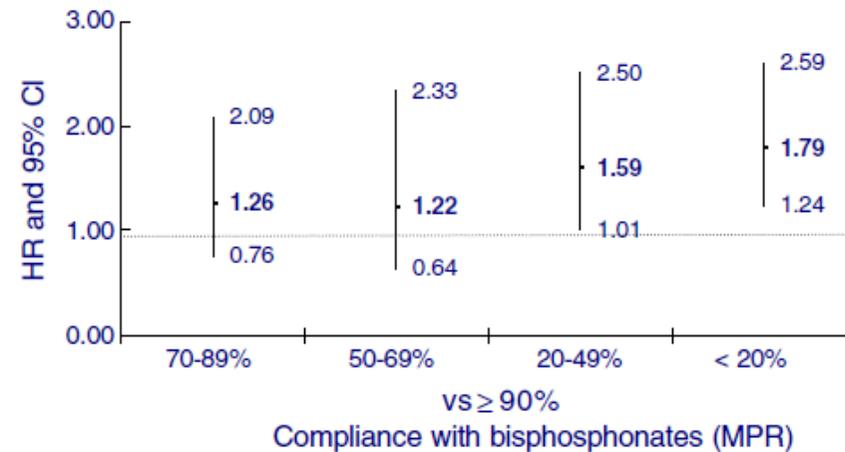
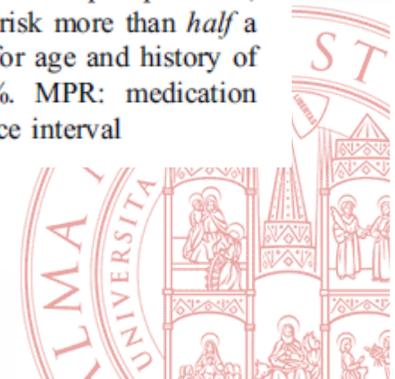


Fig. 2 The relationship between compliance with bisphosphonates, classified in five MPR categories, and fracture risk more than *half* a year after starting treatment. HRs are adjusted for age and history of fracture and are compared to a MPR $\geq 90\%$. MPR: medication possession ratio, HR: hazard ratio, CI: confidence interval



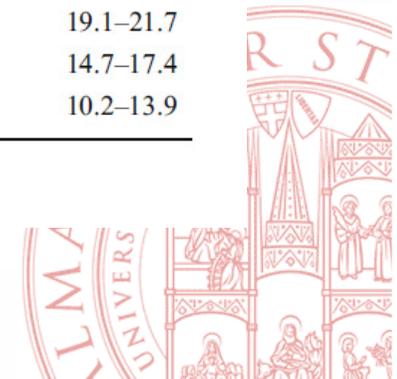
Adherence to treatment of primary osteoporosis and its association to fractures—the Swedish Adherence Register Analysis (SARA)

E. Landfeldt · O. Ström · S. Robbins · F. Borgström

Table 2 Persistence over time (oral treatments, switching allowed)

Time point (at)	Women and men combined (N=56,586)		Women (n=48,877)		Men (n=7,709)	
	Persistent proportion (%)	95% CI (%)	Persistent proportion (%)	95% CI (%)	Persistent proportion (%)	95% CI (%)
1 month	92.2	92.0–92.4	92.0	91.8–92.2	93.5	92.9–94.0
3 months	75.5	75.1–75.8	75.4	75.1–75.8	75.7	74.7–76.7
6 months	65.7	65.3–66.1	65.8	65.3–66.2	65.1	63.9–66.2
12 months	51.0	50.6–51.4	51.5	51.0–51.9	47.8	46.6–49.0
18 months	42.1	41.7–42.6	42.8	42.3–43.3	37.5	36.3–38.8
2 years	35.0	34.6–35.5	35.7	35.3–36.2	30.0	28.8–31.3
2.5 years	29.7	29.3–30.2	30.5	30.0–31.0	24.5	23.3–25.8
3 years	24.7	24.2–25.2	25.3	24.8–25.8	20.4	19.1–21.7
3.5 years	20.1	19.6–20.6	20.6	20.1–21.1	16.0	14.7–17.4
4 years	14.4	13.8–15.1	14.8	14.1–15.5	12.0	10.2–13.9

CI confidence interval



Adherence to treatment of primary osteoporosis and its association to fractures—the Swedish Adherence Register Analysis (SARA)

E. Landfeldt · O. Ström · S. Robbins · F. Borgström

Table 3 Determinants of non-persistence (multivariate Weibull hazards model)

Covariates	Hazard ratio	<i>p</i> value	95% CI
Weekly dosing regimen	0.56	<0.001	0.53–0.59
Switcher	0.56	<0.001	0.53–0.60
ApoDos (institutionalized patient)	0.76	<0.001	0.73–0.79
Sex (female)	0.91	<0.001	0.88–0.94
Any prevalent fracture ^a	0.96	0.011	0.93–0.99
Age (years)	1.00	0.470	1.00–1.00
Urban region	1.12	<0.001	1.09–1.15
Gastroprotective treatment ^b	1.12	<0.001	1.06–1.18
Any prevalent comorbidity ^a	1.12	<0.001	1.09–1.16
Glucocorticoid exposure ^c	1.13	<0.001	1.10–1.17

A hazard ratio of >1.00 implies a greater risk to terminate treatment. Robust estimates were obtained using the Huber–White estimator of variance. Estimated model parameters: constant=0.06305 and $p=0.8705635$

CI confidence interval

^a 5 years prior to index prescription

^b Filled prescription for gastroprotective agent (proton pump inhibitor, H₂-receptor antagonist, sucralfate, and/or alginic acid) during the first 6 months of osteoporosis treatment

^c Low-level glucocorticoid exposure 1 year prior to start of osteoporosis treatment



Adherence to treatment of primary osteoporosis and its association to fractures—the Swedish Adherence Register Analysis (SARA)

E. Landfeldt · O. Ström · S. Robbins · F. Borgström

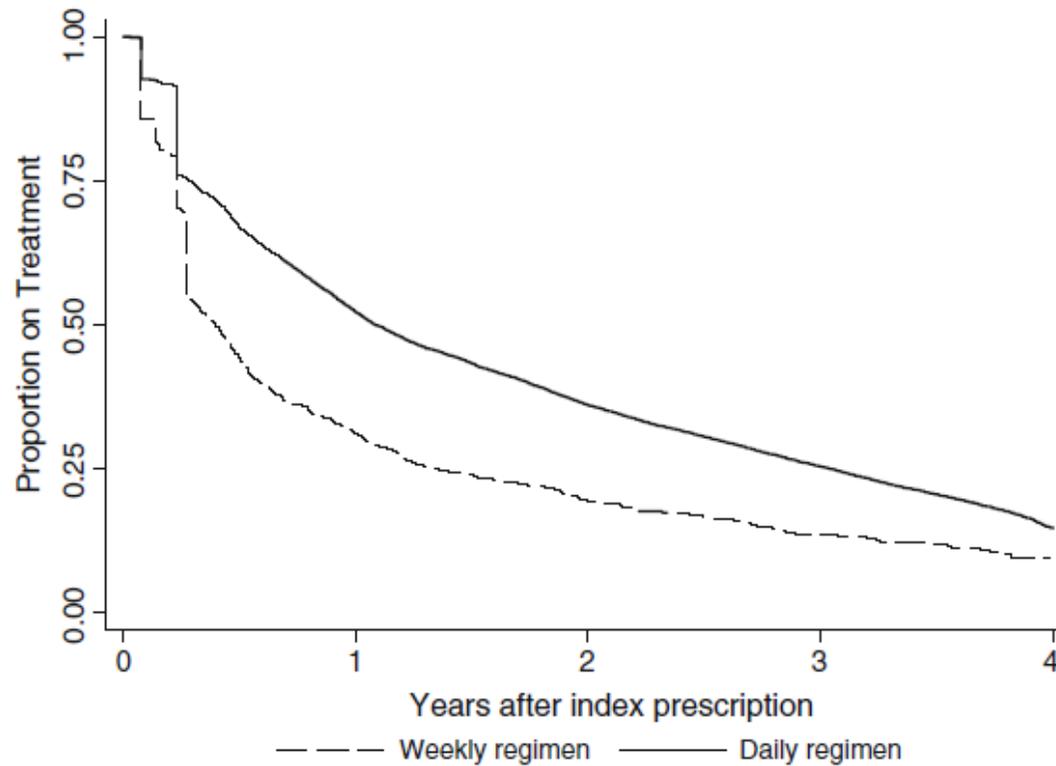


Fig. 3 Persistence over time for patients prescribed alendronate and risedronate, by dosing regimen (women and men combined)



Adherence to osteoporosis medications amongst Singaporean patients

M. H. H. Cheen • M. C. Kong • R. F. Zhang •
F. M. H. Tee • M. Chandran

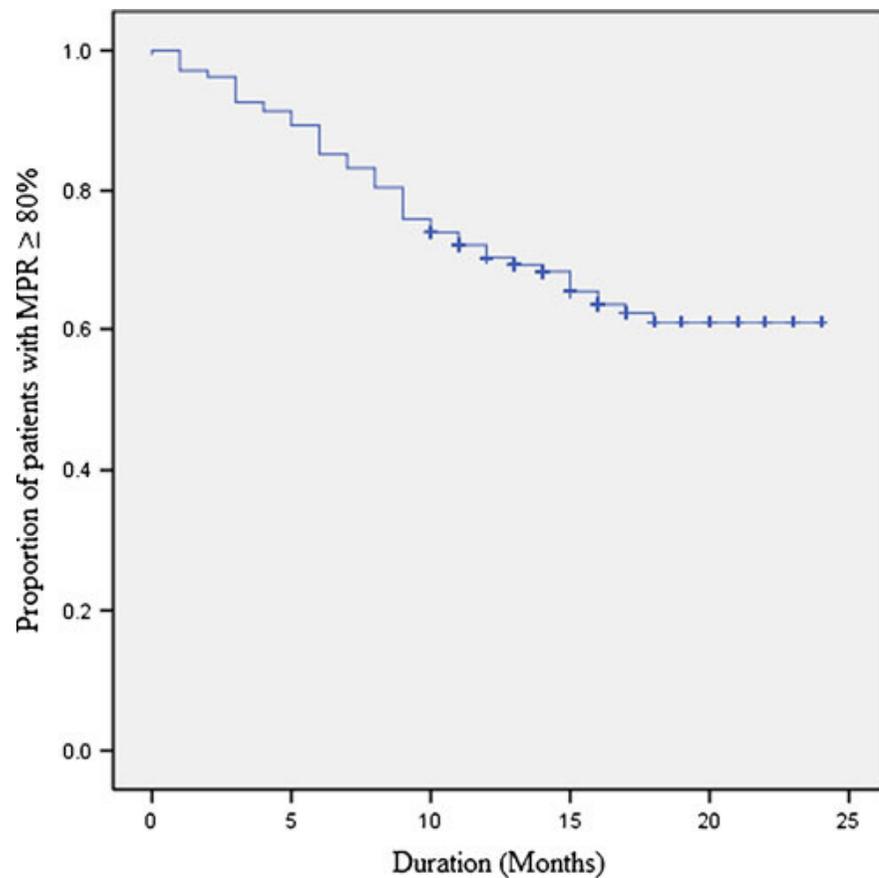


Fig. 1 Kaplan–Meier survival analysis of compliance to bisphosphonate therapy





The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Perspective

Continuing Bisphosphonate Treatment for Osteoporosis — For Whom and for How Long?

Dennis M. Black, Ph.D., Douglas C. Bauer, M.D., Ann V. Schwartz, Ph.D., M.P.H., Steven R. Cummings, M.D.,
and Clifford J. Rosen, M.D.



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Perspective

Bisphosphonates for Osteoporosis — Where Do We Go from Here?

Marcea Whitaker, M.D., Jia Guo, Ph.D., Theresa Kehoe, M.D., and George Benson, M.D.



BEST- GdL Farmacoutilizzazione 04 giu 2012