

Rapporto Osmed 2009

Variabilità regionale: problemi e approcci

Nicola Magrini e Oreste Capelli

Rapporto OSMED 2009

Roma, ISS - 8 luglio 2010

Contenuti della presentazione

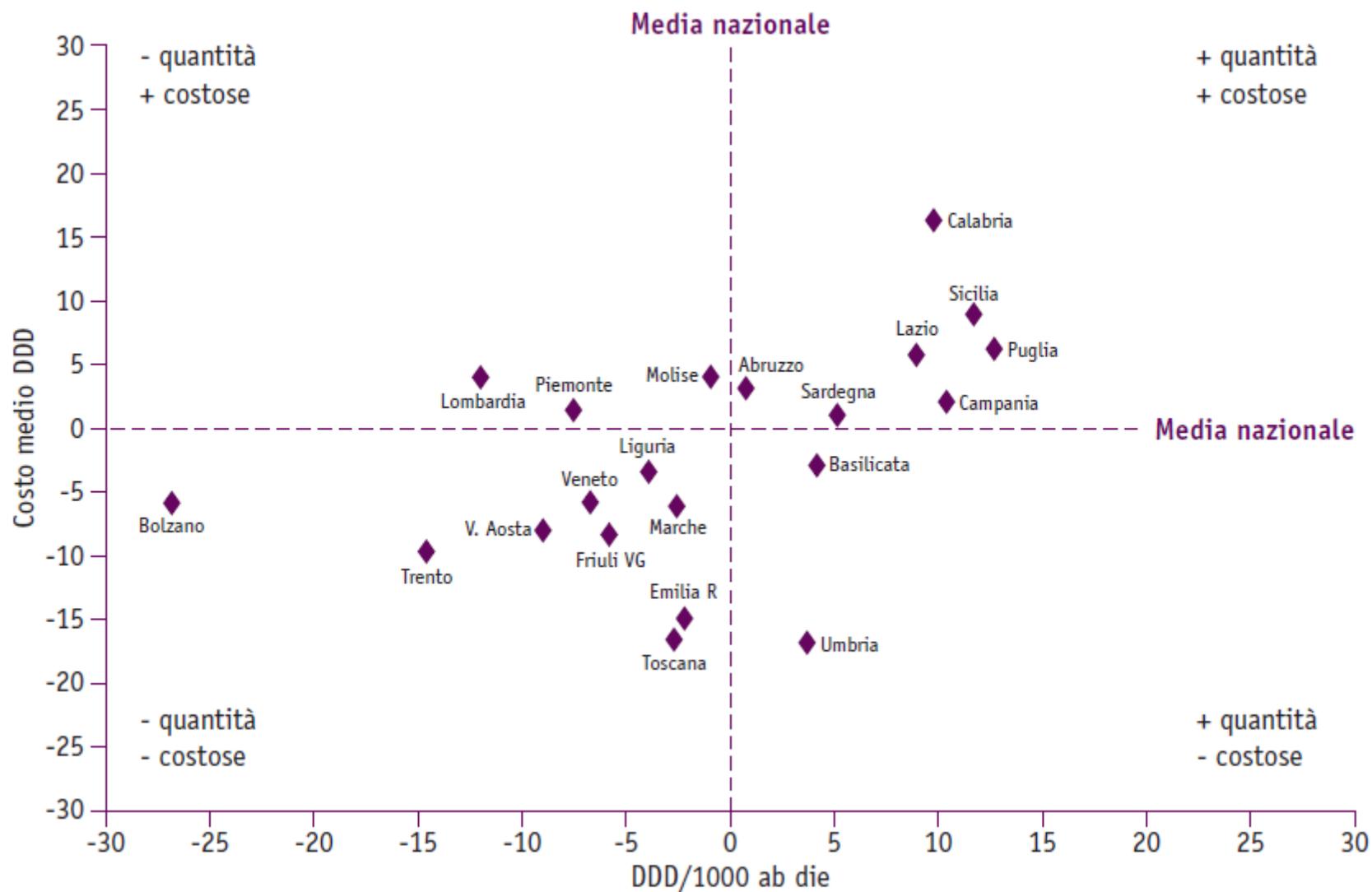
- Introduzione alla variabilità e al Rapporto Osmed 2009
- Alcuni esempi e possibili approcci:
 - Cardiovascolare
 - Antibiotici
 - Respiratorio
 - Glitazoni
- Conclusioni

Farmaci e variabilità

- Il rapporto OSMED documenta con chiarezza una forte variabilità Nord-Sud indicativamente di 2 volte
- Per alcune classi di farmaci la variabilità tra regioni supera **le 2-3 volte** e merita approfondimenti e verifiche *ad hoc*
- Fattori di contesto, tradizioni terapeutiche, valori e atteggiamenti dei pazienti sembrano essere i fattori più importanti per alcune categorie di farmaci (antibiotici) mentre per altre la pressione commerciale dell'industria (cardiovascolare) sembrerebbe il determinante principale
- Di seguito proponiamo alcuni esempi che evidenziano differenze e specificità nei diversi scenari/aree, in particolare negli approcci suggeriti dai potenziali determinanti

Variabilità regionale 2009

Rapporto spesa-consumi



Variabilità: un annoso problema ...

Wennberg, Science 1973

Small Area Variations in Health Care Delivery

A population-based health information system can guide planning and regulatory decision-making.

John Wennberg and Alan Gittelsohn

twice as high in California as in Arkansas. The number of physicians per thousand persons has been up to three times higher in some states than in others. International comparisons and studies of regions within states show that there are large differences in the rate of delivery of specific surgical procedures (1).

In 1969, there was implemented in the state of Vermont a data system that monitors aspects of health care delivery in each of the 251 towns of the state. When the population of the state is grouped into 13 geographically distinct hospital catchment, or service, areas, variations in health care are often more apparent than they are

Our article examines the extent to which bed and manpower use, expenditures, and utilization vary among hospital service areas in Vermont. Variations in utilization appear to indicate that the effectiveness of a given level of delivery of service is uncertain.

Some things never change.....

"If one's first impression of the world's clinical literature is that of its fearsome immensity; one's second is likely to be that of its appallingly poor average quality. The two are obviously interconnected; the drug literature is overburdened by a vast volume of superfluous and even dangerous rubbish. The standards of medical journals range from the sublime (of which there are very few) to the disgraceful."

Graham Dukes, 1977

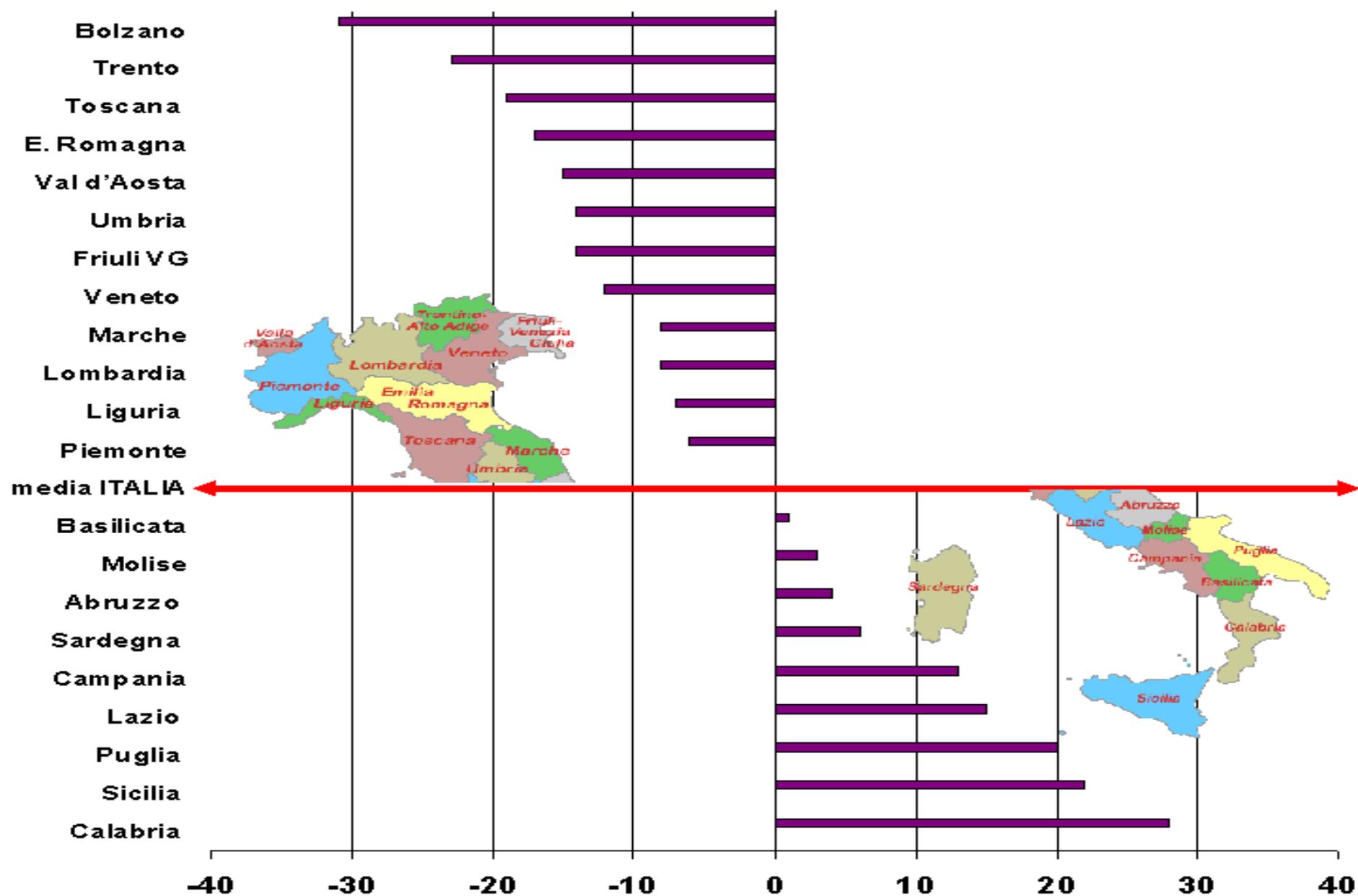
IOM Recommendations: Practice guidelines

- **Groups that develop clinical practice guidelines should**
 - **Not accept direct funding from industry**
 - **Exclude panel members with conflicts**
 - **Document efforts to find experts without conflicts**
 - **Exception if critical need for expertise**
 - **Limit participation of conflicted members**
 - **Chair should have no conflicts of interest**
 - **Disclose funding and relationships of panelists**

**Conflict of Interest in Medical Research, Education, and Practice:
Report from the Institute of Medicine, April 2009**

Tavola B.13

Variabilità regionale dei consumi farmaceutici territoriali 2009 per spesa



Eccezioni in questo differenziale Nord/Sud

- Psicofarmaci:
 - Benzodiazepine
 - Antidepressivi
- Ipotesi?
 - Diverso atteggiamento verso il disagio ...

Antidepressivi

Figura C.9b

Antidepressivi, distribuzione in quartili del consumo territoriale 2009 di classe A-SSN (DDD/1000 ab die pesate)

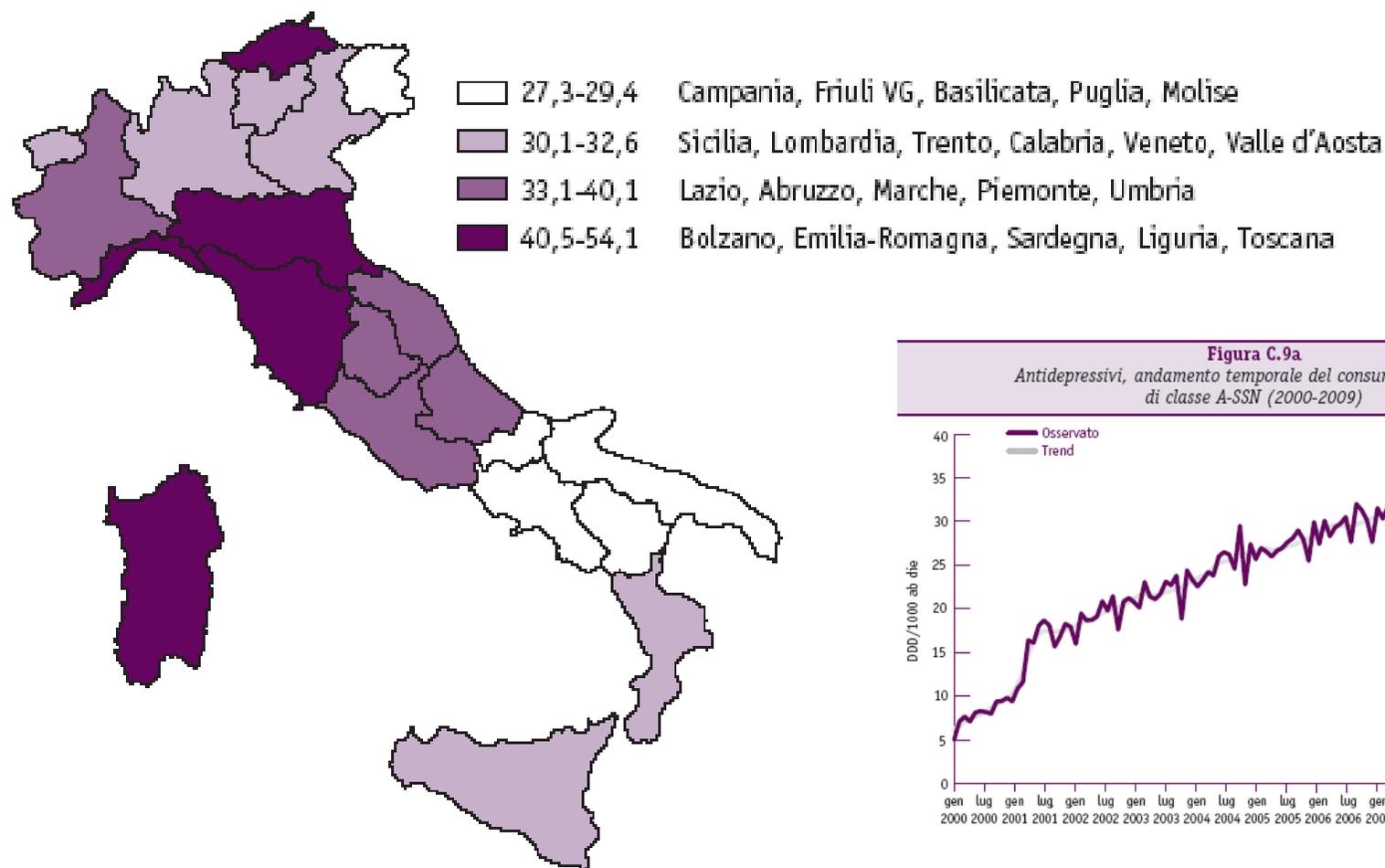
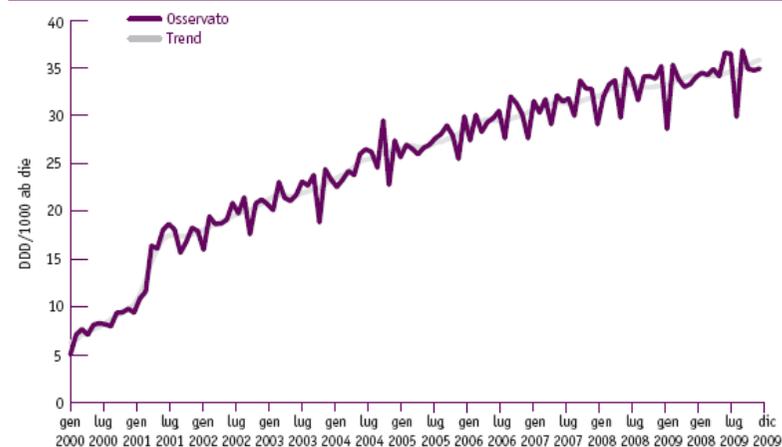


Figura C.9a

Antidepressivi, andamento temporale del consumo territoriale di classe A-SSN (2000-2009)



Benzodiazepine

Figura F.2b

*Benzodiazepine, distribuzione in quartili del consumo territoriale 2009
(DDD/1000 ab die pesate)*

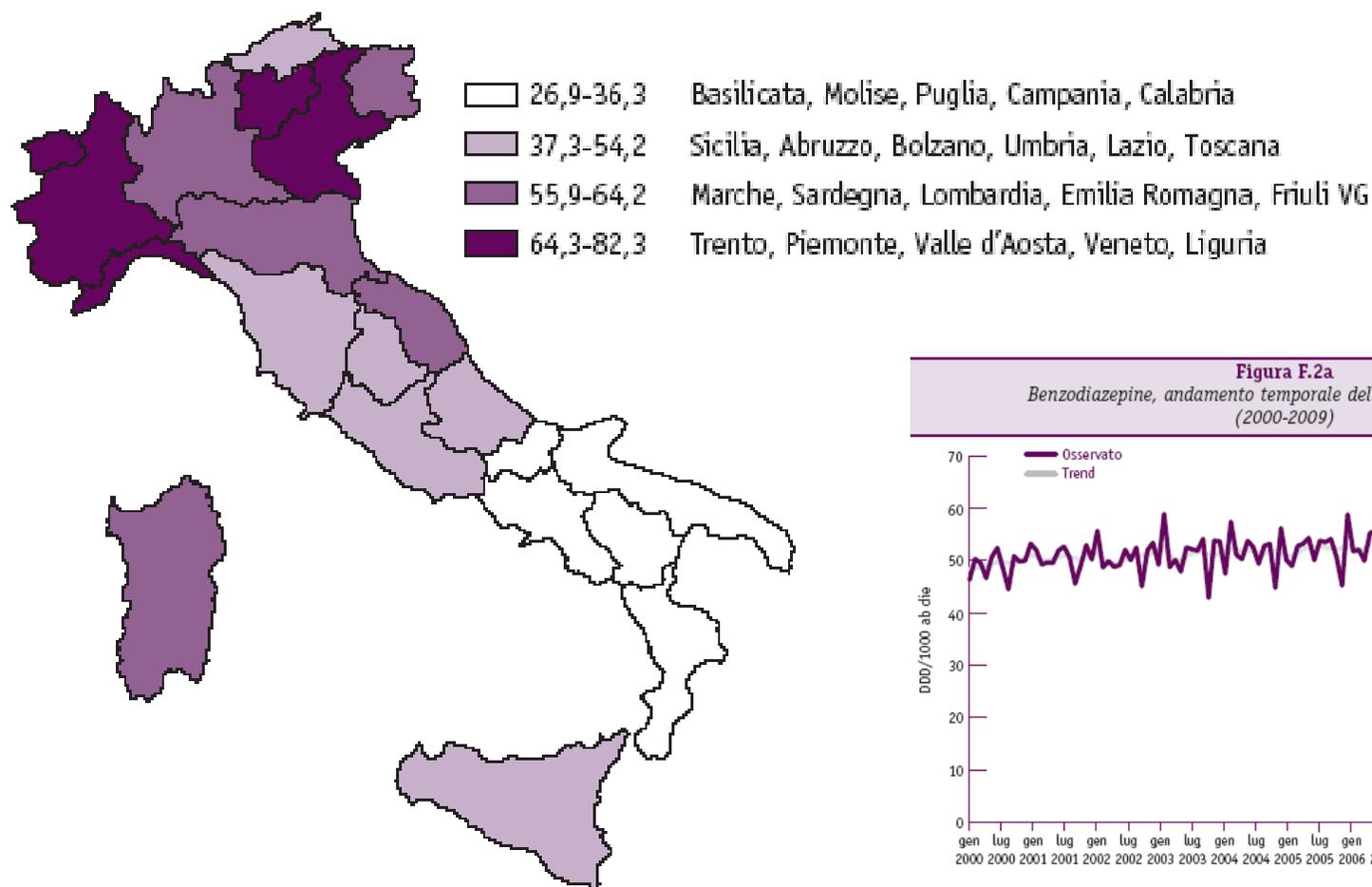
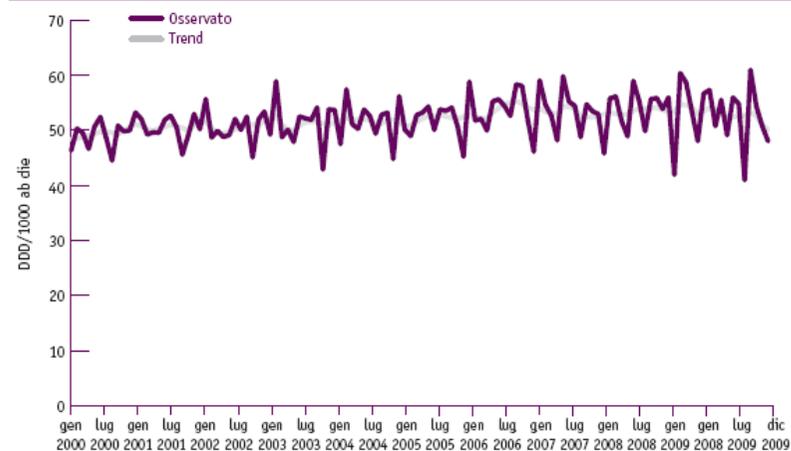


Figura F.2a

*Benzodiazepine, andamento temporale del consumo territoriale
(2000-2009)*



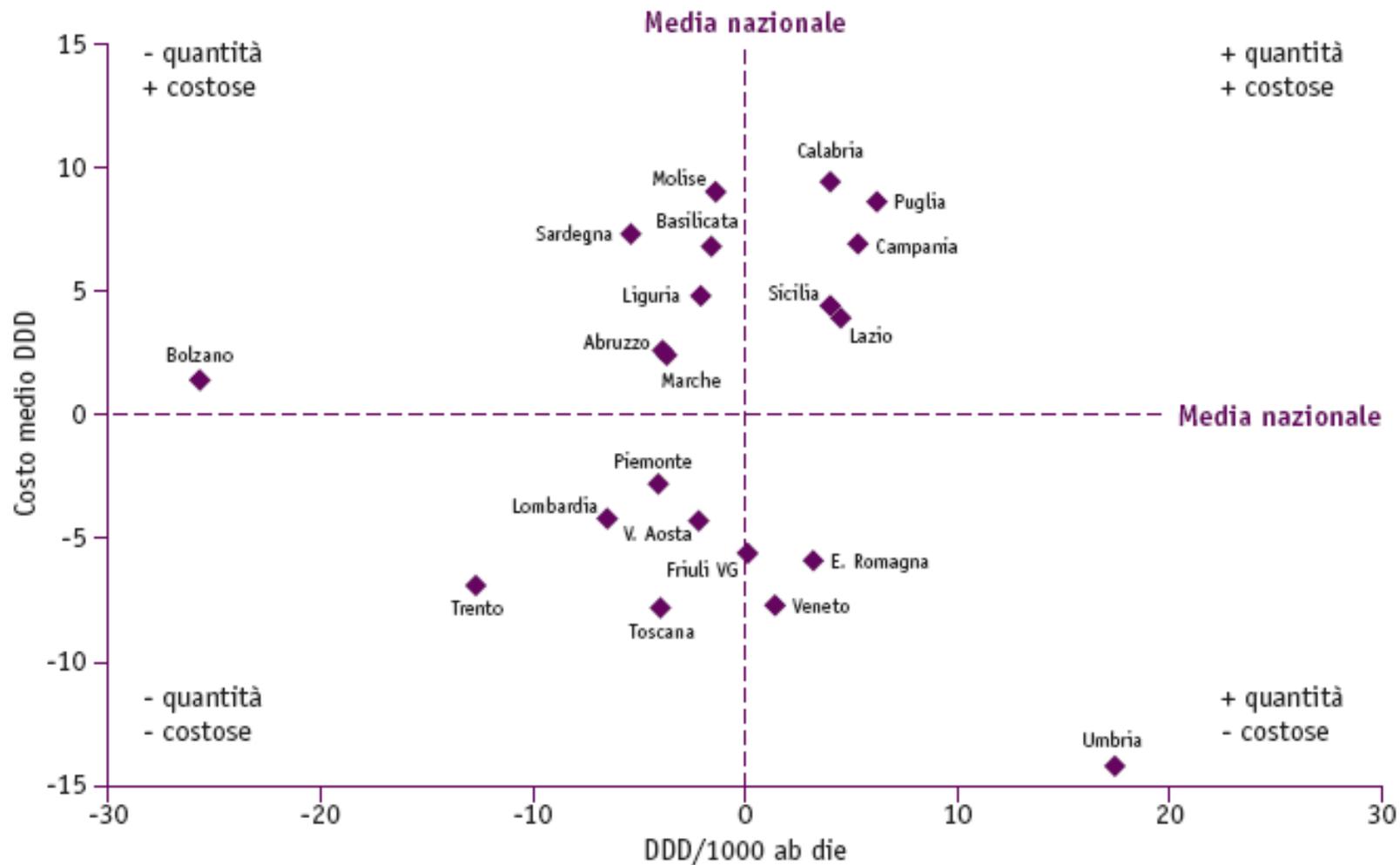
Contenuti della presentazione

- Introduzione alla variabilità e al Rapporto Osmed 2009
- Alcuni esempi e possibili approcci:
 - Cardiovascolare
 - Antibiotici
 - Respiratorio
 - Glitazoni
- Conclusioni

CV variabilità: ipertensione e scompenso

Figura C.3c

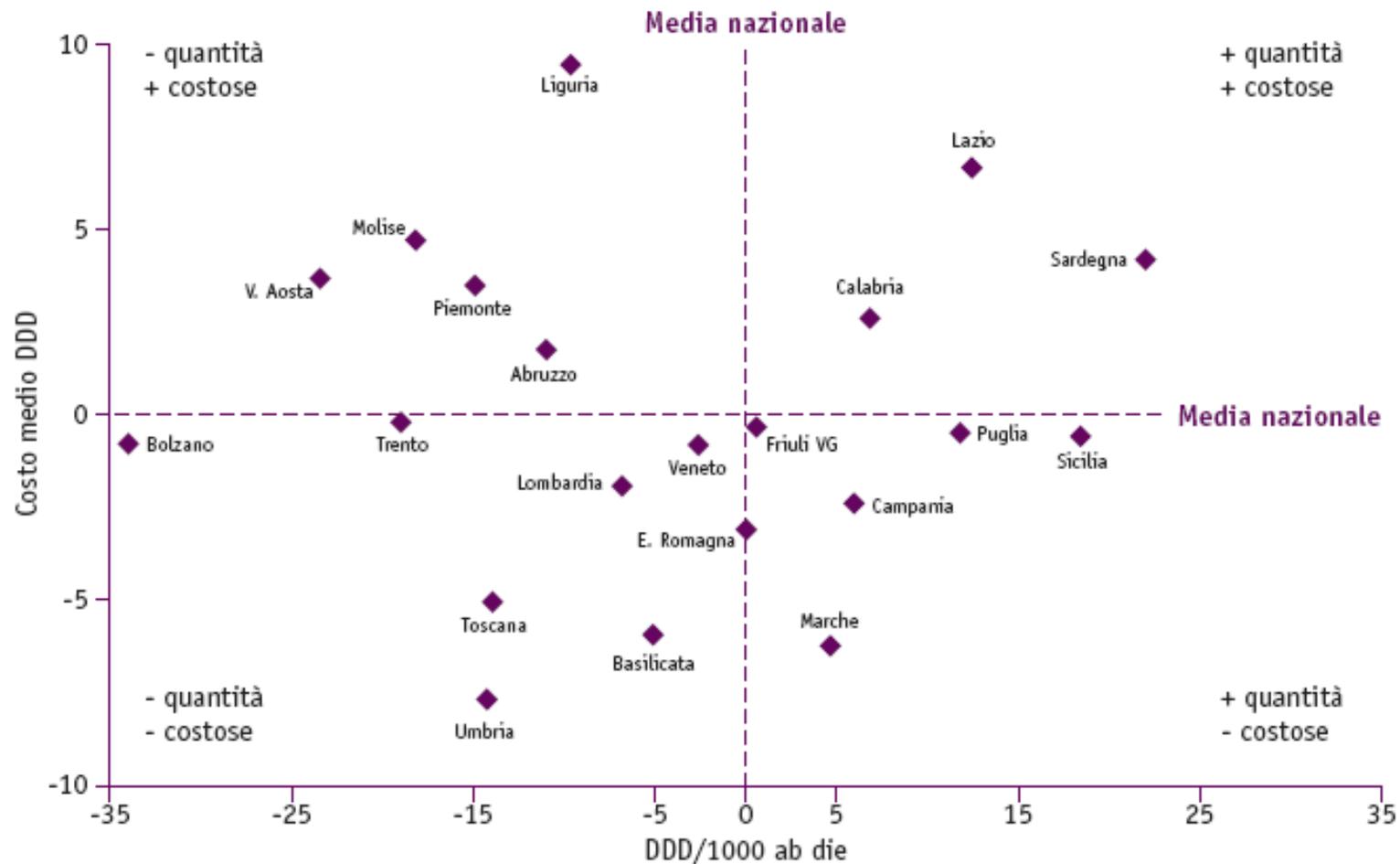
Farmaci per l'ipertensione e lo scompenso, variabilità regionale dei consumi farmaceutici territoriali 2009 di classe A-SSN per quantità e costo medio di giornata di terapia (scostamenti %)



Farmaci CV: ipolipemizzanti

Figura C.4c

Ipolipemizzanti, variabilità regionale dei consumi farmaceutici territoriali 2009 di classe A-SSN per quantità e costo medio di giornata di terapia (scostamenti %)



Farmaci CV: commenti

- I farmaci cardiovascolari mostrano un discreto gradiente Nord-Sud (50-60%), non spiegabile dai dati epidemiologici
- I farmaci CV mostrano un rilevante e costante trend di aumento (più che raddoppiati in un decennio)
- L'approccio di riduzione del rischio globale non sembra sostenuto dalle linee-guida internazionali orientate a ogni singolo fattore di rischio e via via più aggressive come raccomandazioni sui livelli target (non sempre sostenute da robuste evidenze) e non sulla riduzione del rischio assoluto

Farmaci CV: le LG disponibili

Systematic Review of Guidelines on Cardiovascular Risk Assessment

Which Recommendations Should Clinicians Follow for a Cardiovascular Health Check?

Bart S. Ferket, MD; Ersen B. Colkesen, MD; Jacob J. Visser, MD, PhD; Sandra Spronk, PhD; Roderik A. Kraaijenhagen, MD, PhD; Ewout W. Steyerberg, PhD; M. G. Myriam Hunink, MD, PhD

Objective: To appraise guidelines on cardiovascular risk assessment to guide selection of screening interventions for a health check.

Data Sources: Guidelines in the English language published between January 1, 2003, and May 2, 2009, were retrieved using MEDLINE and CINAHL. This was supplemented by searching the National Guideline Clearinghouse, National Library for Health, Canadian Medical Association Infobase, and G-I-N International Guideline Library.

Study Selection: We included guidelines developed on behalf of professional organizations from Western countries, containing recommendations on cardiovascular risk assessment for the apparently healthy population. Titles and abstracts were assessed by 2 independent reviewers. Of 1984 titles identified, 27 guidelines met our criteria.

Data Extraction: Rigor of guideline development was assessed by 2 independent reviewers. One reviewer ex-

tracted information on conflicts of interest and recommendations.

Results: Sixteen of 27 guidelines reported conflicts of interest and 17 showed considerable rigor. These included recommendations on assessment of total cardiovascular risk (7 guidelines), dyslipidemia (2), hypertension (2), and dysglycemia (7). Recommendations on total cardiovascular risk and dyslipidemia included prediction models integrating multiple risk factors, whereas remaining recommendations were focused on single risk factors. No consensus was found on recommended target populations, treatment thresholds, and screening tests.

Conclusions: Differences among the guidelines imply important variation in allocation of preventive interventions. To make informed decisions, physicians should use only the recommendations from rigorously developed guidelines.

Arch Intern Med. 2010;170(1):27-40

Dubbi sull'approccio delle LG ai singoli fattori di rischio

- Although global risk has been put forth as an appropriate screening tool, it is not broadly applied across all guidelines.
- Guidelines for hypertension and dysglycemia were noted to focus on single risk factor levels for treatment strategies rather than global cardiovascular risk.
- Poco chiare le implicazioni dei diversi approcci raccomandati

LG su rischio CV

- Lg eterogenee tra loro
- Scarsa trasparenza sul conflitto di interessi
- Troppo basate su livelli target da raggiungere (peraltro poco evidence-based) e non sulla riduzione assoluta del rischio CV
- Implicazioni dei diversi approcci molto differenti
- le linee-guida nel loro complesso sembrano sostenere (dare forza) a una ampia variabilità di comportamenti

“Statin mongering”

- National Cholesterol Education Program updated the Adult Treatment Panel III (ATP III) guidelines in 2004.
 - recommend a LDL cholesterol level below 100 mg/dL in patients at risk for coronary heart disease.
- 40 million Americans should be on statins in higher doses and for a longer period (up from 13 million)
- New ATP III guidelines were based on evidence from 5 published randomized controlled trials (RCTs)
 - ALL received funding from industry
- 8 of the 9 members of the panel had financial ties with pharmaceutical companies manufacturing statin drugs

Farmaci CV: proposte e possibili approcci

- Necessità di un approccio più globale, analogamente alla valutazione del rischio CV) meno settoriale su ogni singolo fattore di rischio
- Definire poche raccomandazioni condivise sembrerebbe urgente
- Area complessa, prioritaria, importante interfaccia ospedale-territorio: dovrebbe essere oggetto di programmi di miglioramento poliennali

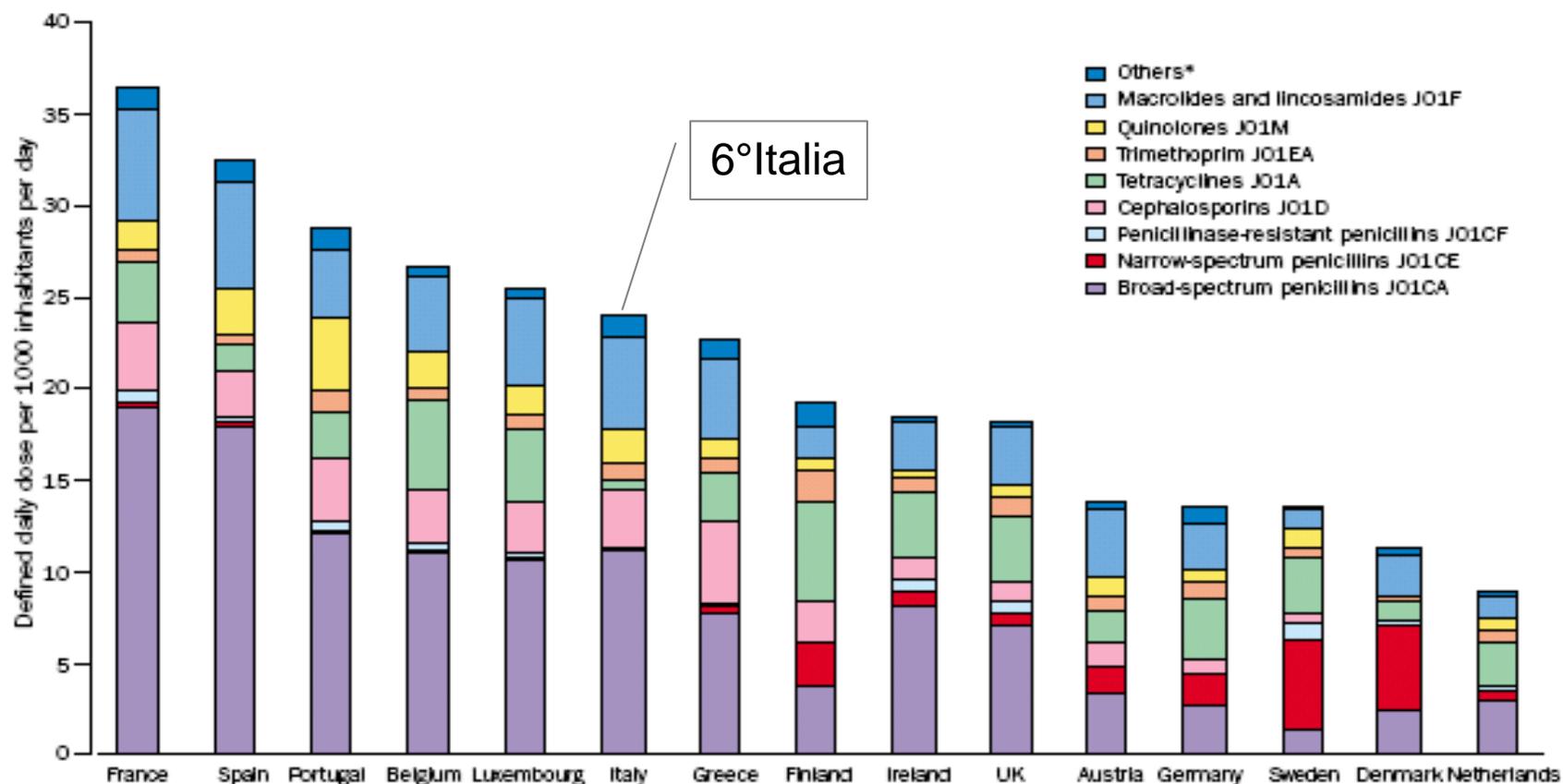
CV: Approcci suggeriti

- Ruolo importante della informazione indipendente
- Mancanza di linee-guida evidence-based con una buona e trasparente gestione dei conflitti di interesse dei panelisti
- Studi recenti negativi rispetto ai trattamenti intensivi
- Quindi ... in attesa di LG più vicine alla realtà clinica, avviare e sostenere programma di informazione indipendente ... scegliere (prioritarizzare) poche raccomandazioni e su queste sviluppare gruppi misti ospedale-territorio a livello nazionale-regionale o locale?

Contenuti della presentazione

- Introduzione alla variabilità e al Rapporto Osmed 2009
- Alcuni esempi e possibili approcci:
 - Cardiovascolare
 - Antibiotici
 - Respiratorio
 - Glitazoni
- Conclusioni

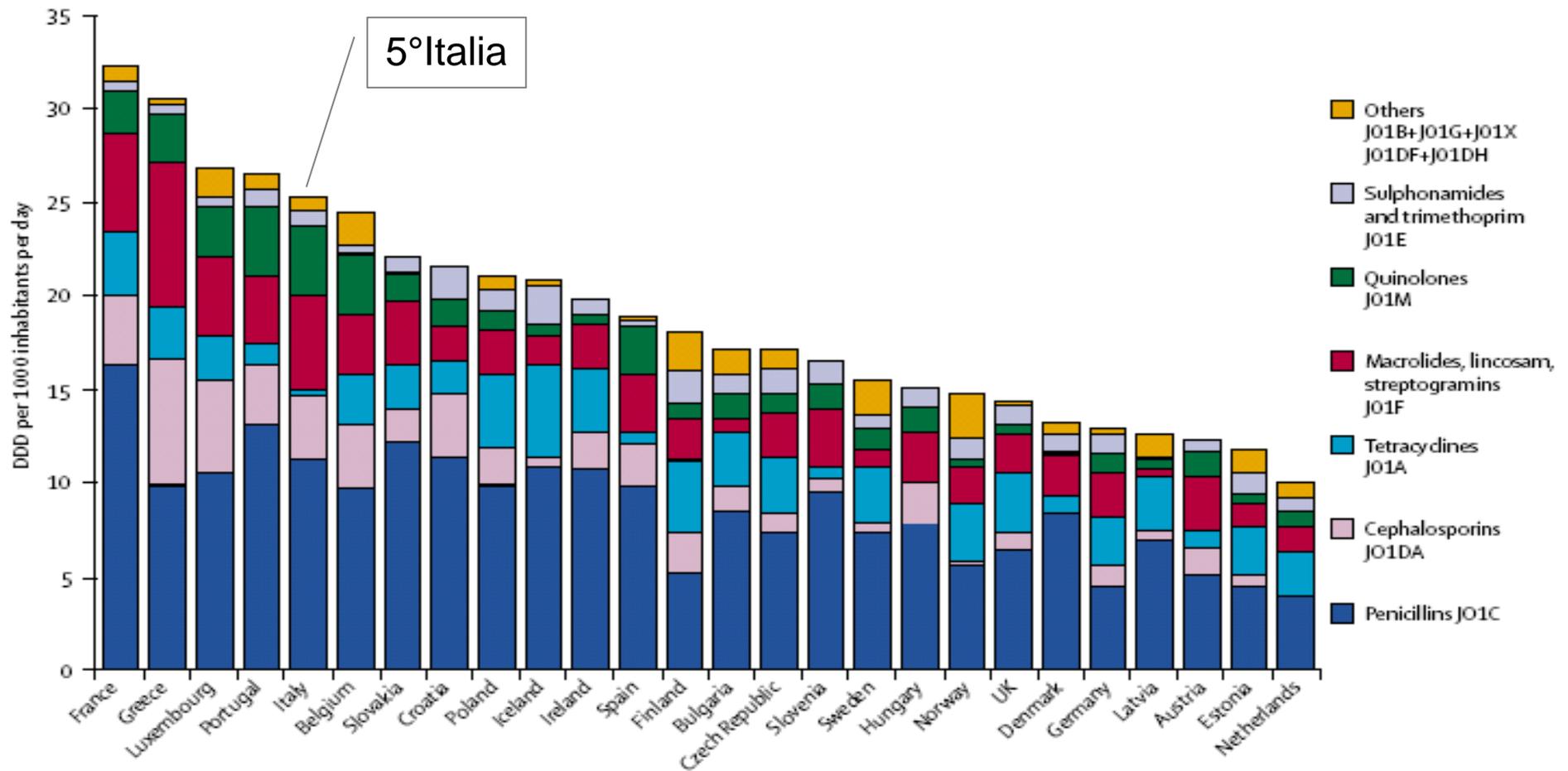
Variabilità nel consumo di antibiotici sul territorio nei vari paesi europei nel 1997



Outpatient antibiotic sales in 1997 in the European Union

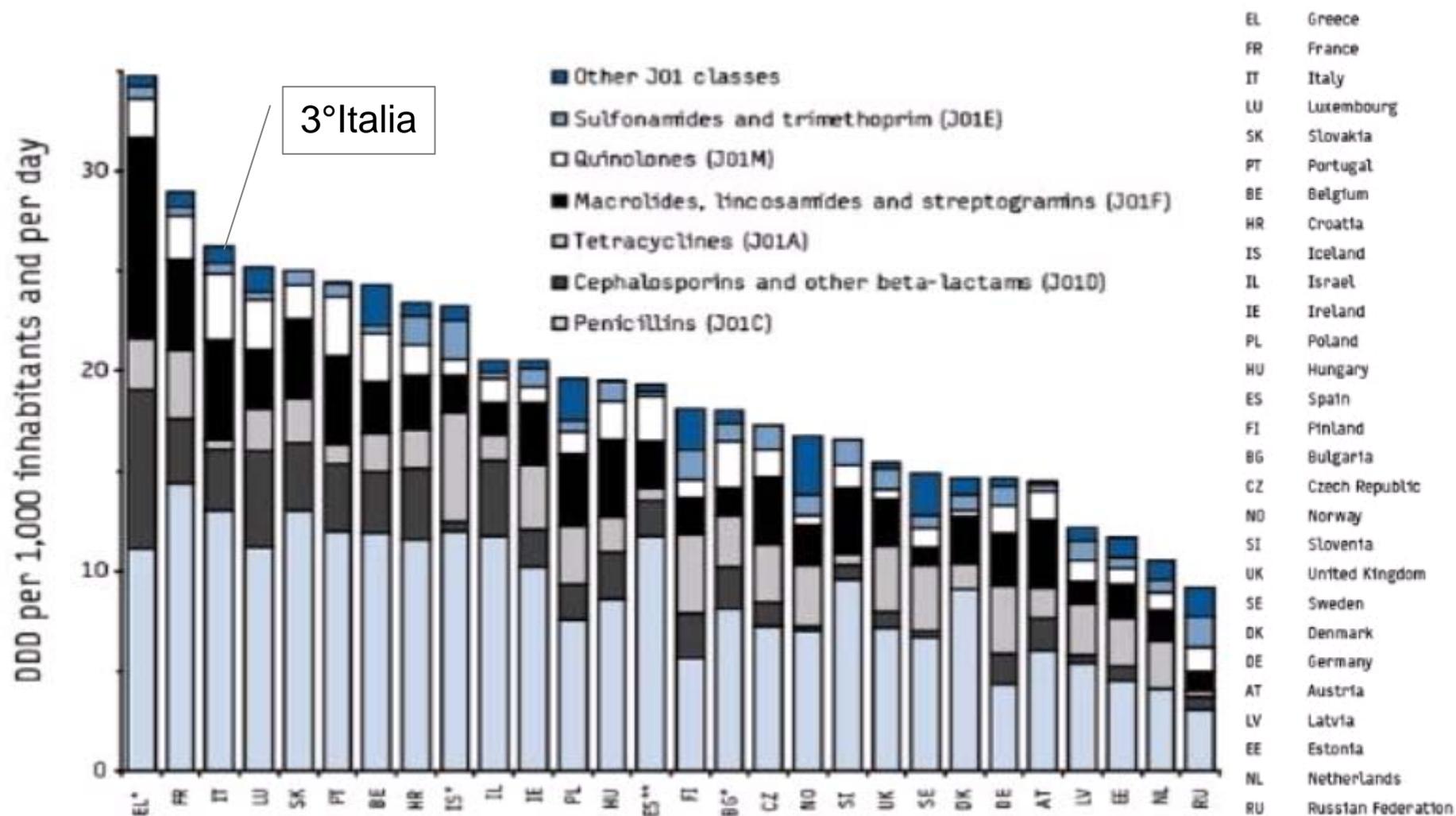
* Includes sulphonamides, penicillinase-resistant penicillins, amphenicols, aminoglycosides, and glycopeptides.

Variabilità nel consumo di antibiotici sul territorio nei vari paesi europei nel 2002



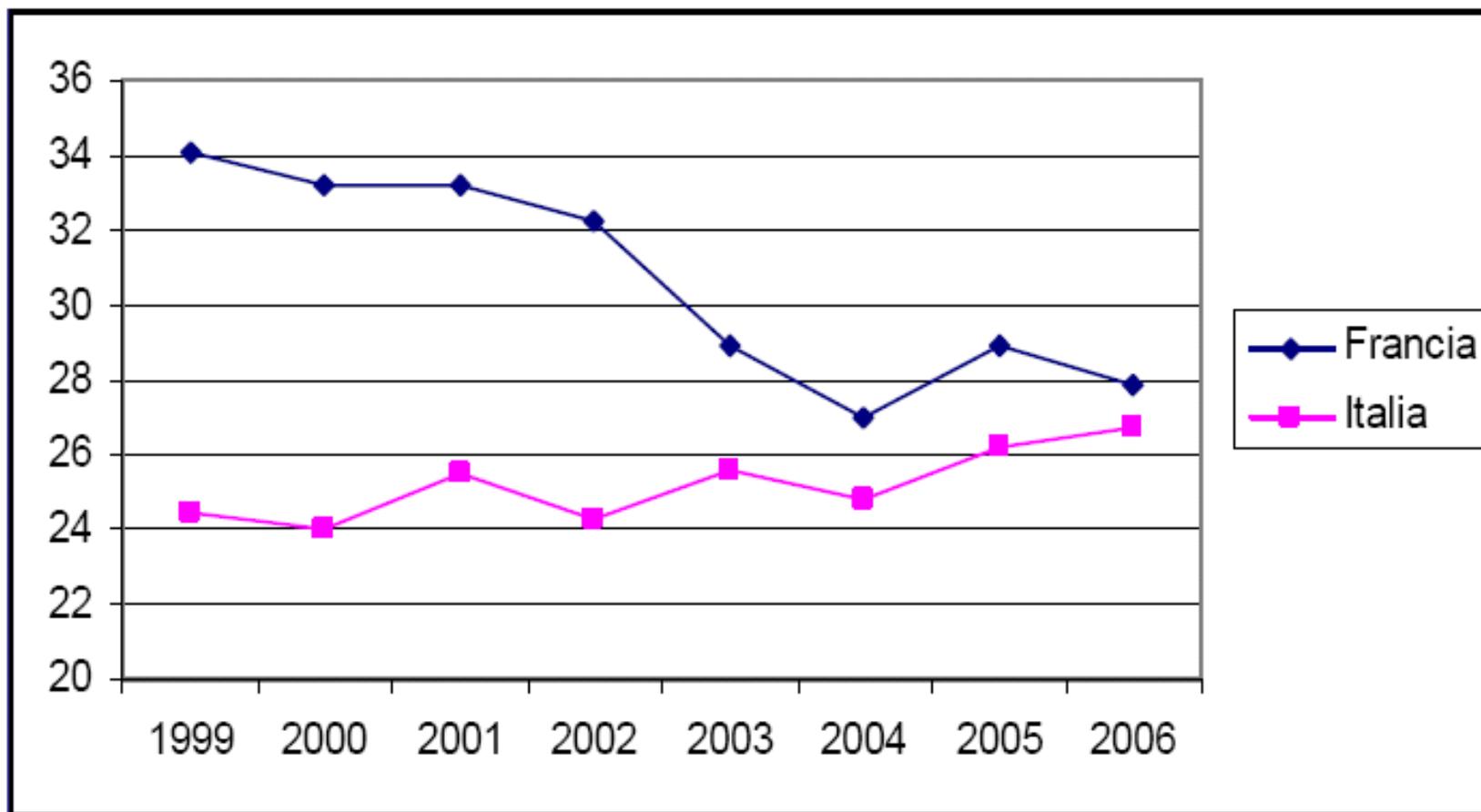
Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. for the **ESAC** Project Group the Lancet. Vol 365 February 12, 2005

Variabilità nel consumo di antibiotici sul territorio nei vari paesi europei nel 2005



European surveillance of antimicrobial consumption (ESAC) Outpatient antibiotic use in Europe 1998-2005 Eurosurveillance volume 12, issue 41, 11 october 2007

Confronti nel trend di consumo tra Francia e Italia nel periodo 1999-2006



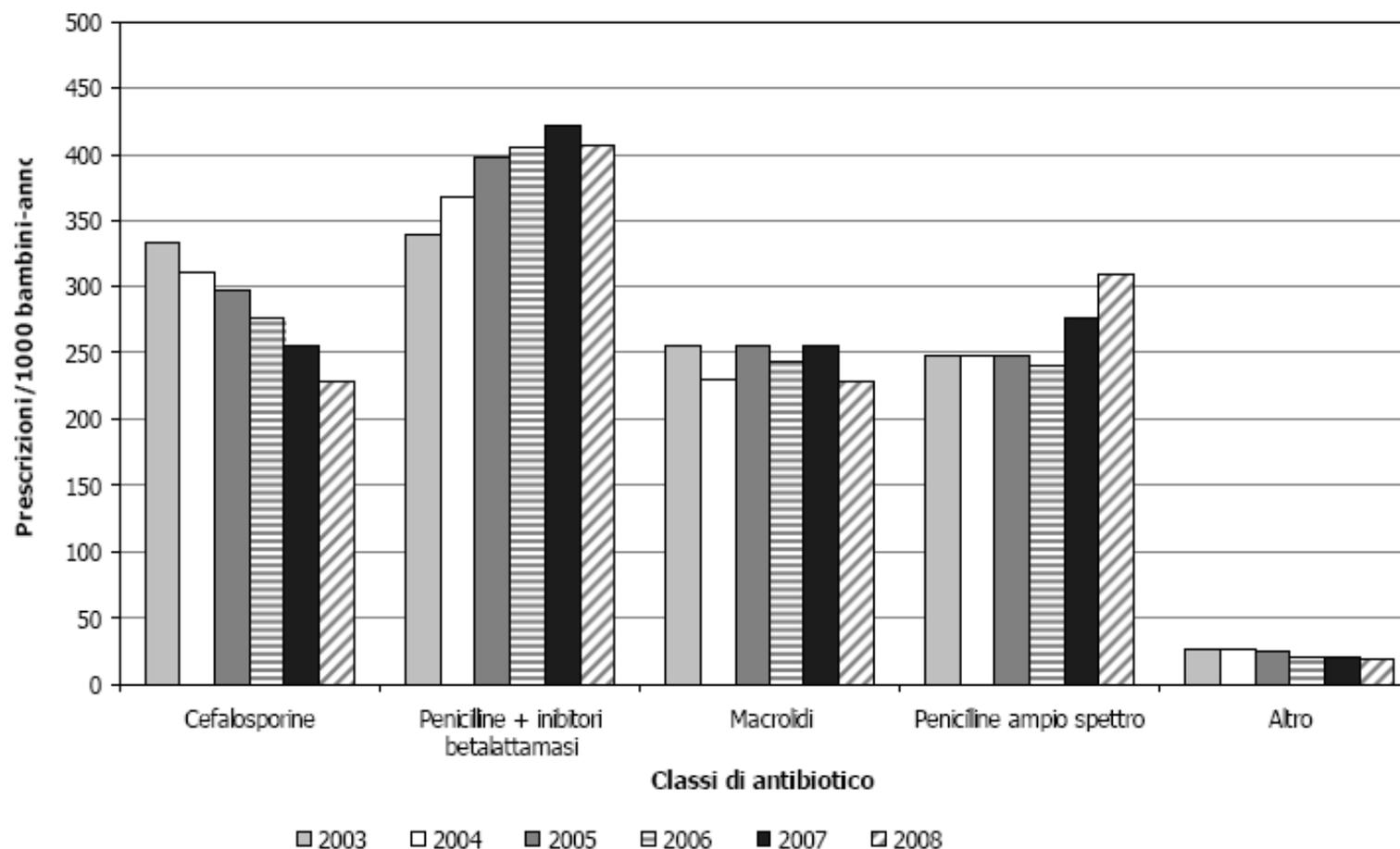
Fonte: ESAC aggiornato anno 2006

**Da: L'impiego degli antibiotici in Italia e in Europa
Consumi e modalità Roma, 11 Novembre 2008
Relazione Prof. Guido Rasi**



Regione ER: buoni andamenti post diffusione LG

Figura 10. Prescrizioni per 1.000 bambini/anno per classe di antibiotico suddivise per anno, 2003-2008 (Emilia-Romagna, popolazione 0-14 anni) (vedi anche *Appendice 2*)



Antibiotici

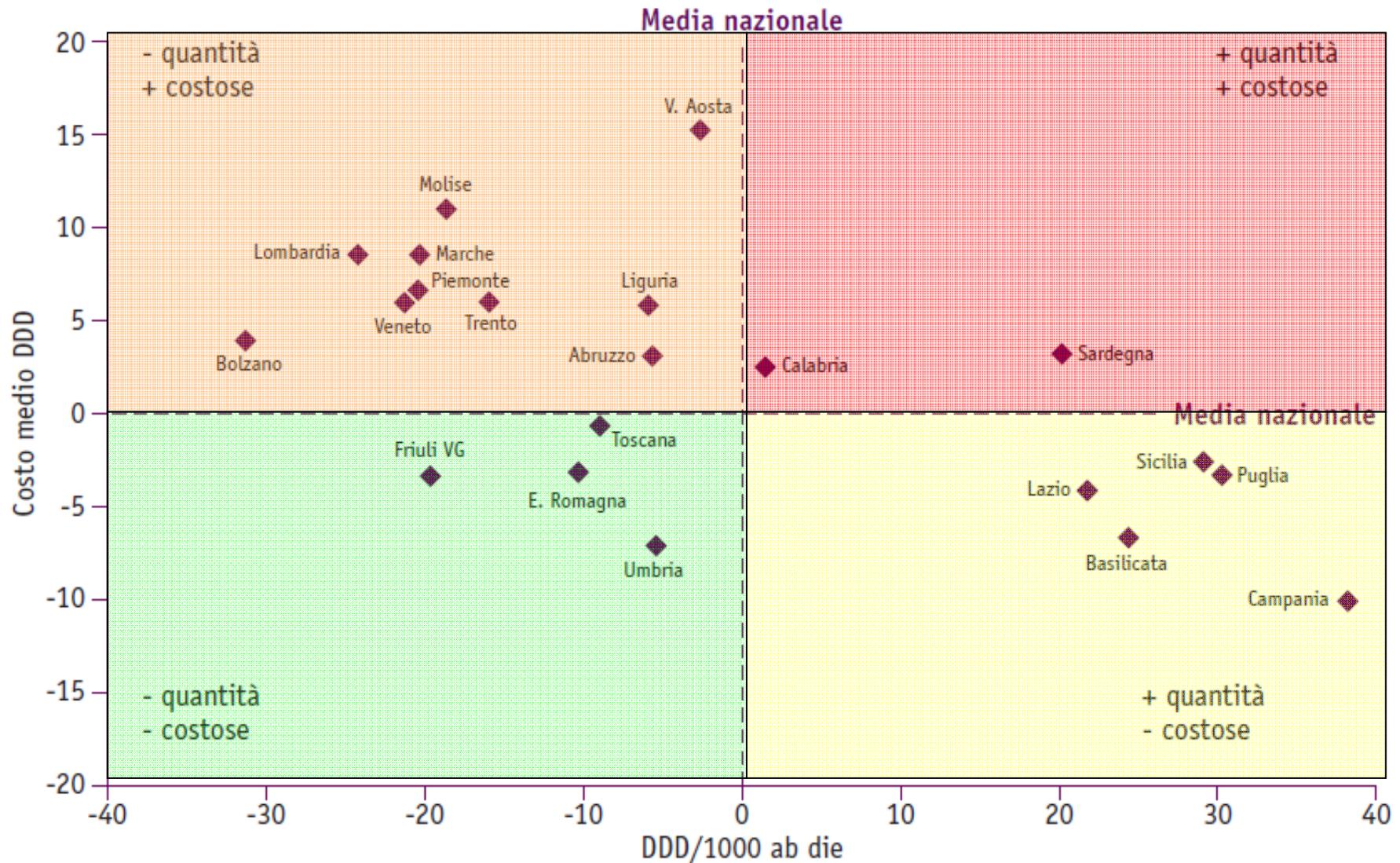
- Un problema internazionale (positivo il benchmarking con la Francia)
- I dati dopo un netto peggioramento (2000 – 2007) mostrano come a seguito di interventi educativi (LG e gruppi) e campagne informative ci sono segnali di miglioramento (dal 2008)
- Va mantenuto un livello di intervento multi-faceted integrato tra i diversi livelli: regolatorio AIFA (campagne informative), informativo e di coinvolgimento attivo dei diversi attori

Contenuti della presentazione

- Introduzione alla variabilità e al Rapporto Osmed 2009
- Alcuni esempi e possibili approcci:
 - Cardiovascolare
 - Antibiotici
 - Respiratorio
 - Glitazoni
- Conclusioni

Figura C.10c

Antiasmatici, variabilità regionale dei consumi farmaceutici territoriali 2009 di classe A-SSN per quantità e costo medio di giornata di terapia (scostamenti %)



Anche la prescrizione dei farmaci antiasmatici (e anti-BPCO!) risente della regionalità

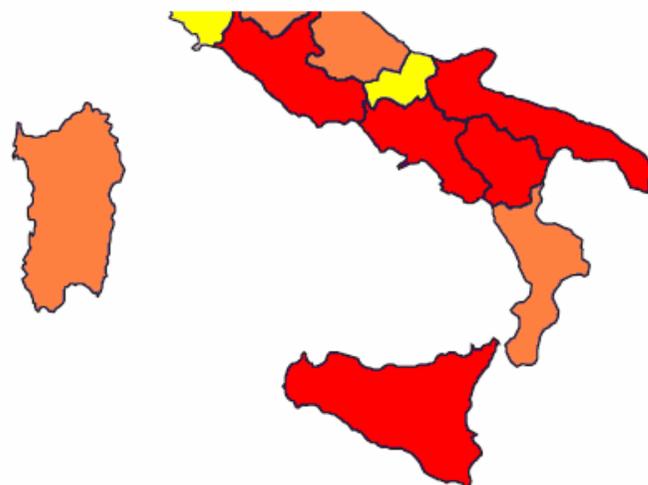
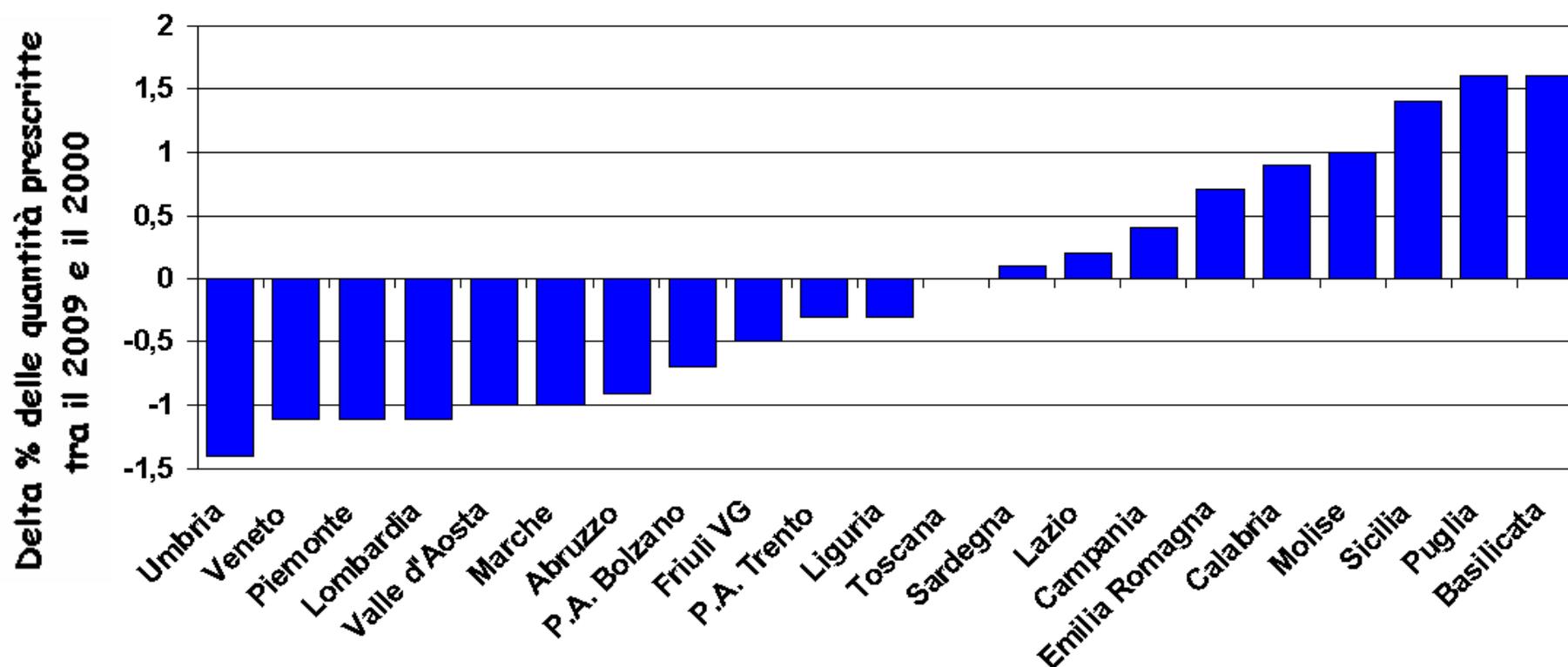


Figura C.10b

*Antiasmatici, distribuzione in quartili del consumo territoriale 2009
di classe A-SSN (DDD/1000 ab die pesate)*

Confronto 2000-2009 delle quantità prescritte di antiasmatici (Delta % delle DDD territoriali pesate per i farmaci di classe A-SSN): variabilità regionale.



L'interpretazione delle variabilità non è sempre ovvia: nel caso degli antiasmatici una riduzione delle quantità corrisponde in realtà ad un aumento dei consumi. Infatti le DDD calcolate sulle Associazioni LABA-Steroidi contano **uno** per il farmacista, ma valgono **due** per i pazienti!

L'aumento delle quantità sottolinea un maggior uso di principi attivi non associati.

Respiratorio

- I dati sulla variabilità del respiratorio sono poco leggibili e poco utili
- Le associazioni di steroide e beta2 rendono la lettura in DDD difficile in quanto la DDD attribuita corrisponde alla unità posologica
- Vanno letti per classi età (distinguendo asma da BPCO), per stadi di gravità e per tipologia di trattamenti effettuati in cronico
- I dati più recenti suggeriscono una rivalutazione del ruolo di steroidi questi farmaci nella BPCO anche rispetto alle più recenti linee-guida
- Audit locali e confronti tra specialisti e MMG rappresentano gli interventi potenzialmente più utili

Contenuti della presentazione

- Introduzione alla variabilità e al Rapporto Osmed 2009
- Alcuni esempi e possibili approcci:
 - Cardiovascolare
 - Antibiotici
 - Respiratorio
 - Glitazoni
- Conclusioni

Antidiabetici

Tavola C.2a

Antidiabetici, consumo (DDD/1000 ab die) per categoria terapeutica e per sostanza:
confronto 2001-2009

Sottogruppi e sostanze	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	Δ % 09-00*
Insuline ed analoghi	9,2	9,1	9,5	9,4	9,6	10,1	10,1	10,3	10,4	0,9
Altri ipoglicemizzanti orali	22,6	22,6	23,3	23,5	23,2	23,2	22,1	21,0	19,9	-0,8
Metformina	2,5	3,7	5,3	6,8	8,3	10,1	11,5	13,2	14,8	23,5
Glitazoni da soli e in associazione	-	-	-	0,0	0,1	0,4	0,6	1,1	1,3	70,9
Repaglinide	0,1	0,6	0,9	1,3	1,6	2,0	2,5	2,9	3,3	15,4
Antidiabetici	34,3	36,0	38,9	40,9	42,9	45,8	46,7	48,4	49,7	4,2
insulina aspart	0,2	0,3	0,5	0,7	1,0	1,4	2,0	2,7	3,1	57,0
insulina lispro	0,7	1,0	1,1	1,2	1,3	1,8	2,4	2,8	3,0	16,7
metformina	2,5	3,7	5,3	6,8	8,3	10,1	11,5	13,2	14,8	23,5
repaglinide	0,1	0,6	0,9	1,3	1,6	2,0	2,5	2,9	3,3	23,7
insulina glargine	-	-	0,0	0,0	0,2	0,5	0,4	0,6	0,8	29,8
glibenclamide+ metformina	11,2	11,2	11,4	11,6	11,8	11,8	10,9	9,9	8,9	-1,6
insulina umana	1,7	1,6	1,7	2,8	4,3	3,9	3,1	2,3	1,8	-0,1
gliclazide	4,3	4,0	3,7	3,5	3,2	3,1	2,9	2,7	2,5	-5,1
pioglitazone+ metformina	-	-	-	-	-	-	0,1	0,3	0,5	17,6
insulina glulisina	-	-	-	-	-	0,1	0,2	0,4	0,6	38,3

* Indice medio di variazione annua (CAGR)

Glitazoni: benefici e rischi

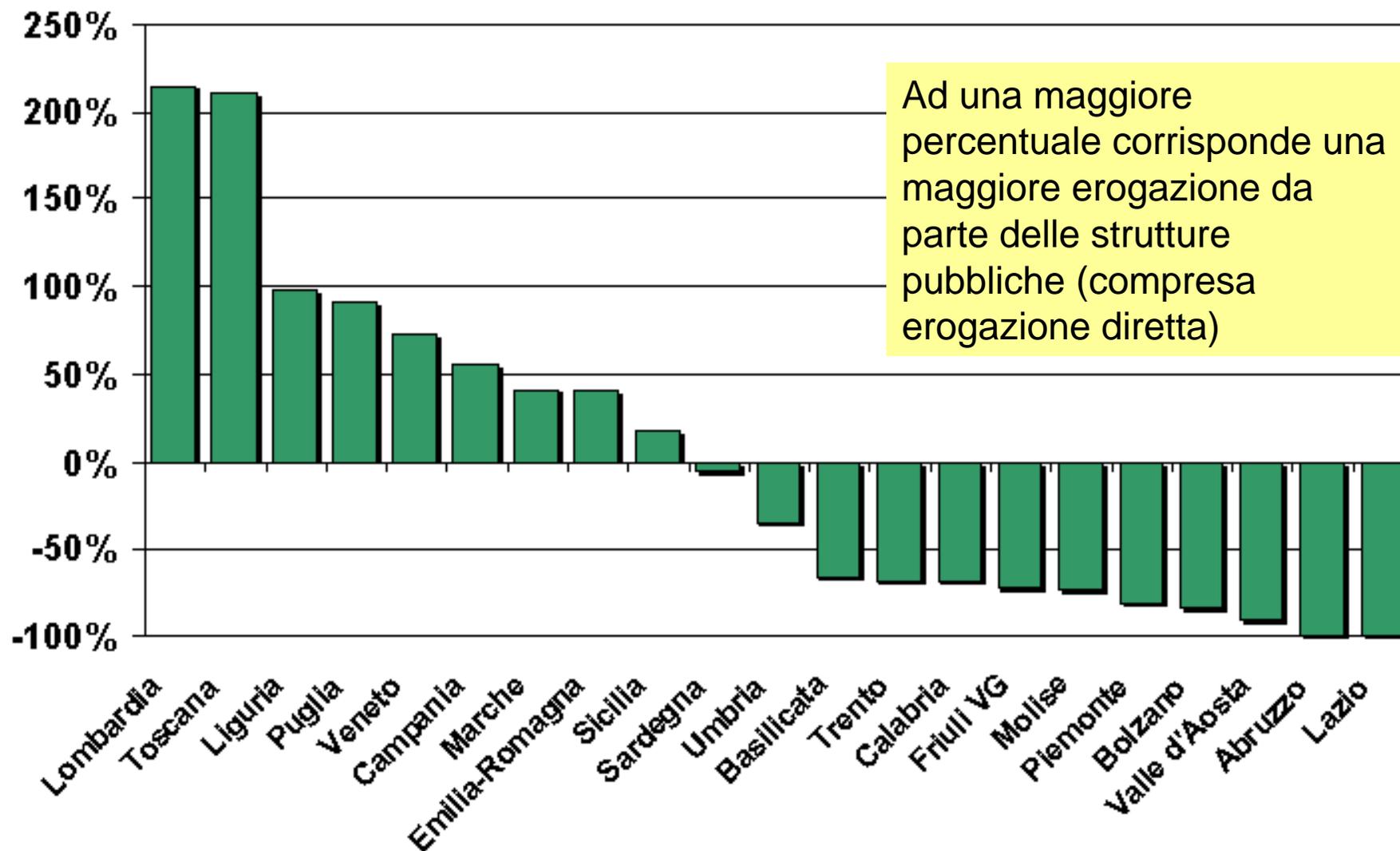
Benefici

- Controllo glicemico
- Durability / compliance
- Complicanze micro???

Rischi/danni/(harms)

- Aumento di peso
- Aumento LDL (**rosi**)
- Scompenso cardiaco (> **per rosiglitazone**)
- Fratture
- Incerto aumento eventi ischemici (infarto miocardico) (**rosi**)

Consumi di **glitazoni soli o associati** nelle strutture pubbliche – OsMed 2009 variabilità regionale rispetto alla media nazionale



Una storia (anche)
di intimidazioni e di
dubbi sulla integrità
dei dati

Un rapporto del
Senato americano
2010

111TH CONGRESS }
2d Session }

COMMITTEE PRINT

{ S. PR.
111-41 }

STAFF REPORT ON GLAXOSMITHKLINE
AND THE DIABETES DRUG AVANDIA

PREPARED BY THE STAFF OF THE
COMMITTEE ON FINANCE
UNITED STATES SENATE

MAX BAUCUS, *Chairman*
CHUCK GRASSLEY, *Ranking Member*



JANUARY 2010

Printed for the use of the Committee on Finance

U.S. GOVERNMENT PRINTING OFFICE

54-555

WASHINGTON : 2010

Glitazoni ... in vista del 14 luglio (FDA)

che cosa decideranno le autorità regolatorie?

- One option is to recommend removal of rosiglitazone from the US market and the termination of the TIDE trial. Under this scenario, GSK loses, but clinicians and patients still have pioglitazone as an option, and public safety is prioritized over the desire for certainty about the safety of rosiglitazone relative to pioglitazone.
- A second option is to do nothing for now other than await the results of the TIDE trial. If the FDA elects this course of action, regulators around the world are likely to follow their lead, and millions of patients will continue to receive rosiglitazone (assuming GSK continues to market this drug). Under this scenario, the desire for certainty trumps safety, patients may lose, and an ethically questionable trial will continue to seek participants who, it seems, may not fully appreciate the potential risks of participation.

JAMA 28 June 2010

Glitazoni ... 2010

- E' imbarazzante che per una classe di farmaci alla scadenza di brevetto di discuta di ritiro dal commercio e di rapporto beneficio-rischio
- I dati su rosigitazione sono sfavorevoli sull'aumento di eventi cardiovascolari, in particolare rispetto al pioglitazione
- Nonostante la pubblicazione di studi e rapporti su rosigitazione (US Senate Report, imbarazzante rispetto alla integrità della ricerca, alle gravi intimidazioni del marketing e alle distorsioni introdotte per interessi commerciali) il consumo di questi farmaci è in aumento
- Il loro uso rimane basso in Italia, rispetto ad altri Paesi
- Una posizione più netta e forte delle agenzie regolatorie è auspicabile

Contenuti della presentazione

- Introduzione alla variabilità e al Rapporto Osmed 2009
- Alcuni esempi e possibili approcci:
 - Cardiovascolare
 - Antibiotici
 - Respiratorio
 - Glitazoni
- **Conclusioni**

Variabilità regionale: conclusioni

- La variabilità nell'uso dei farmaci è ampia e in alcuni casi allarmante e rappresenta un punto di partenza per interventi di miglioramento
- Gli approcci (poliennali) dovrebbero essere differenziati a seconda dei potenziali determinanti e dei diversi contesti
- La pressione commerciale è in alcuni casi un determinante importante (farmaci cardiovascolari) e necessita di interventi mirati a favorire la adozione di usi più appropriati: informazione indipendente, raccomandazioni evidence-based, audit & feed-back, farmacisti facilitatori
- Tradizioni terapeutiche, contesto locale e atteggiamenti valori e preferenze dei pazienti sono prevalenti in altre aree (antibiotici) e richiedono interventi differenziati su più fronti (come in parte avviato proprio di recente in Italia): campagne informative e di sensibilizzazione, osservatori resistenze, gruppi omogenei per patologie

L'OSMED compie oggi 10 anni

**Finché c'è l'osmed ...
c'è speranza**