



UNIVERSITAT^{DE}
BARCELONA

El problema de la no iniciación del tratamiento farmacológico: evaluación con métodos cuantitativos

Ignacio Aznar Lou



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement 3.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento 3.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution 3.0. Spain License.**



UNIVERSITAT DE BARCELONA

FACULTAT DE FARMÀCIA I CIÈNCIES DE L'ALIMENTACIÓ

IGNACIO AZNAR LOU

EL PROBLEMA DE LA NO INICIACIÓN DEL TRATAMIENTO
FARMACOLÓGICO: EVALUACIÓN CON MÉTODOS
CUANTITATIVOS

IGNACIO AZNAR LOU, 2017

UNIVERSITAT DE BARCELONA

FACULTAT DE FARMÀCIA I CIÈNCIES DE L'ALIMENTACIÓ

PROGRAMA DE DOCTORADO:

INVESTIGACIÓN, DESARROLLO Y CONTROL DE MEDICAMENTOS

EL PROBLEMA DE LA NO INICIACIÓN DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO:
EVALUACIÓN CON MÉTODOS CUANTITATIVOS

Memòria presentada per Ignacio Aznar Lou per optar al títol de doctor per la
universitat de Barcelona

Directores:

Maria Rubio Valera

Antoni Serrano Blanco

Doctorando:

Ignacio Aznar Lou

Tutora

Marian March Pujol

IGNACIO AZNAR LOU, 2017

A mis padres, Antonio y Alicia,
por tanto, por todo.

Sin ellos esto hubiera sido, simplemente,
imposible.

Fuentes de financiación en la tesis doctoral

Esta tesis se desarrolla en el marco de un proyecto financiado por el Instituto Carlos III (*El problema de la no iniciación del tratamiento farmacológico: evaluación con métodos mixtos*; PI14/00052) apoyado por investigadores del *Institut Català de la Salut* (ICS), la *Universidad de Zaragoza*, el *Instituto de Investigación Biomédica de Málaga* (IBIMA), y la *Red de Investigación en Actividades de Prevención y Promoción de la salud* (redIAPP).

Ignacio Aznar Lou recibió una beca de movilidad de la *Sociedad Económica Barcelonesa de Amigos del País* (SEBAP) para desarrollar una estancia de investigación en la University of Southern Denmark (Odense).

Agradecimientos

Quizás, esta sea la parte más complicada de toda la tesis doctoral. Hay tanta gente me ha ayudado en este bonito camino que me resulta complicado agradecerles a todos ellos su labor. Pese a ello, intentaré resumir en las siguientes líneas mis agradecimientos que, seguro, no alcanzarán la magnitud merecida.

Me gustaría empezar dando las gracias a mis directores Maria Rubio y Toni Serrano por su confianza, en estos tiempos y en estos lugares, en los cuales la investigación es tan incierta. Quiero agradecerles la confianza más allá de esta tesis doctoral. A Maria, por su guía, su apoyo, su disposición y su cercanía. Sería imposible resumir todo lo que he aprendido de ella y el modo tan satisfactorio de hacerlo. Difícilmente habría encontrado una mejor maestra; para mí es un referente personal y profesional. A Toni, por su comprensión, consideración y confianza, agradezco profundamente su apoyo y su labor. Sinceramente, me considero un afortunado por haberles conocido y trabajar con ellos.

A Marian March por sus labores de tutorización en la Universidad de Barcelona.

A los compañeros del despacho y de la unidad de investigación, a Joan, Elvira, María, Stefanos, Regina, Anna y a todos los demás, el buen ambiente en el trabajo (el fútbolín y los cafés) ha sido un pilar fundamental en el desarrollo de esta tesis. A las compañeras del grupo Montse y Gabriela, soy consciente del tremendo esfuerzo realizado en estos últimos meses, muchas gracias. A ellas y a los coautores de los artículos incluidos en esta tesis, Ana, Maite, Ramón, Marta, Patricia, Albert, Anton vuestras aportaciones no han hecho sino mejorar sustancialmente el trabajo previo.

No me quiero olvidar de los profesores de la Universidad San Jorge, ellos me formaron como farmacéutico e inocularon en mí el germen de la investigación. Especial mención merecen Loreto, Ana y Nuria, ellas confiaron en mí y me escucharon en momentos muy incipientes.

También he de dar las gracias a la pequeña colonia de farmacéuticos de Zaragoza en Barcelona, Irene, Lorena, Patricia, Tania y Mainar. Somos los que estamos y estamos los que somos y de una forma o de otra, somos una pequeña “familia” lejos de casa. También a mis amigos, los Zaragoza, los de siempre, y a mis amigas María e Isabel, que de una forma o de otra han estado siempre allí... o aquí. Sabéis que mi casa siempre será la vuestra y que siempre habrá un colchón dispuesto a ser hinchado.

A mi tíos, por cederme sus espacios de trabajo y facilitarme todo lo necesario en los momentos de *sprint* en Zaragoza, a mi tía, por su ayuda y consejos sobre la edición de la tesis y a mi abuela, por sus preocupaciones sobre si tenía mucho que estudiar para los exámenes.

Lo último y lo más importante; a mis padres y mi hermana, por su apoyo incondicional, sus enseñanzas y su forma de ser. Pese a la distancia, siempre han estado allí y siempre los tengo presentes. Sería imposible recoger con palabras mis sentimientos de gratitud hacia ellos. Si esta tesis significa algo, es gracias a ellos.

A todos, muchas gracias.

Índice de contenidos

Resumen	5
Capítulo 1 Introducción y objetivos	9
0. Prefacio	10
1. La adherencia farmacológica	11
1.1. Definición	11
1.2. Tipos de adherencia farmacológica.....	11
1.3. Factores asociados a la adherencia farmacológica	14
1.4. Consecuencias de la falta de adherencia farmacológica.....	15
2. No iniciación del tratamiento farmacológico.....	17
2.1. La aparición del concepto de no iniciación del tratamiento farmacológico.....	17
2.2. Definición de no iniciación	17
2.3. Parámetros de la no iniciación	18
2.4. Prevalencia y factores asociados a la no iniciación	20
2.5. Consecuencias de la no iniciación	23
3. El sistema de salud en España	24
3.1. La estructura del sistema de salud español	24
3.2. El sistema sanitario en Cataluña	26
3.3. Políticas de medicamentos	29
3.4. Políticas de medicamentos y adherencia farmacológica	35
4. Farmacoepidemiología	40
4.1. Health Big Data.....	40
4.2. Historia reciente del Big Data.....	41
4.3. Big data en España y Cataluña	41
4.4. Big Data y adherencia farmacológica	42
5. Cuestiones de investigación y objetivos	44
6. Referencias	45
Capítulo 2 Métodos y resultados	55
Artículo 1: Initial medication non-adherence: prevalence and predictive factors in a cohort of 1.6 million primary care patients	57
Artículo 2: Initial medication non-adherence in primary care: impact on use of healthcare services and productivity losses	73
Artículo 3: The pharmaceutical copayment roller-coaster: how does it affect initial medication adherence in distinct income-profile population?	99

Capítulo 3 Discusión	123
1. Prevalencia de no iniciación del tratamiento farmacológico en Atención Primaria en Cataluña	124
1.1. ¿Cómo varía la tasa de no iniciación en función de los parámetros que la definen?	124
1.2. No iniciación en función del tipo de tratamiento	126
2. Factores asociados a la no iniciación del tratamiento farmacológico en Atención Primaria	129
2.1. La edad	129
2.2. La nacionalidad.....	129
2.3. La comorbilidad.....	130
2.4. El médico prescriptor y/o el tipo de centro de atención	130
3. Los costes asociados al comportamiento no iniciador	131
3.1. Todos los tratamientos farmacológicos	131
3.2. Grupos farmacológicos.....	132
3.3. El coste de la baja laboral.....	133
4. Impacto de las políticas de copago de medicamentos en la no iniciación del según el perfil de ingresos económicos de los pacientes	135
4.1. Efecto de anticipación	135
4.2. Efecto puntual y en la tendencia de no iniciación del establecimiento de las políticas de copago farmacéutico	136
4.3. Comparación del efecto del copago fijo y co-seguro	137
5. Limitaciones y fortalezas.....	139
6. Investigación futura	141
6.1. Causas de la no iniciación.....	141
6.2. Diseño y evaluación de estrategias	141
6.3. Valorar el impacto de las medidas de copago en situaciones similares	141
6.4. Efecto mediático sobre las decisiones de los pacientes acerca de su medicación	142
7. Referencias	143
Capítulo 4 Conclusiones	145
Anexo I Publicaciones en revistas científicas no incluidas en esta tesis doctoral	147
Anexo II Publicaciones en prensa	151

Índice de tablas y figuras

Figura 1.1 Adaptación del modelo de toma de decisiones respecto a la medicación de Pound	12
Figura 1.2 Clasificación de la falta de adherencia farmacológica basado en el patrón de toma de la medicación	13
Tabla 2.1 Perspectivas del proceso de iniciación del tratamiento farmacológico: fuentes, fortalezas y limitaciones	20
Tabla 2.2 Características de los estudios no incluidos por Zeber y cols [25]	21
Figura 3.1 Comunidades Autónomas en España.....	24
Tabla 3.1 Distribución de competencias en el Sistema Nacional de Salud	25
Figura 3.2 Mapa socioeconómico de los ABS en Cataluña en 2016.....	27
Tabla 3.2 Fármacos más prescritos en centros de Atención Primaria del ICS y fármacos más costosos para el ICS en 2014.	28
Figura 3.3 Evolución del gasto farmacéutico (dólares per cápita y % PIB) en España (1980-2014).....	30
Tabla 3.3 Variación del gasto farmacéutico per cápita y el PIB per cápita en España entre 1980, 2008 y 2014.	30
Figura 2.4 Gasto farmacéutico estratificado por gasto hospitalario, medicamentos en oficina de farmacia (con / sin prescripción), 2015	31
Figura 3.3 Escenarios de copago farmacéutico en Cataluña.....	34
Figura 4.1. Centros de Atención Primaria que proveen información a SIDIAP	42
Table A2.1. Patients Initial Medication Adherence status in Catalonia, Spain (2012).....	79
Table A2.2. Patient, general practitioner and primary healthcare centre characteristics for all medications and by medication groups.....	82
Table A2.3. Use of services and productivity losses for all medications and medication groups for 2 years after new prescription	84
Table A2.4. Difference in use of services and days on sick leave (2012-2014) for each medication group for partially adherent and non-adherent patients in comparison with initially adherent patients based on adjusted multilevel regression analysis.....	85
Figure A2.1. Mean costs per-patient (in €, 2012-2014) based on multilevel adjusted analysis for every medication group for initially adherent, partially adherent and initially non-adherent patients in Catalonia (Spain) in 2012.....	86
Table A2.5. Difference in costs (in €, 2012-2014) for each medication group for partially adherent and non-adherent patients in comparison with initially adherent patients based on adjusted multilevel regression analysis.....	87
Table A2.S1. Health service and productivity loss unitary costs.....	94
Table A2.S2. Patient characteristics for all medication in each patient initial adherence profile.....	95

Table A2.S3. Difference in use of services and days on sick leave (2012-2014) for each medication group for partially adherent and non-adherent patients in comparison to initially adherent patients based on unadjusted multilevel regression analysis.....	96
Table A3.1. Events and periods under study.....	105
Figure A3.1. Pharmaceutical policies and periods in Catalonia (Spain) between 2011 and 2013.	105
Table A3.2. Prescription, patient, general practitioner and primary care center characteristics	108
Figure A3.2. IMNA week-prevalence of total new prescriptions during the period of study stratified by co-insurance rate.	111
Table A3.3. Odds Ratio of IMNA trend in each period in segmented logistic regression model and difference related to the initial period trend for all medication.	112
Figure A3.3. IMNA week-prevalence of specific medication groups during the period of study stratified by co-insurance rate for populations affected by at least three of the events under study.	113
Table A3.4. Odds Ratio of IMNA trend in each period in segmented logistic regression model and difference related to the initial period trend for specific pharmacologic groups.....	115

Resumen

Introducción

La no iniciación es un comportamiento que se caracteriza por no empezar aquellos tratamientos farmacológicos prescritos por primera vez. Este comportamiento puede estar influenciado por distintos factores y parámetros contextuales y sus consecuencias se pueden enmarcar dentro del ámbito sanitario y económico. Este fenómeno ha sido escasamente estudiado a nivel mundial, de hecho, en España no se ha evaluado. Los sistemas de información presentes en Cataluña permiten una evaluación global de este comportamiento.

Objetivos

1. Describir la prevalencia de no iniciación del tratamiento farmacológico en el sistema público de Atención Primaria (AP) en Cataluña.
2. Estimar los factores de paciente, médico y centro de AP que se asocian a la no iniciación.
3. Estimar el impacto de la no iniciación en los costes para el sistema público.
4. Estimar el impacto de las políticas de copago en la no iniciación para niveles de aportación económica de los pacientes en distintos perfiles farmacológicos y.

Métodos

Estudio basado en registros sanitarios del Instituto Catalán de Salud. La variable de no iniciación fue creada con datos de prescripción y facturación y se definió como la no dispensación de un fármaco el mes siguiente al de prescripción. Se incluyeron las nuevas prescripciones (sin prescripción de un fármaco del mismo grupo los 3 meses previos) realizadas en AP de los 13 grupos farmacológicos más prescritos y/o costosos. Los datos faltantes fueron imputados mediante imputación simple multivariante.

Objetivos 1 y 2: se utilizaron datos de los pacientes que recibieron una nueva prescripción entre julio del 2013 y junio del 2014. Se calcularon las prevalencias de no iniciación para cada grupo farmacoterapéutico y se identificaron los factores predictores de la no iniciación mediante regresión logística multivariante multinivel.

Objetivo 3: se siguió una cohorte retrospectiva (3 años) de pacientes con nuevas prescripciones en 2012. Los usos de servicios sanitarios y las bajas laborales de los iniciadores y no iniciadores se compararon mediante regresión lineal multinivel ajustada.

Objetivo 4: experimento natural de la prevalencia semanal de no iniciación (enero 2011–junio 2014). Este periodo incluye cinco escenarios distintos relacionados con el copago farmacéutico. Mediante regresión logística segmentada ajustada se calculó la variación de nivel y tendencia de no iniciación en cada periodo.

Resultados

La prevalencia anual de no iniciación fue de 17.6%. Los grupos farmacológicos con prevalencias más altas y bajas fueron las anilidas (22.6%) y los IECAs (7.4%), respectivamente.

Los factores de riesgo de no iniciación fueron ser joven, la nacionalidad americana, tener una patología mental o que curse con dolor, que el médico prescriptor sea sustituto o residente y que la prescripción haya sido emitida en un centro docente.

Los pacientes iniciadores hicieron un mayor uso de fármacos y de la mayoría de servicios sanitarios que los pacientes no iniciadores o parcialmente iniciadores. Sin embargo, los pacientes iniciadores estuvieron menos días de baja, lo que produjo un retorno económico neto. La no iniciación produjo una mayor carga económica para el sistema a corto-medio plazo.

La publicación de noticias sobre el copago provocó una disminución de la no iniciación en todos los grupos poblacionales. La entrada en vigor del copago fijo aumentó la no iniciación en todos los grupos poblacionales. La adhesión del co-seguro pudo aumentar ligeramente la no iniciación, con respecto al período antes del cambio de políticas aunque se observa un efecto protector en los pacientes excluidos de pago. El grupo más afectado fueron los pensionistas con rentas medias y bajas.

Conclusiones

Esta tesis ha demostrado que la no iniciación es un comportamiento prevalente y que presenta un mayor riesgo en determinadas poblaciones. La no iniciación aumenta las bajas, produciendo costes para el sistema público. Además, podría estar impactando negativamente en la salud por lo que deberían desarrollarse estrategias para minimizarla. Las políticas de copago farmacéutico han impactado en la no iniciación, especialmente en grupos vulnerables (rentas bajas o muy bajas) por lo que se recomienda una revisión de los tramos de copago.

Consecuencias

Los resultados de esta tesis permitirán afrontar con mayores garantías el diseño de una estrategia que permita minimizar el problema estudiado.

Objectives

1. To estimate the prevalence of Initial Medication Non-Adherence (IMNA).
2. To determine IMNA risk factors related to patient, general practitioner and primary care (PC) center.
3. To estimate the impact of IMNA on costs.
4. To estimate the impact of copayment measures on IMNA.

Methods

The study is retrospective registries-based on the public PC system of Catalonia (Spain). IMNA was defined as not obtaining a newly prescribed medication (no prescription in the previous three months) in the month following the prescription. The 13 most prescribed and/or costly treatments were included. Missing data was imputed with multivariate simple imputation. Multilevel multivariate logistic and lineal regressions were used to assess risk factors and costs. Segmented logistic regression was used to evaluate copayment policies.

Results

IMNA prevalence was 17.6%, ranging from 7.4% (ACEIs) and 22.65% (anilides). Being young or American, having a mental or a pain-related disorder or receiving the prescription by a substitute/resident general practitioner and/or in a resident-training center were risk factors of IMNA.

Although initially adherent patients made a higher use of medicines and some healthcare services than non-adherent and partially adherent patients, they had lower productivity losses, producing a net economic return. IMNA produced higher economic burden to the system in the short-middle term.

The release of news on pharmaceutical copayment caused a decrease in IMNA which was reverted and increased after the establishment of the fixed copayment. The co-insurance copayment also increased IMNA but from this point it began to decrease until the end of the study, having a protective effect in vulnerable populations. The most affected population groups were low and middle-income pensioners.

Conclusions

This thesis shows that IMNA is a prevalent behavior and that there is a high-risk profile of patient. IMNA increases costs and could have a negative impact on health. Interventions should be implemented to reduce IMNA. Copayment policies affect IMNA, especially in vulnerable populations. The coinsurance thresholds should be revised.

Consequences

The results of this thesis will let to deal with guarantees the design of a strategy that let to minimize the IMNA consequences.

Capítulo **1**

Introducción y objetivos

0. Prefacio

La introducción de esta tesis comenzará abordando la adherencia farmacológica desde un punto de vista general. De este modo se describirá la tipología de la adherencia farmacológica, sus factores asociados y las consecuencias de la falta de adherencia.

Una vez establecidas las bases de la adherencia, la introducción se centrará en el comportamiento específico de la no iniciación del tratamiento farmacológico. En relación con este concepto se explicará la historia de la aparición de este término, concretando posteriormente su definición y parámetros. Se expondrá una revisión de la prevalencia, los factores asociados y las consecuencias de este comportamiento.

Posteriormente se explicará cómo se estructura el sistema de salud en España, centrandó el foco en Cataluña y en el marco de la atención Atención Primaria. Se explicarán los tipos de políticas de copago de medicamentos existentes y las experiencias de su uso a nivel mundial. Se detallarán las políticas de copago que se hicieron efectivas en España y Cataluña en los últimos años y se expondrá la evidencia disponible sobre el efecto que tuvieron estas políticas en la adherencia de los tratamientos farmacológicos.

La introducción finalizará haciendo un repaso del uso reciente del Health Big Data en farmacoepidemiología. Se introducirá el término de Health Big Data, su historia reciente, su potencial en investigación y cómo ha sido implantada en España y en Cataluña. Por último, se hará un repaso de la aplicación del Health Big Data para realizar estudios sobre adherencia farmacológica.

1. La adherencia farmacológica

1.1. Definición

La Sociedad Internacional de Investigación en Farmacoeconómica y Resultados (ISPOR, por sus siglas en inglés, International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research) define adherencia farmacológica como “el grado en que un paciente actúa de acuerdo con un régimen de dosificación, referido a dosis y pauta” [1]. La ISPOR considera sinónimos los términos adherencia farmacológica y cumplimiento terapéutico. El concepto de adherencia farmacológica ha sido debatido por diversos autores desde hace mucho tiempo y, hoy en día, sigue existiendo debate en torno a su definición [2]. En este sentido, la definición de la ISPOR no coincide exactamente con la que desarrolló un grupo de expertos del Servicio Nacional de Salud en el Reino Unido (NHS, *National Health Service*). Este organismo sugirió diferencias entre los términos adherencia y cumplimiento, apuntando que la diferencia entre ellos reside en el grado en el que se involucra al paciente en el proceso de decisión en la toma de la medicación, reduciendo a adherencia aquellos comportamientos donde se produce dicha involucración [3]. A lo largo de esta tesis, y debido a la naturaleza del presente trabajo, se utilizará la definición propuesta por la ISPOR.

Independientemente del término utilizado, donde existe un gran consenso es en la importancia de la adherencia farmacológica (o adherencia a la medicación) para alcanzar los objetivos clínicos [3].

1.2. Tipos de adherencia farmacológica

Todo aquello que se desvíe de los parámetros de adherencia puede considerarse como una falta de adherencia. Existen distintos prismas a través de los cuales tipificar la adherencia, de tal modo podrá ser clasificada según los siguientes parámetros.

1.2.1. Voluntad de la adherencia

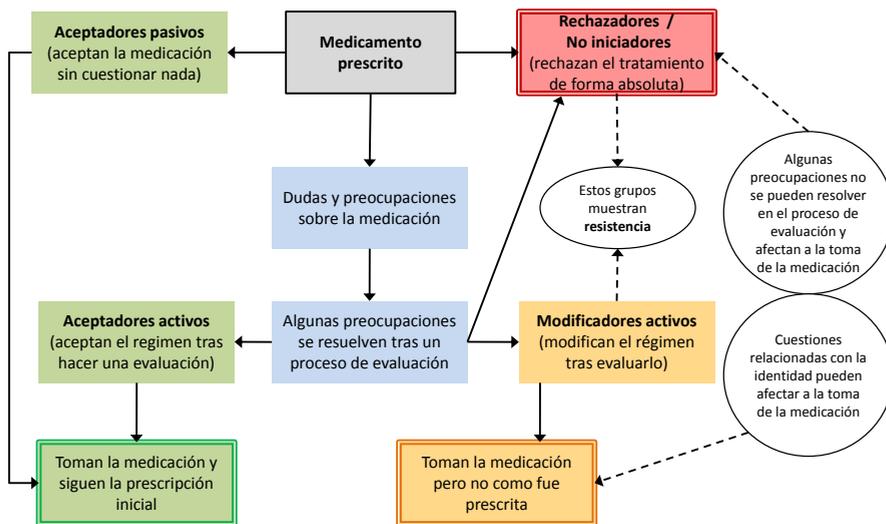
La falta de adherencia puede ser voluntaria o involuntaria. Esta diferenciación es de gran relevancia puesto que no deberíamos asumir que todos los comportamientos que conducen a una toma incorrecta (o no toma) de la medicación son deliberados. Debemos tener en cuenta que pueden existir faltas de adherencia como consecuencias de malentendidos debidos a una explicación insuficiente/inadecuada por parte del profesional sanitario o una comprensión deficiente por parte del paciente.

1.2.2. Proceso de toma de decisión relacionado con la adherencia

La falta de adherencia puede asimismo clasificarse en función del proceso de toma de decisión que acompaña este comportamiento. El modelo de toma de decisiones respecto a la medicación presentado por Pound y cols (*medication-taking behaviour*) [4] enmarca esta clasificación. Este modelo intenta explicar la falta de adherencia voluntaria.

El modelo de toma de decisiones respecto a la medicación muestra las diferentes decisiones que un paciente puede tomar cuando recibe una prescripción. En primera instancia, un paciente puede aceptar la prescripción sin cuestionarse el tratamiento (aceptador pasivo), puede rechazarla de inmediato (rechazador o no iniciador) o puede hacer una valoración sobre la adecuación de tomar el fármaco prescrito. Los resultados de esta valoración pueden acabar en tres resultados: tomar la medicación tal y como había sido prescrita (aceptador activo), tomar la medicación con alguna modificación con respecto a la prescripción (modificador activo) o no tomar la medicación (rechazador o no iniciador). La **Figura 1.1** muestra una adaptación al español del modelo de toma de decisiones de Pound.

Figura 1.1 Adaptación del modelo de toma de decisiones respecto a la medicación de Pound

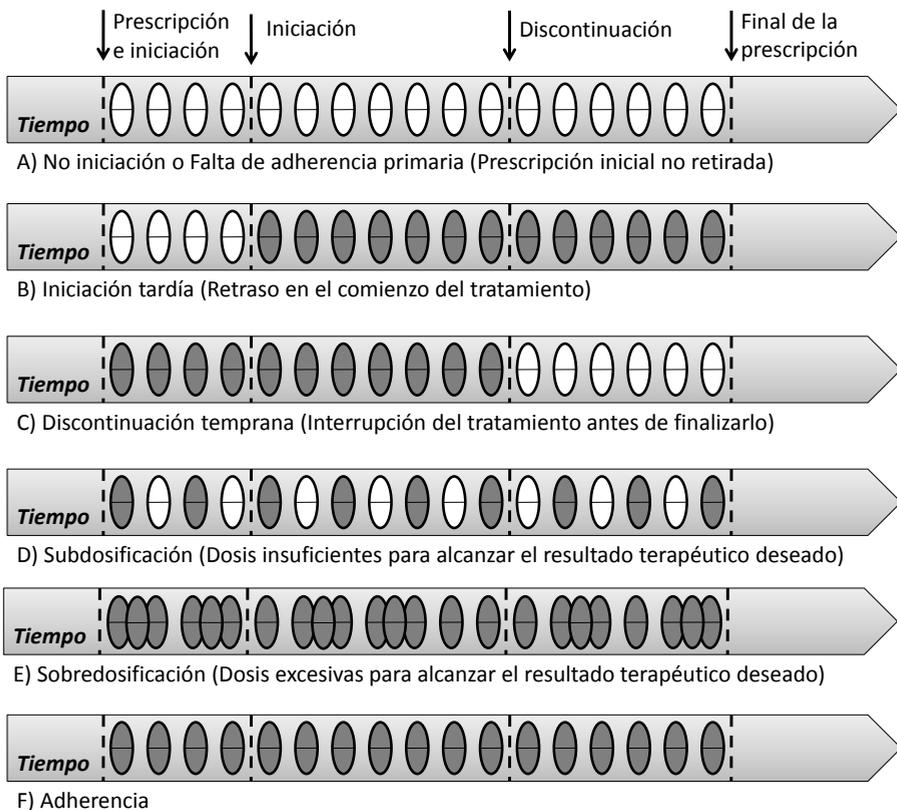


Fuente: Rubio-Valera M. Pharmacist intervention in depressed patients [5]

1.2.3. Momento en el que se produce la falta de adherencia

Desde otro prisma, e independientemente de la voluntariedad del paciente con respecto a su régimen de dosificación, la falta de adherencia se puede considerar en base al momento en que se presenta respecto al inicio del tratamiento, es decir, en base al patrón de toma de la medicación. Desde esta perspectiva aparecen una amplia variedad de patrones o posibilidades de falta de adherencia: no iniciar la medicación, no tomar la dosis correcta (ya sea por infra o sobredosificación), discontinuar el tratamiento o no ser persistente con la medicación [6]. Todos estos comportamientos se explican gráficamente en la **Figura 1.2**.

Figura 1.2 Clasificación de la falta de adherencia farmacológica basado en el patrón de toma de la medicación



Fuente: Rubio-Valera M. Pharmacist intervention in depressed patients [5] (modificado).

1.3. Factores asociados a la adherencia farmacológica

La adherencia es un proceso complejo y multicausal. En su revisión sobre los factores que condicionan la adherencia, *Marks y cols* agrupan estos factores en cinco categorías estructurales: 1) tratamiento, 2) paciente, 3) patología, 4) interpersonal y 5) social y marco organizacional [6]. A continuación se explicarán brevemente.

1.3.1. Factores relacionados con el tratamiento

Marks y cols destacan la gran variedad de factores relacionados con el tratamiento y los agrupan, a su vez, en cuatro grandes grupos. Así encontramos factores previos al tratamiento –cómo el tiempo de espera hasta la visita con el médico–, factores inmediatos al tratamiento –como las recomendaciones del tratamiento, la complejidad del régimen de dosificación o el precio–, factores relacionados con la administración del fármaco –cómo la falta de supervisión o consejo por parte de los profesionales sanitarios o los padres en caso de población pediátrica– y factores asociados con las consecuencias del tratamiento –como efectos adversos a la medicación o efectos sociales peyorativos.

1.3.2. Factores relacionados con el paciente

En esta categoría podrían englobarse todo lo que denominamos factores sociodemográficos tales como el sexo, la edad, los ingresos económicos o el nivel cultural, entre otros. Además, también recogen factores como las creencias sobre la medicación y la enfermedad, es decir, tanto la percepción de efectividad y seguridad de la medicación como la percepción de gravedad de la enfermedad.

1.3.3. Factores relacionados con la patología

Existen dos factores principales relacionados con la patología: la severidad y la visibilidad (o molestia) de los síntomas. Este grupo de factores, junto con los factores relacionados con el paciente, construirán el balance beneficio-riesgo que influirá en la decisión de la toma de la medicación.

1.3.4. Factores interpersonales

Son todos aquellos relacionados con la relación entre el paciente y terceras personas, siendo la relación más importante la médico-paciente [7] y, en segundo término, la relación farmacéutico-paciente. En este punto no sólo se destaca la importancia de la relación en cuanto a la provisión de salud centrada en el paciente o a actitudes autoritarias de los profesionales, sino también factores comunicativos como el contacto visual, la conversación cercana o las habilidades comunicativas. También se incluyen en los factores interpersonales la percepción del paciente de seguridad o control del médico respecto a su trabajo.

1.3.5. Factores sociales y relacionados con el marco organizativo

Esta categoría engloba factores organizativos, de ambiente construido y/o de capital social. En los factores organizativo encontramos cuestiones como la disponibilidad de tratamientos (entendiendo por esto la financiación de los mismos), la posibilidad de realizar visitas de seguimiento de los tratamientos o los tiempos de espera reducidos. Por otro lado, encontramos los factores relacionados con el círculo social (familiares y amigos), como el apoyo social o la opinión del entorno del paciente sobre la medicación.

1.4. Consecuencias de la falta de adherencia farmacológica

En los estudios científicos donde se evalúa la capacidad terapéutica de los tratamientos farmacológicos, la adherencia farmacológica ha sido estudiada de forma secundaria, centrada en fármacos específicos, y fundamentalmente como una variable de ajuste para valorar la efectividad de los tratamientos farmacológicos. Por lo tanto, la literatura científica enfocada a las consecuencias de la falta de adherencia, desde un punto de vista general, es escasa y de reciente publicación. Dos razones principales acompañan este desarrollo científico. La primera es que la mayoría de los estudios que abordan la adherencia de forma primaria utilizan el llamado “*health Big data*” (datos masivos sanitarios) como fuente (o herramienta de gestión) de datos [8]. Esta herramienta, de reciente aparición, podría explicar esta falta de evidencia así como la generalización de diseños retrospectivos en estos estudios. Los estudios con *Big data* utilizan bases de datos que se nutren de los sistemas usados en la práctica diaria y su objetivo principal no es la investigación sino la asistencia o la facturación. En consecuencia, no todas las variables o resultados que podrían ser interesantes desde el punto de vista del diseño del estudio están recogidos. La segunda razón se relaciona con la falta de una definición uniforme e indiscutible del fenómeno de la adherencia, que podría dar lugar a diferentes interpretaciones de los resultados de los estudios [9].

Los autores que han centrado su atención en las consecuencias de la falta de adherencia han evaluado sus consecuencias clínicas y/o económicas con un foco muy concreto. Así, estos estudios se centran en grupos farmacológicos, poblaciones o enfermedades específicas como antihiperlipémicos o estatinas [10,11], osteoporosis [12,13], enfermedades cardiovasculares [9,14], o población de edad avanzada[15]. Los autores coinciden en que la mejora de adherencia está relacionada con menores eventos clínicos y por tanto menores costes al sistema sanitario.

Hasta la fecha, sólo dos estudios han evaluado las consecuencias económicas de la falta de adherencia considerando diversos grupos farmacológicos a la vez en un mismo estudio [8,16]. Tanto el estudio desarrollado por *Sokol y cols* como el de *Roebuck y cols* demostraron que, en los pacientes adherentes que sufrían

Capítulo 1

patologías crónicas, la adherencia suponía menores costes al sistema sanitario. Esto se produce porque los costes en servicios sanitarios fueron menores que el gasto farmacéutico, llegando a compensar el mayor gasto farmacéutico de estos pacientes respecto a los no adherentes.

Siguiendo con el análisis de las consecuencias económicas de la falta de adherencia, es especialmente relevante la escasa publicación de estudios que evalúen los costes indirectos (pérdida de productividad) relacionados con la medicación, en general, y con la falta de adherencia, en particular. A pesar de que los costes indirectos suponen una gran parte de los costes en algunas de las patologías más prevalentes en los países occidentales [17,18], una revisión sistemática sobre problemas relacionados con la medicación que cubrió toda la literatura hasta Agosto del 2012 sólo encontró un estudio que analizara los costes indirectos [15]. En dicha publicación, los autores relacionaron estos costes con reacciones adversas a los medicamentos y no con la falta de adherencia por lo que no se detectó ningún artículo que evaluase los costes indirectos asociados a la falta de adherencia farmacológica. Posteriormente, sólo encontramos un único estudio que relacione la falta de adherencia a los fármacos con sus consecuencias expresadas en forma de costes indirectos. Dicho estudio, llevado a cabo por *Carls y cols*, mostró que la falta de adherencia en patologías crónicas incrementaba el absentismo y las bajas laborales de corta duración [19]. La población estudiada fueron trabajadores de medianas y grandes empresas de Estados Unidos que tenían cobertura sanitaria privada. El estudio se desarrolló a partir de las bases de datos de dicha aseguradora.

2. No iniciación del tratamiento farmacológico

2.1. La aparición del concepto de no iniciación del tratamiento farmacológico

El modelo de Pound muestra dos tipos de pacientes no adherentes, aquellos que toman la medicación pero modificando la pauta y/o duración y aquellos que rechazan o no inician la medicación. Este modelo fue el primero en introducir el concepto de rechazo absoluto de la medicación o no iniciación, de esta forma los pacientes que incurren en este comportamiento fueron denominados “rechazadores” en el artículo original [4].

Un año tras la publicación del artículo de *Pound, Andrade y cols* denominaron el rechazo o no iniciación de la medicación como falta de adherencia primaria (del inglés, *primary non-adherence*) [20] y, por lo tanto, consideraron el resto de patrones de la falta de adherencia como secundaria (en inglés, *secondary non-adherence*). Poco después, *Jackevicius y cols* profundizaron en este comportamiento y apuntaron que la falta de adherencia primaria podía considerarse como un comportamiento de mayor gravedad basándose en que los pacientes rechazaban la medicación desde el inicio del tratamiento [7]. Esta terminología fue extendiéndose y su uso se generalizó [21–23].

Sin embargo, esta generalización del término y el concepto ha llevado a la indefinición del mismo. Actualmente el concepto de rechazo o no iniciación de la medicación tiene dos divergencias principales. En primera instancia, el término no sólo se utiliza para el concepto de rechazo o no iniciación de la medicación sino que también se utiliza para definir a los comportamientos relacionados con no retirar la medicación de la farmacia independientemente de si la prescripción es inicial o no [23,24]. Por otra parte, se han utilizado varios términos distintos como *initial adherence*, *initial compliance*, *first-fill*, *early adherence* o *early compliance* como sinónimos de este concepto de no iniciación [25].

2.2. Definición de no iniciación

En un esfuerzo por estandarizar el término a utilizar para definir este comportamiento, el grupo de trabajo en buenas prácticas en investigación sobre la adherencia farmacológica de la ISPOR (en inglés, *ISPOR’s Medication Adherence Good Research Practices Working Group*) publicó, en 2015, un artículo de recomendaciones donde se revisó toda la literatura relacionada con este comportamiento [26]. Tras esta revisión, se llegó a la conclusión de que el término falta de adherencia primaria era inconsistente. Como consecuencia, los autores propusieron una nueva nomenclatura y definición del concepto.

En este documento, se refieren a la iniciación del tratamiento farmacológico como “adherencia inicial a la medicación” (en inglés, *Initial Medication Adherence (IMA)*) y lo definen como “la obtención de un medicamento que ha sido prescrito por

Capítulo 1

primera vez”. Consecuentemente, la falta de adherencia inicial a la medicación (en inglés, *Initial Medication Non-Adherence (IMNA)*) o no iniciación, podría definirse como “la no obtención de un medicamento que ha sido prescrito por primera vez”.

Siguiendo estas recomendaciones, toda aquella desviación de adherencia que se dé una vez se ha iniciado el tratamiento se denomina falta de adherencia postinicial a la medicación o continuación/interrupción de la medicación (del inglés, *Post Initial Medication Non Adherence, PIMNA*).

Según *Hutchins y cols*, la no iniciación es la conjunción de dos eventos clave: la prescripción (evento en el que un facultativo prescribe una medicación por primera vez a un paciente) y la dispensación (evento en que un farmacéutico dispensa dicha prescripción). Si la prescripción no se dispensa, se considerará al paciente como no iniciador.

2.3. Parámetros de la no iniciación

Hutchins y cols identifican tres parámetros básicos en todos los estudios sobre la no iniciación del tratamiento farmacológico: el marco temporal, la medicación considerada y la perspectiva. Estos autores también discuten los sesgos relacionados con parámetros secundarios en los estudios sobre iniciación del tratamiento (parámetros suplementarios) y destacan la importancia de hacer referencia al contexto dónde se ha desarrollado el estudio (parámetros contextuales) [26].

2.3.1. El marco temporal

La iniciación se define por un marco temporal. Este marco temporal es el primer parámetro básico y está relacionado con dos eventos clave: el **período previo** y el período de seguimiento. El período previo nos permite identificar si una prescripción puede considerarse como nueva y se define como “el período de tiempo previo a una prescripción que será usado para determinar si esa prescripción puede considerarse como inicial o nueva”. Consideraremos que el tratamiento es inicial si el paciente no ha tenido una prescripción similar en el período previo. Este es el principal criterio de inclusión en todos los estudios sobre no iniciación. El **período de seguimiento** permite determinar si el tratamiento ha sido iniciado y se define como “el período de tiempo tras la prescripción en el que se analizará si la prescripción ha sido dispensada”. Consideraremos que un tratamiento ha sido iniciado si se ha dispensado dentro del período de seguimiento. Ambos períodos deben adaptarse a la medicación, los pacientes y el sistema en el que se desarrolle el estudio [26].

2.3.2. La medicación considerada

El segundo parámetro básico es la precisión en la definición de la medicación considerada en el estudio. Este aspecto es de gran relevancia ya que la prevalencia de la no iniciación puede variar en función del nivel de precisión utilizado para la

definición del tratamiento no iniciado. Por ejemplo, es razonable esperar que las tasas de no iniciación varíen en función de si se estudia la marca comercial de un tratamiento (p.ej. Efferalgan®), el principio activo (paracetamol) o el subgrupo terapéutico (anilidas). Este aspecto debe ser aclarado para no introducir sesgos en la estimación de la no iniciación.

2.3.3. La perspectiva

El último parámetro básico es la perspectiva y hace referencia a la fuente de la que se obtiene la información. La información puede ser provista por una única perspectiva clínica (dispensador-farmacéutico o prescriptor-médico, con sus respectivos registros), combinando ambas perspectivas (bases de datos electrónicas) o por la perspectiva del paciente.

Todas estas fuentes tienen asociadas sus propios sesgos, denominados sesgos de perspectiva. La perspectiva clínica única tiene la limitación de no disponer de la información del evento clave complementario. La perspectiva combinada podría no recoger información obtenida “fuera del sistema” como la dispensación de medicamentos publicitarios o el consumo de remanentes de dispensaciones anteriores. Finalmente, la perspectiva del paciente tiene asociado el sesgo de memoria que será especialmente notorio cuando se trabaje con marcos temporales amplios o con pacientes polimedcados.

Por contra, cada perspectiva tiene fortalezas relacionadas principalmente con la cantidad de información y la exactitud de la misma. Las perspectivas únicas clínicas tienen una información de gran exactitud (aunque sólo de un evento clave), mientras que las perspectivas combinadas contienen información de ambos eventos clave, ya sean a través de bases de datos electrónicas, obteniendo datos de gran exactitud y que abarcan a una población extensa, o mediante el autorreporte por parte del paciente que son fuentes potenciales de la totalidad de la información, incluyendo aquella no abarcada por el sistema. La **Tabla 2.1** muestra la fuente, las limitaciones y fortalezas de cada una de las perspectivas.

2.3.4. Los parámetros contextuales

Los parámetros contextuales son aquellos relacionados con las características del paciente y del sistema. La definición de estos parámetros es altamente pertinente en cualquier estudio sobre adherencia de medicamentos ya que además de los componentes clínicos y organizativos que derivan de los pacientes y el sistema, la adherencia, por sí misma, contiene un componente social muy relevante [6].

Por características del paciente no sólo entendemos aquellas incluidas sistemáticamente en todos los estudios tales como el sexo, la edad, la raza, los ingresos, las comorbilidades, sino otras como las creencias del paciente (ya sean relacionadas con la medicación o la enfermedad) o el entorno familiar o social entre otras.

Tabla 2.1 Perspectivas del proceso de iniciación del tratamiento farmacológico: fuentes, fortalezas y limitaciones

Perspectiva	Fuente	Fortalezas	Limitaciones
Única	Dispensador o Prescriptor	Gran exactitud de la prescripción o dispensación	Ausencia de información de la perspectiva restante
Combinada	Paciente	Potencialidad de la totalidad de la información	Sesgo de memoria
Combinada	Sistemas de información	Gran cantidad de información Exactitud en ambas perspectivas	Inflexibilidad – Sólo dispone de datos del sistema

Por características relacionadas con el sistema entendemos la cobertura del mismo, las características del prescriptor o el dispensador y cualquier otro factor potencial que pudiera influir en la no iniciación al tratamiento farmacológico tal como la prensa o las redes sociales (*social media*) [26]. Como ejemplo, es sencillo observar que no será lo mismo analizar la no iniciación en los pacientes jóvenes que ancianos, o en pacientes con cáncer que con cefalea o en sistemas de salud con una cobertura pública completa que en sistemas de salud sin cobertura pública. Estos aspectos deben definirse para permitir la comparabilidad entre estudios y aumentar la validez externa de los datos.

En resumen, la ISPOR recomienda, para futuras investigaciones sobre (no) iniciación, definir claramente los parámetros básicos, tratar de minimizar los sesgos tanto como sea posible y ser transparente respecto a los parámetros contextuales [6].

2.4. Prevalencia y factores asociados a la no iniciación

Sólo existe una revisión sistemática publicada que recoja la prevalencia (o incidencia) de no iniciación y sus factores asociados [25]. Esta revisión incluyó todos los estudios publicados hasta Julio del 2012 y sólo encontró 24 estudios que estudiaron la no iniciación. Desde entonces se han publicado pocos estudios sobre este tema (**Tabla 2.2**).

Los estudios que tratan la no iniciación del tratamiento farmacológico pueden clasificarse, en primera instancia, en función de los medicamentos estudiados. Por una lado encontramos estudios centrados en estudiar la prevalencia de la no iniciación al tratamiento farmacológico en poblaciones específicas o atención especializada [27,28]; y por otro lado encontramos estudios enfocados a población general en Atención Primaria [21,22,29]. Este hecho pone de manifiesto que la evidencia en torno a la no iniciación del tratamiento farmacológico es poco extensa y se encuentra dispersa en distintos focos.

Tabla 2.2 Características de los estudios no incluidos por Zeber y cols [25]

Estudio	Población / Lugar del estudio	Tamaño de muestra	Fármacos / Patologías incluidas	Denominación de definición de iniciación (Pre-período; período de seguimiento, en meses)	Tasa de no iniciación	Factores asociados	Fuentes
Pottegard y cols[22]	Dinamarca (totalidad de la población)	146.959 pacientes (307.678 Rx)	Todos los grupos farmacológicos (3 ^{er} nivel ATC) y 15 subgrupos farmacológicos específicos (4 ^{er} nivel ATC)	Primary non-adherence (24; 4)	9,3%	Paciente (sociodemográficos, comorbilidades) Médico (volumen de pacientes, edad)	Base de datos electrónica
Thengilsdottir y cols[21]	Islandia (Reykjavik)	10.685 pacientes	Estatinas (ATC=C10AA) y antidepresivos (ATC=N06A)	Primary non-adherence (12; 12)	Estatinas: 6,5%; antidepresivos: 8,0%	Paciente (Sociodemográficos) Prescripción (fármaco)	Base de datos electrónica
Shin y cols[29]	Estados Unidos (Downey, California)	398.025 pacientes (569.095 Rx)	10 grupos farmacológicos	Primary non-adherence (12; 0,5 – 1 – 3)	9,8%	Paciente (sociodemográficos, comorbilidades, polimedicación, seguro sanitario, uso de servicios sanitarios) Médico (sociodemográficos y especialidad) Prescripción (medicamento genérico, localización de la farmacia, prescrito en fin de semana)	Base de datos electrónica
Fischer y cols[36]	Estados Unidos (50 estados)	280.081 pacientes (423.616 Rx)	Todas las prescripciones	Primary medication non-adherence (6; 6)	24%	Paciente (sociodemográficos), Médico (sociodemográficos, especialidad, experiencia profesional, volumen de trabajo) Prescripción (Grupo farmacológico, cobertura del fármaco, formato de prescripción)	Base de datos electrónica
Tamblyn y cols [37]	Canadá (Quebec)	15.961 pacientes (37.506 Rx)	Todas las prescripciones	Primary non-adherence (12; 9)	31%	Paciente (sociodemográficos, polimedicación, tipo de copago, comorbilidades, hospitalización reciente) Médico (sociodemográficos y experiencia) Prescripción (fármaco, coste)	Base de datos electrónica

Rx= Prescripciones

Capítulo 1

La evidencia relacionada con los factores asociados a la no iniciación del tratamiento farmacológico, por ende, también es muy escasa. A este respecto, muchos factores asociados con la no iniciación son similares a aquellos relacionados con otros comportamientos de falta de adherencia.

Retomando las grandes agrupaciones de factores relacionados con la adherencia de Marks y cols[6], los factores relacionados con el tratamiento, con la enfermedad y algunos factores personales parecen influir de forma similar en la no iniciación y la interrupción del tratamiento farmacológico. Un medicamento no conocido por el paciente (del cual no tiene referencias previas), tener un buen estado de salud y ser joven parecen asociarse con ambos comportamientos [6,25]. Por contra, dado que la iniciación podría implicar un primer contacto o, al menos, un contacto esporádico con la medicación, hay factores que podrían tener un impacto de mayor relevancia en la no iniciación que en la interrupción del tratamiento farmacológico. Una relación positiva profesional-paciente donde se provea al paciente de información relacionada con su medicación (beneficios, efectos adversos y pautas de cómo tomar la medicación) están relacionadas con una mayor iniciación [25]. En esta línea, una atención centrada en el paciente donde se abordan preocupaciones y se toman decisiones consensuadas también está relacionada con una mayor iniciación [25]. Otro factor estrechamente relacionado con la no iniciación del tratamiento es el coste del fármaco [25].

Como hemos visto hasta ahora, la no iniciación del tratamiento farmacológico es el resultado de un comportamiento complejo que depende de muchos factores, lo que dificulta la comparación entre estudios. Las prevalencias de no iniciación publicadas hasta la fecha varían entre un 2,4 % y un 42,4% [30,31]. Estas variaciones se deben a la definición de parámetros básicos como el marco temporal, el contexto y la medicación considerada. En relación con esto último debemos apuntar que gran parte de la dispersión es debida a las altas tasas (superiores al 25%) observadas en estudios que consideran grupos farmacológicos o patologías específicos [28,30,32].

Algunos estudios se han centrado en Atención Primaria, donde se maneja el mayor volumen de prescripción farmacológica en la mayoría de países. Estos estudios presentan un mayor grado de homogeneidad y permiten la comparación de sus resultados. En los estudios realizados en Atención Primaria, las tasas de no iniciación comprendieron entre el 6% y el 28%, los pre-períodos comprendieron entre 0 días y 2 años (la moda fue un año) [22,26,33], y los períodos de seguimiento comprendieron entre 5 días y 5 años (la moda está entre 1, 3 y 6 meses) [26,33,34]. Los marcos temporales fueron más reducidos, al menos en uno de los dos períodos, cuando sólo se tuvo en cuenta la perspectiva clínica o la perspectiva de los pacientes.

Por contra, se observaron períodos más largos en las perspectivas clínicas combinadas, ya que se utilizaron bases de datos electrónicas de Atención Primaria con muestras de hasta 100.000 pacientes [35].

2.5. Consecuencias de la no iniciación

Sólo unos pocos estudios han evaluado las consecuencias clínicas de la no iniciación del tratamiento farmacológico y estaban enfocados en escenarios concretos. Dos estudios mostraron una mayor mortalidad en pacientes no iniciadores. *Jackevicius* y *cols* mostraron este hallazgo en pacientes que recibieron el alta tras un infarto agudo de miocardio y no iniciaron alguna de sus nuevas prescripciones [38], mientras que *Ko* y *cols* evaluaron la mortalidad en pacientes que recibieron una primera prescripción de tienopiridina tras haber sido sometidos a intervenciones coronarias percutáneas [39]. Además, *Shah* y *cols* evaluaron parámetros clínicos en pacientes no iniciadores con diabetes o hipertensión [40,41]. En ambos estudios, los resultados clínicos (hemoglobina glicosilada y tensión arterial) descendieron en mayor medida en los pacientes iniciadores. Dicho esto, cabe apuntar que los pacientes iniciadores tenían valores más elevados de presión arterial o hemoglobina glicosilada cuando se les prescribió el fármaco y que no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los valores finales entre pacientes iniciadores y no iniciadores.

3. El sistema de salud en España

3.1. La estructura del sistema de salud español

El sistema nacional de salud vigente en España se creó en 1986 mediante la Ley General de Sanidad [42]. En este momento se realizó la transición desde un modelo *Bismarck* (sistema de seguridad social) basado en la financiación a partir de primas de los contribuyentes a un modelo *Beveridge*, que tiene su principal fuente de financiación en los impuestos de la totalidad de la población. Existe una excepción a este modelo y consiste en mutuas sanitarias financiadas públicamente a las que sólo pueden acogerse los funcionarios públicos y que en la práctica funcionan como un sistema cuasi-público[43].

La Ley General de Sanidad define la composición del Sistema Nacional de Salud como “todas las estructuras y servicios públicos al servicio de salud” y establece la cobertura universal al sistema de salud a todos los ciudadanos como un principio básico. La gestión del Sistema Nacional de Salud está dividida entre la administración central y los gobiernos regionales. Este fue otro de los principios básicos que establece la Ley General de Sanidad. El gobierno central tiene como responsabilidad la coordinación del Sistema Nacional de Salud, la sanidad internacional y las políticas de medicamentos, mientras que, los departamentos de sanidad de las 17 Comunidades Autónomas (CCAA) (**Figura 3.1**), tienen como responsabilidad aspectos relacionados con el funcionamiento diario del Sistema Nacional de Salud.

Figura 3.1 Comunidades Autónomas en España



Fuente: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Gobierno de España [56]

Tabla 3.1 Distribución de competencias en el Sistema Nacional de Salud

Autoridad	Competencias
Gobierno central	Legislación básica y coordinación de SNS Sanidad internacional Política de medicamentos Gestión del sistema de salud de las dos ciudades autónomas (Ceuta y Melilla)
Departamento de Salud de las CCAA	Legislación regional Aseguración médica Planificación de los servicios de salud Gestión y provisión de servicios sanitarios Salud Pública
Autoridades locales	Saneamiento Colaboración con los proveedores de servicios sanitarios, pudiendo llegar a gestionar servicios sanitarios públicos o comunitarios de forma residual

Fuente: Spain: Health System Review, 2010 [43].

Estos gobiernos tienen como responsabilidad la planificación y provisión de los servicios sanitarios y la salud pública [42–44]. Todo este proceso de descentralización comenzó a llevarse a cabo en 1981 con la transferencia de la gestión de los servicios sanitarios a la CCAA de Cataluña [45] y se completó en 2001 con la transferencia a las 10 CCAA que aún no tenían esta competencia transferida (Asturias, Cantabria, La Rioja, Murcia, Aragón, Castilla-La Mancha, Extremadura, Islas Baleares, Comunidad Autónoma de Madrid y Castilla y León) [46–55]. Las competencias correspondientes a cada administración quedan reflejadas en la **Tabla 3.1**.

El último de los principios básicos de la Ley General de Sanidad tiene que ver con la estructuración del Sistema Nacional de Salud. Según esta ley de 1986, el sistema girará en torno a la Atención Primaria, que será el pilar de un sistema fundamentado en la promoción y prevención de la enfermedad del individuo y la comunidad. De este modo el uso de los servicios de Atención Primaria es inmediato y la distribución de los centros de Atención Primaria se extiende uniformemente a lo largo de todo el territorio garantizando la accesibilidad a este servicio – actualmente existe un centro de Atención Primaria por cada mínimo de 3.500 habitantes, con excepciones en algunas zonas rurales [56]. Será desde la Atención Primaria desde dónde los pacientes son priorizados y derivados a los servicios de atención especializada.

3.1.1. Gestión de las políticas de medicamentos en España

En lo que se refiere a la política de medicamentos, las competencias más relevantes las posee el gobierno central: legislación sobre productos farmacéuticos, evaluación, autorización y registro de medicamentos, decisión sobre la financiación y fijación del precio de los medicamentos, importación de medicación extranjera no autorizada en España y garantía del depósito de sustancias estupefacientes, entre otras. Mientras, las CCAA, atendiendo a la competencia de gestión y provisión de servicios sanitarios, ostentan las responsabilidades de prescripción, inspección y control de calidad de los medicamentos, además de la obligación de la financiación de los medicamentos en la medida en la que el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad considere oportuno [57].

3.2. El sistema sanitario en Cataluña

Como se ha comentado en la sección anterior, Cataluña fue la primera CCAA con competencias para gestionar sus propios servicios sanitarios. Este proceso, que comenzó en 1981 y finalizó en 1990 supone el control total de la gestión del sistema sanitario y la creación de los organismos públicos encargados de ello [58]. El resultado de este proceso es un sistema mixto (público-privado) que garantiza el acceso sanitario gratuito en el punto de uso a toda la población y en el cual los proveedores pueden ser organismos públicos o compañías privadas.

Los roles de los diferentes agentes en la sanidad en Cataluña son los siguientes: el *Departament de Salut* tiene una función estratégica, es decir, su misión consiste en definir las políticas sanitarias y gestionar el presupuesto. De él depende el *Servei Català de la Salut (CatSalut)*, agencia encargada de la planificación operativa, es decir, las prestaciones sanitarias de cobertura pública y por tanto de la financiación, planificación, compra y evaluación de los servicios sanitarios que recibe la población de Cataluña. Finalmente, el *Insitut Català de la Salut (ICS)* es una empresa pública proveedora del *CatSalut* encargada de la gestión y prestación de los servicios sanitarios de titularidad pública [59,60].

3.2.1. La Atención Primaria en Cataluña

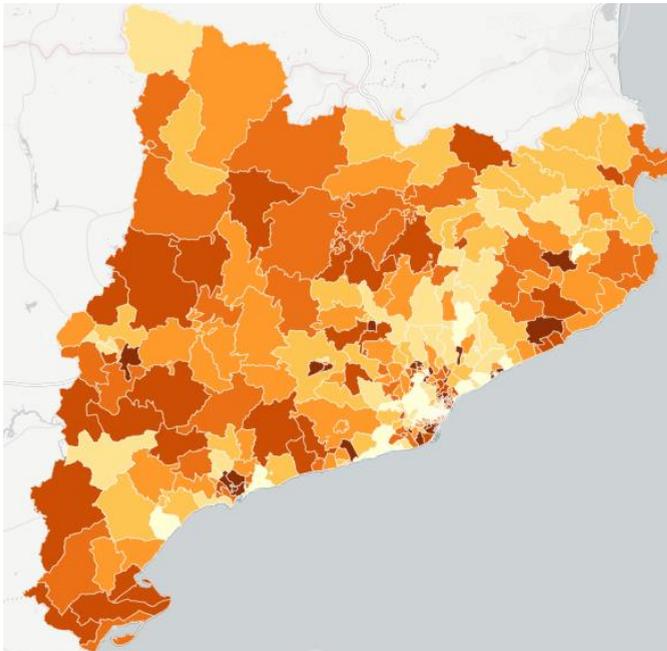
Como se ha comentado anteriormente en la Ley General de Sanidad, la Atención Primaria fue definida como el núcleo del sistema sanitario actual. En consonancia, en Cataluña se definieron las Áreas Básicas de Salud (ABS), que son las unidades territoriales elementales para la prestación de asistencia primaria de acceso directo a la población. En total existen 377 ABS que se organizan en base a criterios geográficos, demográficos, sociales y epidemiológicos (**Figura 3.2.**) [61]. Dentro de un ABS la población se asigna a Equipos de Atención Primaria (EAP), que son conjuntos pluridisciplinares de profesionales sanitarios responsables de la provisión de Atención Primaria en una población determinada en los Centros de Atención Primaria (CAP) [62].

En Cataluña hay un total de 369 EAPs, la mayoría de ellos (302) gestionados por el ICS, mientras que los restantes (67) están gestionados por consorcios públicos o entidades privadas. Estas entidades privadas pueden ser mutuas aseguradoras, fundaciones privadas o entidades de base asociativa compuestas por profesionales sanitarios responsables de prestar los servicios de Atención Primaria en una población de referencia [62,64]. Esta estructura de Atención Primaria ofrece cobertura a la totalidad de la población en Cataluña (unos 7,5 millones de habitantes) siendo el ICS el proveedor principal pues ofrece servicio al 80% de la población (≈5,8 millones de habitantes)[65].

3.2.2. Prescripción de medicamentos en Atención Primaria en Cataluña

Dentro de las labores de los profesionales de AP se encuentra la prescripción de medicamentos, que serán financiados por el *Departament de Salut* (**Tabla 3.1**) a través del *CatSalut*. Por lo tanto, estas instituciones disponen de información sobre el volumen de prescripción y coste de los fármacos prescritos (y dispensados).

Figura 3.2 Mapa socioeconómico de los ABS en Cataluña en 2016.



Fuente: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Generalitat de Catalunya [63].

En el caso del ICS, al tratarse del proveedor principal, genera el mayor volumen de prescripción de medicamentos en Cataluña. La **Tabla 3.2** muestra los fármacos más prescritos y que generaron un mayor coste para el ICS en el año 2014.

Tabla 3.2 Fármacos más prescritos en centros de Atención Primaria del ICS y fármacos más costosos para el ICS en 2014.

Subgrupo Farmacológico	Código ATC 4	Nº de pacientes	Nº de envases	Cantidad Facturada (€)	Cant. Fact. (€) / Envase	Cant. Fact. (€) / Paciente
Fármacos más prescritos						
Derivados del ácido propiónico	M01AE	1.394.250	2.665.414	6.076.579	2,28	4,36
Anilidas	N02BE	1.238.694	5.019.063	10.698.859	2,13	8,64
Inhibidores de la bomba de protones	A02BC	1.050.724	7.636.316	25.498.170	3,34	24,27
Derivados de la benzodiacepina	N05BA	765.192	4.711.525	7.299.307	1,55	9,54
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa	C10AA	717.282	6.397.503	33.653.524	5,26	46,92
Penicilinas de amplio espectro	J01CA	571.978	801.550	1.920.500	2,40	3,36
Combinaciones de penicilinas, incluyendo inhibidores de las beta-lactamasas	J01CR	481.373	621.437	3.678.966.25	2,40	3,36
Inhibidores de la ECA, monofármacos	C09AA	411.740	3.331.614	9.421.940	2,83	22,88
Inhibidores de la agregación plaquetaria, excluyendo la heparina	B01AC	401.969	3.480.841	14.154.923	4,07	35,21
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	N06AB	385.754	2.406.497	18.126.956	7,53	46,99
Fármacos más costosos						
Adrenérgicos en combinación con corticosteroides u otros fármacos, excluyendo anticolinérgicos	R03AK	162.288	811.363	51.498.024	63,47	317,32
Otros antiépilépticos	N03AX	179.308	1.135.278	45.477.024	40,06	253,63
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa	C10AA	717.282	6.397.503	33.653.524	5,26	46,92
Insulinas y análogos para inyección, de acción larga	A10AE	67.388	397.242	29.453.564	74,15	437,07
Otros antidepresivos	N06AX	1.334.290	179.985	25.937.262	19,44	144,11
Inhibidores de la bomba de protones	A02BC	1.050.724	7.636.316	25.498.170	3,34	24,27
Anticolinérgicos	R03BB	188.291	863.821	22.553.750	26,11	119,78
Otros antipsicóticos	N05AX	41.016	276.531	20.784.908	75,16	506,75
Combinación de antidiabéticos orales	A10BD	40.614	348.059	20.711.294	59,51	509,95
Antagonistas de la Agiotensina II, monofármacos	C09CA	176.467	1.786.862	18.222.378	10,20	103,26

Fuente: Institut Català e la Salut, 2014.

3.3. Políticas de medicamentos

La cobertura farmacéutica es una forma de garantizar el acceso de la población a la medicación y, por ende, de garantizar la provisión de salud. La cobertura farmacéutica es una forma de diseminar el riesgo de cargas económicas elevadas para población que se encuentra en necesidad de afrontar esta medicación independientemente del coste de la misma [66].

3.3.1. Contexto mundial reciente

Uno de los mayores costes en los sistemas sanitarios es la medicación. En 2014, el coste en medicamentos representó entre el 6 y el 30% del gasto sanitario total y entre el 0,5 y el 2,35% del PIB per cápita en los países de la OCDE (Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos). En estos países (35 en total) el incremento anual en el gasto farmacéutico ha sido una constante en los últimos años hasta el comienzo de la reciente recesión económica (2008-2009) [67]. En ese momento, la reducción del gasto público se convirtió en uno de los principales retos para estos países, lo que desembocó en la implementación de medidas de austeridad centradas en la contención del gasto farmacéutico, creando o incrementando las políticas de copago farmacéutico [68,69].

3.3.2. El contexto en España

España se encuentra en una posición intermedia en cuanto al porcentaje de gasto farmacéutico sobre el total del gasto sanitario respecto a los países de la OCDE. No obstante, el gasto farmacéutico per cápita se ha multiplicado en mayor medida que el producto interior bruto (PIB) per cápita en los últimos 25 años (**Figura 3.3** y **Tabla 3.3**), lo que implica una relevancia creciente de este gasto en la economía del país [67,70]. Además, desde el momento previo al comienzo de la recesión, pese a la disminución del PIB per cápita, el gasto farmacéutico, mayoritariamente representado por el gasto de medicamentos con prescripción médica en oficina de farmacia (**Figura 3.4**), ha continuado incrementándose [67,71].

Tras los acontecimientos explicados, la recesión económica y el incremento del gasto farmacéutico, a principios de la década del 2010 comenzó a aparecer el debate real en torno a la necesidad de frenar el gasto público para mantener la funcionalidad del sistema público y en torno a las consecuencias sobre la salud que estas medidas podrían generar [72–74].

Capítulo 1

Figura 3.3 Evolución del gasto farmacéutico (dólares per cápita y % PIB) en España (1980-2014).



Fuente: OCDE: Indicador de gasto farmacéutico [67].

Tabla 3.3 Variación del gasto farmacéutico per cápita y el PIB per cápita en España entre 1980, 2008 y 2014.

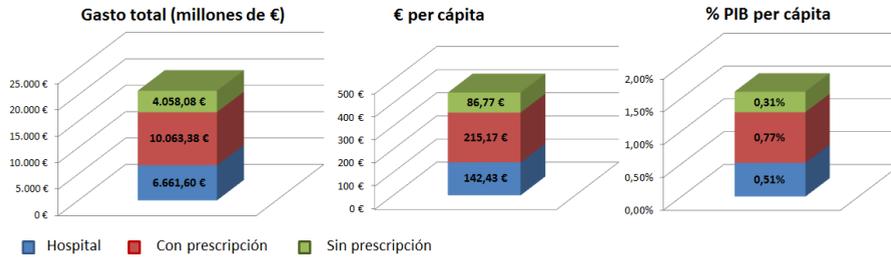
	1980	2008	Δ 1980-2008	2014	Δ 1980-2014	Δ 2008-2014
PIB per cápita (€)	4.277	24.300	468%	23.200*	442%	-4,5%
Gasto farmacéutico (€) / cápita	72	486	575%	514	614%	5,29%

Δ: Incremento

*El Ministerio de Hacienda y Función Pública cifró este gasto en 20.000. millones de euros [71].

Fuente: OCDE: Indicador de gasto farmacéutico [67] y Expansión: Datos macroeconómicos [70].

Figura 2.4 Gasto farmacéutico estratificado por gasto hospitalario, medicamentos en oficina de farmacia (con / sin prescripción), 2015



Fuente: Ministerio de Hacienda y Función Pública [71].

3.3.3. El copago farmacéutico

Se entiende por copago farmacéutico la participación del paciente en el coste del medicamento [73]. De una forma simple se puede decir que las medidas de copago están establecidas para contener el gasto promoviendo el uso racional de los medicamentos pero, a su vez, pueden aumentar el riesgo de no recibir tratamientos que son necesarios para el paciente, generando efectos nocivos sobre la salud.

Así, el copago farmacéutico puede considerarse como una doble estrategia: lidiar con el riesgo moral y promover el ahorro. Entendemos por riesgo moral el fenómeno por el que, ante la falta de medidas de contención del consumo de servicios, éstos se consumirían hasta alcanzar un beneficio nulo [75]. En el caso que nos ocupa, sería consumir todos los fármacos que puedan contemplarse como mínimamente efectivos. El ahorro se conseguiría al producirse un menor gasto público en fármacos [75].

Por otro lado el copago no está exento de algunos riesgos en relación con la salud. *Costa y Gemmil Toyama* apuntan que, “un paciente consume un fármaco si su coste es menor que el beneficio marginal (percibido)”. Es decir, si el coste de la medicación es lo suficientemente alto como para permitir al paciente dudar sobre sus beneficios, este, al no ser completamente consciente de todas las circunstancias relacionadas con la medicación, puede tomar una decisión con efectos negativos para su salud [76].

3.3.4. Tipos de medidas de copago

En una revisión *Cochrane, Austvoll-Dahlgren y cols* [77] y la actualización de *Luiza y cols* [66], clasificaron las medidas de copago de medicamentos en cinco grandes categorías en base a sus mecanismos y objetivos.

Límite: Los pacientes pueden retirar un número limitado de medicación en un período de tiempo determinado sin tener que copagar ninguna cantidad mientras

Capítulo 1

que, una vez sobrepasado este límite, los pacientes tienen que pagar el total de la medicación. El objetivo de esta medida estaría enfocado a apelar a la responsabilidad de los pacientes en cuanto a la priorización de aquellos medicamentos que consideren necesarios, dejando fuera aquellos que consideren de menor importancia o prescindibles. Sin embargo, la aplicación de esta medida de forma indiscriminada afectará desigualmente a aquellos pacientes polimedicados, que son, principalmente, la población anciana y que en muchos casos tienen prescritos varios medicamentos cuya toma es clínicamente relevante.

Copagos fijos: El paciente debe pagar una cantidad fija para cada medicación. La finalidad de esta medida se basa en la reducción del uso total de medicamentos. Esta medida afecta a todos los pacientes y a todos los medicamentos en la misma medida (absoluta). También se le denomina tasa o cargo de prescripción.

Coseguro: El paciente paga un porcentaje establecido del precio total de la medicación. El objetivo es similar al de la medida anterior, reducir el uso total de medicamentos. La diferencia reside en que esta medida incentiva el uso de medicamentos más baratos. Además, dependiendo del criterio para establecer el porcentaje, esta medida podría penalizar en menor medida a algún tipo de medicación, como fármacos crónicos, o perfil de población, como la población con bajos ingresos. Esta medida también se conoce como aportación farmacéutica.

Techo: Es la medida opuesta al límite. Los pacientes tienen que pagar por la medicación (ya sea el total del coste o un porcentaje) hasta que alcanzan una cierta cantidad en un período de tiempo determinado. Una vez alcanzada dicha cantidad, los pacientes no tienen que pagar nada más por la medicación retirada en el período temporal establecido. Esta medida beneficiaría a los pacientes polimedicados y, por el contrario, dependiendo de si la cantidad considerada como techo es muy elevada, podría perjudicar a población con ingresos bajos. Esta medida también se conoce como contribución máxima, deducible o red de seguridad.

Copago categorizado: Los medicamentos se clasifican en niveles, principalmente entre dos y cuatro. Los primeros niveles tienen un menor copago que los niveles más altos. Los fármacos se encuadran en cada uno de los niveles en base a su coste-efectividad o a su perfil (agudos/crónicos). El objetivo de esta política está más centrado en reducir el gasto farmacéutico que en buscar un uso racional de los medicamentos.

La aplicación de estas medidas no es única y suelen combinarse. La clave de su aplicación es, en la mayoría de los casos, en qué condiciones se aplican cada una de ellas. Además, aunque una medida predomine sobre las demás dentro de un sistema sanitario, ésta puede tener un esquema de aplicación que varíe para las condiciones de la población o, incluso, parte de la población puede estar exenta de cumplirla.

3.3.4.1. Políticas de medicamentos en Cataluña

Como se ha explicado en la **sección 3.1.**, en España, el precio de los medicamentos está determinado por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (DGFPS), dependiente del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad del Gobierno de España [44]. Esta institución también determina qué medicamentos son susceptibles de ser financiados por el sistema sanitario de cada una de las CCAA.

Hasta Julio del 2012, las medidas de copago farmacéuticas vigentes en España eran las siguientes:

- La población pensionista no era susceptible de copago en cualquier fármaco considerado financiable por la DGFPS prescrito por un médico perteneciente al sistema de salud público.
- La población activa se aplicaba un copago categorizado con dos modalidades de coseguro: los pacientes debían pagar el 10% en los fármacos considerados de aportación reducida (principalmente fármacos indicados para patologías crónicas) hasta un máximo de 2,16€ en el momento en el que dejó de ser efectiva y un 40% en los fármacos restantes.
- La población funcionaria usuaria de una aseguradora mutualista pagaban el 30% del precio de la medicación independientemente de su situación laboral.

El 20 de Marzo de 2012 el Gobierno de Cataluña, concretamente el Departamento de Presidencia, emitió una ley que grababa todas las dispensaciones farmacéuticas de prescripciones de médicos del sistema público realizadas en oficinas de farmacia con un copago fijo de un euro y establecía un techo de 61€ anuales [78]. Esta tasa tenía alguna excepciones como aquellos medicamentos con un coste inferior a 1,67€ o prescritos a población en riesgo de exclusión [78]. Esta medida de copago fijo con techo entró en vigor el 23 de junio del 2012 y se sumó al copago vigente hasta la fecha.

Por otro lado, el 20 de abril de ese mismo año, el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, a través de la jefatura del estado, emitió un real decreto-ley que modificaba el esquema de copago vigente hasta ese momento en todos aquellos fármacos prescritos por un médico del sistema público. Esta medida de coseguro con techo basaba el grado de aportación en la situación laboral (pensionista o activo) y el nivel de renta del paciente [79]. Esta medida se hizo efectiva el 1 de Julio de 2012 y sustituyó al copago vigente hasta el momento. En el caso de Cataluña esta medida no fue efectiva hasta el 1 de agosto para la población activa y el 1 de septiembre para la población pensionista debido a la alegación de incapacidad informática para conseguir la información requerida para calcular la aportación correspondiente a cada paciente. Pese a que la entrada fue posterior que en el resto de España, a partir del 1 de septiembre, los pacientes tuvieron que

Capítulo 1

pagar el importe acumulado desde el 1 de julio correspondiente a la nueva política de co-seguro y que no se les había solicitado por estos problemas técnicos.

De este modo la situación en Cataluña desde la entrada en vigor de esta última medida fue la coexistencia de dos medidas de copago. Esta situación se mantuvo hasta el 15 de enero de 2013 cuando el Tribunal Constitucional sentenció la ley emitida por el gobierno catalán como inconstitucional y la dejó sin efecto [80]. El argumento utilizado para emitir esta sentencia residió en la falta de competencia del gobierno autonómico en cuanto al establecimiento del precio de los medicamentos (**Tabla 3.1 Sección 3.1**).

Todos los escenarios de copago farmacéutico que han existido en Cataluña entre el año 2011 y el 2014 están representados en la **Figura 3.5**.

Figura 3.3 Escenarios de copago farmacéutico en Cataluña.

MSSSI - GOBIERNO DE ESPAÑA 01/08 01/09

DEPARTAMENTO DE SALUD - GENERALITAT DE CATALUÑA 23/06

01/2012		06/2012		01/2013		06/2013	
Fármacos	Trabajadores Activos	Pensionistas	Ingresos		Trabajadores activos ²	Pensionistas ²	
Regulares	40%	0%	Rentas de integración social, rentas no contributivas, parados sin derecho a subsidio, medicina laboral y situaciones análogos		0%	0%	
Aportación reducida ^{1a}	10%	0%	Rentas inferiores a 18.000€ anuales		40%	10% (máximo 8€/mes)	
Aseguradoras mutualistas para funcionarios públicos y clases pasivas	30%		Rentas comprendidas entre 18.000 y 100.000€ anuales		50%	10% (máximo 18€/mes)	
			Rentas superiores a 100.000€ anuales		60%	60% (máximo 60€/mes)	
			Fármacos de aportación reducida ^{1b}		10%		
			Aseguradoras mutualistas para funcionarios públicos y clases pasivas		30%		

¹ Estos fármacos son determinados por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI) del Gobierno de España. Generalmente son fármacos indicados para patologías crónicas con un precio elevado.

^a Límite por prescripción: 2,64€

^b Límite por prescripción: basado en las actualizaciones del IPC: 4,26€ (aproximado).

² Medida efectiva el 1 de agosto de 2012 para trabajadores activos y el 1 de septiembre de 2012 para población pensionistas.

³ E.R.E.= En riesgo de exclusión

Fármacos	Población E.R.E. ³	Población restante
Fármacos con un precio inferior a 1,67€	0€	0€
Fármacos restantes	0€	1€ por prescripción (máximo 61€/año)

3.4. Políticas de medicamentos y adherencia farmacológica

3.4.1. Impacto de las políticas de medicamentos en la adherencia farmacológica

Las políticas de medicamentos y copago son un parámetro contextual que hay que tener en cuenta al estudiar la adherencia farmacológica. De hecho se han establecido a lo largo de todo el mundo desde hace tiempo y en diferentes contextos [81,82] por lo que existe evidencia sobre su impacto en el uso de fármacos y de otros usos de servicios sanitarios [77].

Sin embargo, el impacto de estas medidas no debería evaluarse únicamente a través del uso de fármacos y los costes ahorrados, sino que también se deberían evaluar las consecuencias clínicas o sus efectos sobre la salud de los pacientes [66].

A continuación sintetizaré, en base a los resultados de la revisión *Cochrane* de *Luiza y cols* [66], los efectos en el uso de fármacos, los costes, el uso de otros servicios sanitarios y los resultados clínicos que han generado las medidas de copago aplicadas recientemente.

3.4.1.1. Copago fijo con techo

Esta medida ha sido evaluada, principalmente, en tres sistemas distintos: Canadá, Australia y Suecia.

a) Uso de fármacos: Se produjo un ligero descenso en el uso de fármacos tanto para condiciones somáticas como asintomáticas. El grado de evidencia de este dato fue calificado por los autores como baja.

b) Costes: Los costes en medicamentos desde la perspectiva del sistema (asegurada o proveedor, ya sea público o privado) demostraron un pequeño descenso, el grado de evidencia fue calificado como muy bajo. Por el contrario, los autores no encontraron evidencias de como impactaron estas medidas en los costes desde la perspectiva del sistema en otros servicios sanitarios o desde la perspectiva del paciente.

c) Uso de servicios sanitarios: Este resultado sólo se evaluó en *British Columbia* (Canadá) con respecto a patologías que requerían fármaco por vía inhalatoria [83]. Este estudio no mostró incrementos en el uso de servicio de urgencias y hospitalizaciones ni en visitas ambulatorias. El grado de la evidencia fue considerado bajo. Este estudio no valoró uso de servicios sanitarios de forma global.

d) Resultados clínicos: Los autores de la revisión no encontraron ningún estudio que valorase estos resultados.

3.4.1.2. Coseguro con techo

Esta medida también ha sido evaluada en tres sistemas distintos: Canadá, Suecia y Estados Unidos. En este último caso se ha de puntualizar que la política de copago se desarrollaba dentro del experimento RAND (*The RAND Health Insurance Experiment*), un ensayo clínico a gran escala desarrollado en el sistema de Estados Unidos en la década de los 70 y 80 con un grupo con provisión de servicios sanitarios libres de copago y otro grupo con un co-seguro. El copago no sólo aplicaba a fármacos sino a cualquier tipo de servicio sanitario por lo que su aplicación en el contexto actual debería ser matizada [84,85].

a) Uso de fármacos: El uso global de fármacos experimentó un ligero descenso (grado de evidencia moderado), que se diferenció en un descenso moderado en fármacos para condiciones somáticas (grado de evidencia bajo) y un descenso bajo en fármacos utilizados para condiciones asintomáticas, aunque en este último caso el grado de evidencia fue considerado muy bajo. En estos estudios se observa un efecto que inicialmente *Blais* y *cols* identificó en 2002 [86] y posteriormente *Puig-Junoy*, en un estudio realizado en España, denominó efecto de anticipación [87]. Este efecto consiste en un incremento en el gasto farmacéutico, no necesariamente relacionado con un incremento en el uso de fármacos, los meses previos a la entrada o modificación de la política de copago. El efecto de anticipación podría incrementar virtualmente el efecto del impacto de las medidas sobre el uso de fármacos ya que aumenta las tasas de dispensación de medicamentos (y de gasto), sin que estos se consuman, los meses anteriores a que se produzca el descenso en el uso. De este modo el efecto estaría sesgado.

b) Costes: La literatura disponible muestra un ligero descenso en los costes en fármacos desde la perspectiva del sistema. Los autores califican esta evidencia como moderada. Sin embargo, tenemos que tener en cuenta que, al igual que en el caso anterior, se están teniendo en cuenta evidencias referidas al experimento RAND. Los autores no encontraron evidencias sobre los costes en otros servicios sanitarios desde la perspectiva del sistema o en costes totales desde la perspectiva del paciente.

c) Uso de servicios sanitarios: Los autores sólo encontraron un artículo que evaluara este resultado. Fue un artículo de *Dormuth* y *cols* que evaluó el impacto de esta medida en medicación inhalada en pacientes ancianos dónde se observó un incremento moderado del uso de servicios de urgencias y hospitalizaciones y un ligero incremento de servicios ambulatorios [83]. Los autores califican estas evidencias como bajas y muy bajas respectivamente.

d) Resultados clínicos: Los autores de la revisión no encontraron evidencias a este respecto. Sin embargo, *Tamblyn* y *cols* mostraron como tras la implementación de estas medidas se produjo una disminución en el uso de la medicación considerada como esencial y junto con esta bajada se produjo un incremento en los acontecimientos adversos (ingreso hospitalario de larga duración, ingreso hospitalario por un evento agudo o muerte) [88].

El grueso de estos estudios muestra, en términos generales, un descenso en la uso de medicamentos tras la implementación de las políticas de coseguro sobre medicamentos. La magnitud de estos descensos varía entre estudios y sistemas sanitarios. También se hace necesario apuntar que, en la revisión se identifican algunos estudios que mostraron que estas políticas no tuvieron consecuencias negativas [69]. Sin embargo, el efecto de estas políticas no es el mismo en todos los tipos de medicación, ni en todos los colectivos sociales ni en todos los sistemas. De hecho, parece que estas políticas tienen un mayor impacto en medicamentos considerados como esenciales y en población pensionista o con bajos ingresos [69,89].

Todos estos elementos que constituyen las políticas de copago son características del sistema o características no relacionadas con el paciente y podrían considerarse como parámetros contextuales. Tal como se explica en la **sección 2.3**, se prevé que tengan un impacto relevante sobre la no iniciación del tratamiento farmacológico.

3.4.2. Evidencia sobre el efecto de las políticas de medicamentos en España y Cataluña

El impacto de las políticas sobre medicamentos financiados por el sistema sanitario en España ha sido estudiado por *Puig-Junoy y cols* [87]. Estos investigadores evaluaron las consecuencias de la introducción de las medidas de copago 13 meses después de su instauración¹. La variable que estudiaron fue el número total de medicamentos dispensados en cada una de las 17 CCAA españolas. Esta variable fue contrastada, a través de una predicción, con el valor contrafactual del número de dispensaciones si la medida no hubiese entrado en vigor. Esta predicción se realizó aplicando la tendencia resultante al número de dispensaciones entre enero del 2003 y Mayo del 2012. Los autores hallaron que la CCAA con la menor reducción fue el País Vasco (3,9%), mientras que la de mayor reducción fue Cataluña (23,7%). Cabe apuntar que estas dos CCAA fueron las únicas que aplicaron la medida en un momento distinto al resto de España. El caso de Cataluña ya ha sido ampliamente explicado, mientras que en el País Vasco la medida no se instauró hasta un año después. De ahí que este dato pueda explicar la diferencia de valores en esta CCAA (la siguiente CCAA con el menor incremento fue Andalucía, con un 9,4%). Cabe apuntar que, en este estudio, los autores no tuvieron en cuenta el fenómeno de anticipación. Las consecuencias de no considerar el fenómeno de anticipación podrían ser que tanto el impacto de la medida como el valor contrafactual podrían estar sesgados, haciendo que las diferencias fueran virtualmente superiores. Otros estudios, también de similares autores, muestran efectos parecidos en grupos farmacológicos concretos [90].

¹ Tiene en cuenta 13 meses desde que se instauró en la práctica totalidad de España (excepto Cataluña y el País Vasco), el período observado está comprendido entre Julio del 2012 y Julio de 2013.

Capítulo 1

Sin embargo, estos resultados no se refieren a un comportamiento adherente ya que se está teniendo en cuenta como evoluciona la dispensación sin valorar la prescripción y, por tanto, no se puede afirmar que un descenso en el número de dispensaciones esté ligado a un incremento de la falta de adherencia.

En 2017, estos mismos autores publicaron un estudio sobre las consecuencias de las políticas de copago en la adherencia farmacológica en pacientes con síndrome coronario agudo. Este estudio, realizado en la Comunidad Valenciana, demostró que estas políticas disminuyeron la adherencia farmacológica [91].

Hasta la fecha, no se han realizado estudios similares en Cataluña. Este apunte no es trivial, ya que como hemos explicado en la **sección 3.3.3.1.** el escenario presentado en Cataluña, con tres diferentes escenarios de copago en menos de un año, es difícilmente observable en otros contextos.

En referencia a esto último, el escenario mundial con una mayor similitud, en cuanto a políticas de medicamentos, se dio en la región canadiense de *British Columbia*. Tradicionalmente esta región tenía cobertura total a los medicamentos prescritos para la población de más de 65 años. En enero del 2002, el gobierno regional introdujo un copago fijo para la totalidad de la población (con excepciones para población con bajos ingresos). Posteriormente, en mayo del 2003, esta medida de copago se sustituyó por una medida de coseguro con techo basada en los niveles de ingresos. Este escenario de variación de políticas de copago en un lapso de tiempo corto es definido por varios autores como “experimento natural” [92,93]. Estos autores evaluaron el impacto de estas políticas en la adherencia en población mayor de 65 años. *Wang* y *cols* mostraron que las tasas de discontinuación de antidepresivos disminuyeron tras la implantación de estas políticas, aunque apuntó que esta disminución no fue estadísticamente significativa [92]. Por otro lado, *Dormuth* y *cols* mostraron una mayor posibilidad de dejar la medicación inhalada en patologías como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o el asma. Aunque la probabilidad de dejar la medicación fue significativamente mayor en ambas políticas comparadas con la cobertura total, los autores mostraron que tras el copago fijo la posibilidad fue mayor [93].

3.4.3. El impacto de las políticas de medicamentos sobre la no iniciación

Los autores referidos en el párrafo anterior también evaluaron el impacto de este “experimento natural” en la no iniciación, mostrando que el copago fijo generó un incremento de las tasas de no iniciación en antidepresivos, y que este incremento fue especialmente notable en población con un diagnóstico de depresión. El coseguro basado en el nivel de ingresos también generó un incremento de estas tasas en comparación con la situación de cobertura total aunque el tamaño de incremento fue inferior en relación con el provocado por el copago fijo [92]. Estas medidas también incrementaron las tasas de no iniciación en medicación inhalada para condiciones como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o el asma. Sin

embargo, no hubo una diferencia de efecto en relación con el momento de cobertura total entre las dos medidas [93].

4. Farmacoepidemiología

4.1. Health Big Data

Las bases de datos de los sistemas sanitarios, o los registros sanitarios electrónicos, son la clave de los actuales estudios observacionales para evaluar el funcionamiento de los sistemas sanitarios. Recoger datos rutinarios de la práctica diaria es una gran oportunidad para desarrollar estudios epidemiológicos o estudios sobre costes (o usos de servicios) del sistema. Esta investigación implica varias ventajas en relación con el “gold standard” en investigación: los ensayos clínicos. Los estudios farmacopiedemiológicos con registros sanitarios electrónicos permiten obtener datos de alta calidad a un coste reducido. Esta calidad es, principalmente, debida a la capacidad de reunir datos para la totalidad de la población de interés con un alto grado de exactitud, reduciendo al máximo el sesgo de memoria [94]. Estos elementos no sólo reducen los problemas asociados al tamaño de la muestra, sino que permiten seguir al paciente durante un período de tiempo que un ensayo clínico no podría permitirse [95].

El desarrollo de estas bases de datos son el origen de los datos masivos en salud (*big data*). El *big data* es considerado como una de las herramientas más innovadoras de los últimos años. A modo de ejemplo, *Health Affairs*, una de las revistas con mayor impacto científico en la disciplina de “*Health Care Science & Services*”, dedicó un volumen completo al *big data* en 2012. En esta línea, el número de artículos publicados en una revista indexada que incluye el término ‘*big data*’ en 2015 y 2016 es mayor que el número de artículos publicados con dicho término en los 50 años anteriores.

El término ‘*big data*’ implica dos características principales: datos provistos diariamente y de forma inconsciente (no con fines de investigación), y gran volumen de datos [96]. Algunos autores consideran el *big data* como una nueva era en la investigación en ciencias de la salud porque permite alcanzar una escala que nunca será alcanzada por los ensayos clínicos [97]. Otros autores destacan la importancia de esta disciplina no sólo en la investigación *per se*, sino por las implicaciones que estas técnicas tendrán sobre las decisiones políticas sanitarias de cara a un mejor uso de los recursos disponibles [98,99].

Sin embargo, no debemos olvidar las limitaciones del *big data*. Ciertos autores alertan sobre los riesgos potenciales y los sesgos asociados al *big data*. La privacidad emerge como el riesgo más importante, o al menos el más mediático. La identificación de los datos clínicos, la propiedad o el control de dichos datos son las tres preocupaciones principales relacionadas con la privacidad [100–102]. La calidad de los datos es otro escollo, ya que debemos tener en cuenta que la investigación no es el fin principal del registro de datos y, por lo tanto, la exactitud y el detalle de los datos no son todo lo óptimos que se desearían para la investigación. La variabilidad intersistema, intercentro e, incluso, intertemporal es otra limitación que puede ocurrir en distintos términos [99]. El *big data* agrupa

muchos formatos de datos, desde datos estructurados a campos de escritura libre, pasando por imágenes diagnósticas o incluso corrientes de datos (*data streaming*) de redes sociales o aplicaciones móviles que no siempre podrán ser interpretadas del mismo modo [100].

En resumen, un reciente meta-análisis concluyó que el uso correcto de los registros sanitarios electrónicos puede mejorar la calidad de los servicios sanitarios (incrementando la eficiencia y la adherencia y reduciendo errores de la medicación) y, por ende, mejorar el uso de recursos, reduciendo costes [103].

4.2. Historia reciente del Big Data

Los sistemas electrónicos se han utilizado en los sistemas sanitarios desde el principio de los años 90 [104]. Esta aparición, como ya se ha explicado, dio origen al big data y los registros sanitarios electrónicos. En 1987, en el Reino Unido se creó la General Practice Research Database (GPRD) por parte del National Institute for Health Research (NIHR) del National Health Service (NHS) [105,106]. Esta base de datos se transformó en la actual Clinical Practice Research Datalink (CPRD) en 2012[107]. Otros países europeos como Italia o Suecia también empezaron a utilizar estas bases de datos en épocas similares [108,109]. Uno de los primeros usos de investigación que se les dio a estas bases de datos fue la detección de potenciales reacciones medicamentosas [109] y de patrones de uso de medicamentos [106,108].

Los sistemas más modernos aparecieron a principio de este siglo. Entre los sistemas más conocidos, además del ya nombrado CPRD, aparecen Mediplus en Alemania y el Reino Unido [104,110], Doctor's Independent Network (DIN) también en el Reino Unido [111] y otras en Estados Unidos como el sistema Pennsylvania Integrated Clinical and Administrative Research Database (PICARD) system, Regenstrief Medical Record System (RMRS), el Clinical Data Repository (CRD) o Kaiser Permanente Southern California (KPSC) records [29,112].

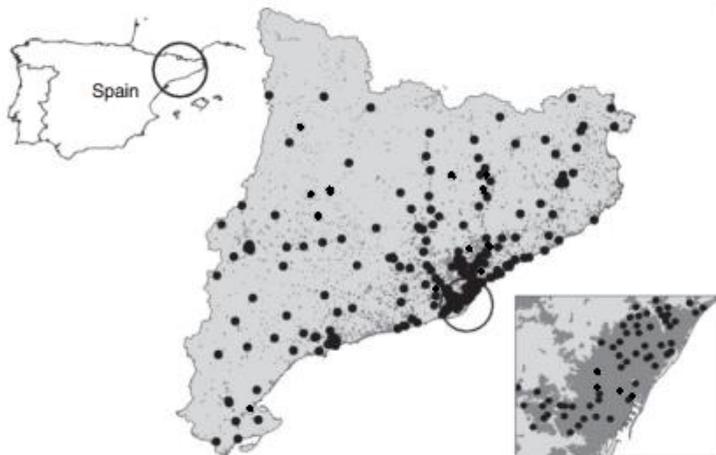
4.3. Big data en España y Cataluña

Como ya se ha comentado con anterioridad (**sección 3.1**), el sistema sanitario español está transferido a cada una de las CCAA. En el caso de Cataluña, los sistemas de información del proveedor principal de Atención Primaria, el ICS, se denominan Sistemas para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria (SIDIAP). Este sistema fue creado en 2010 [94] y contiene información longitudinal de los pacientes tal como variables clínicas y de estilo de vida, sociodemográficas, uso de servicios sanitarios, provisión de prevención terapéutica (educación sanitaria o vacunas) e información sobre los medicamentos (tipo de fármaco, duración del tratamiento, precio pagado por el paciente y por el sistema, fecha de dispensación). Toda esta información cumple con los requerimientos legales: es anónima, está codificada y es segura. Del mismo modo que sistemas de información similares, la forma de registro de la información es a partir de la

Capítulo 1

práctica diaria de los médicos de Atención Primaria en cada uno de los centros de Atención Primaria gestionados por el ICS (**Figura 4.1**).

Figura 4.1. Centros de Atención Primaria que proveen información a SIDIAP



Fuente: Bolibar B et al. SIDIAP database: electronic clinical records in primary care as a source of information for epidemiologic research [113].

4.4. Big Data y adherencia farmacológica

Los datos de prescripción son considerados datos estructurados dentro de los registros sanitarios electrónicos. La validez de estos datos es altamente apreciada debido a que son capaces de identificar elementos tan relevantes como el fármaco prescrito, cuándo fue prescrito, cuando fue (si fue) dispensado, el tiempo que la prescripción estuvo en vigor, cuánto pagó el paciente y cuánto el sistema, quién fue el prescriptor o el centro dónde se prescribió el fármaco.

Estos datos nos ofrecen, una de las maneras más eficientes de medir la adherencia farmacológica. Sin embargo, debemos tener en cuenta que este método tampoco está exento de sesgos (es inviable saber si todos los pacientes se toman la medicación una vez retirada) [20].

De este modo, el big data también ha supuesto un hito en cuanto a la investigación sobre la adherencia farmacológica. La publicación de estudios centrados en explorar la adherencia post-inicial (interrupción/continuación) ha ido incrementando [116,117]. Esta demora con respecto a otros estudios relacionados con big data tiene su origen en la necesidad de combinar diversas bases de datos o sistemas de información (prescripción y dispensación) que no siempre pertenecen a los mismos organismos y que podrían haber reducido la viabilidad de estos estudios en una época más temprana [118]. Pese a esta reciente aparición, el volumen de artículos que exploran la adherencia mediante big data es considerable. Este hecho, junto con la falta de estandarización no sólo en cuanto a

algunos conceptos referentes a la adherencia sino a como construir estos conceptos a partir de las variables de las bases de datos, ha podido llevar a duplicidades o confusiones de términos como ya se ha ejemplificado con la no iniciación en la **sección 2.2**.

Con el fin de solucionar estas divergencias, *Raebel* y *cols* estandarizaron y definieron todos los comportamientos relacionados con la adherencia usando las variables principalmente recogidas en las bases de datos [119]. Los autores sugirieron como medir conceptos como persistencia o discontinuación mediante medidas basadas en la posesión de la medicación (como el ratio de posesión de medicación o la retirada de medicación de continuación) o en períodos libres de fármaco (con medidas como la ausencia de medicación continua o los períodos continuados de excedente de medicación). En el caso de la no iniciación, los autores sugirieron utilizar un pre-período (tiempo libre de dispensación) de entre 12 y 24 meses para medicación de carácter crónico y un mínimo de 10 días para medicación de carácter agudo, y un período de seguimiento de entre uno y dos meses.

Si encaramos las preocupaciones relacionadas con el big data en salud, que han sido explicadas en la sección anterior, desde la perspectiva de estudios de adherencia farmacológica deberíamos apuntar que la definición de estos comportamientos es especialmente sensible a la exactitud. En este sentido, literatura previa apunta algunas discrepancias para un mismo evento entre distintas fuentes de registros (dispensación y prescripción) y entre los registros y los testimonios de los pacientes [120].

Pese a estas limitaciones, debemos tener en mente que el big data es, con diferencia, la forma más eficiente (y pragmática) de evaluar la adherencia en la totalidad de una población. Estas técnicas son la mejor forma de realizar una primera aproximación a un asunto tan complejo como son los comportamientos relacionados con la adherencia farmacológica, ya que nos permite identificar los principales factores de riesgo relacionados con estos comportamientos. Sin embargo, el camino de mejora de la adherencia no acaba en este punto, la información provista por las técnicas de big data debe ser interpretada y, posteriormente, se debe realizar un análisis comprensivo, que vaya más allá de la significación estadística [25]. La identificación de las razones que sustentan estos hallazgos deberían ser el segundo paso en este largo camino y la investigación cualitativa es una opción adecuada para encararlo [121].

5. Cuestiones de investigación y objetivos

A modo de resumen se puede decir que la no iniciación del tratamiento farmacológico es un comportamiento que no ha sido estudiado en profundidad a nivel mundial. Hasta la presente tesis, la prevalencia de la no iniciación y sus factores asociados nunca habían sido explorados en España. Las consecuencias clínicas o económicas de la no iniciación sólo han sido evaluadas en medicación o patologías muy concretas, pero nunca se han evaluado de forma general o en todo un sistema sanitario. De hecho, este comportamiento ha sido obviado con frecuencia en los estudios que evalúan las consecuencias de la falta de adherencia a los medicamentos. Además, el impacto de distintas políticas de copago sobre la iniciación del tratamiento farmacológico en la misma población tampoco ha sido evaluado de forma general con anterioridad.

Por lo tanto, quedan por definir, entre otras, varias cuestiones:

1. ¿Cuál es la prevalencia de no iniciación del tratamientos farmacológico en el sistema público de Atención Primaria?
2. ¿Qué factores se asocian a la no iniciación del tratamiento farmacológico en Atención Primaria?
3. ¿Qué costes están asociados al comportamiento no iniciador?
4. ¿Cómo impactan las políticas de copago de medicamentos en la no iniciación al tratamiento farmacológico?

El objetivo general de esta tesis doctoral es aportar evidencia sobre la no iniciación del tratamiento farmacológico en Atención Primaria en Cataluña, sus consecuencias y sus fluctuaciones basadas en parámetros contextuales.

Los objetivos específicos de esta tesis son los siguientes:

1. Describir la prevalencia de la no iniciación del tratamiento farmacológico en el sistema público de Atención Primaria en Cataluña y la prevalencia de la no iniciación en cada uno de los grupos farmacoterapéuticos más prescritos y costosos para el sistema.
2. Estimar los factores sociodemográficos y clínicos del paciente, el médico y el centro de atención primaria asociados a la no iniciación del tratamiento farmacológico en el sistema público de Atención Primaria en Cataluña.
3. Estimar la diferencia en costes (uso de servicios sanitarios y días de baja laboral) entre los pacientes iniciadores, no iniciadores e iniciadores mixtos en el sistema público en Cataluña.
4. Estimar el impacto de las políticas de copago que fueron efectivas en Cataluña entre 2012 y 2013 en las tasas de no iniciación del tratamiento farmacológico en el sistema público de Atención Primaria en Cataluña, para los distintos perfiles de medicamentos y para los distintos grados de aportación económica de los pacientes.

6. Referencias

1. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, et al. Medication Compliance and Persistence: Terminology and Definitions. *Value Heal.* 2008;11:44–7.
2. Stauffer M, Morrison A, Kaufman A. Defining medication adherence in individual patients. *Patient Prefer. Adherence.* 2015;9:893.
3. Horne R, Weinman J, Barber N, Elliot R, Morgan M. Concordance, adherence and compliance in medicine taking. Brighton; 2005.
4. Pound P, Britten N, Morgan M, Yardley L, Pope C, Daker-White G, et al. Resisting medicines: A synthesis of qualitative studies of medicine taking. *Soc. Sci. Med.* 2005;61:133–55.
5. Rubio-Valera M. Pharmacist intervention in depressed patients. Universitat de Barcelona. Facultat de Farmàcia; 2012.
6. Marks DF, Murray M, Evans B, Estacio EV. Medication Taking: Adherence and Resistance. *Heal. Psychol. Theory, Res. Pract.* Third. London: SAGE Publications; 2010. p. 616.
7. Rubio-Valera M, Serrano-Blanco A, Magdalena-Belío J, Fernández A, García-Campayo J, Pujol MM, et al. Effectiveness of pharmacist care in the improvement of adherence to antidepressants: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Pharmacother.* 2011;45:39–48.
8. Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med. Care.* 2005;43:521–30.
9. Salas M, Hughes D, Zuluaga A, Vardeva K, Lebmeier M. Costs of Medication Nonadherence in Patients with Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Critical Analysis of the Literature. *Value Heal.* 2009;12:915–22.
10. Chang P-Y, Chien L-N, Lin Y-F, Chiou H-Y, Chiu W-T. Nonadherence of Oral Antihyperglycemic Medication Will Increase Risk of End-Stage Renal Disease. *Medicine (Baltimore).* 2015;94:e2051.
11. Dragomir A, Côté R, White M, Lalonde L, Blais L, Bérard A, et al. Relationship between adherence level to statins, clinical issues and health-care costs in real-life clinical setting. *Value Health.* 2010;13:87–94.
12. Mikyas Y, Agodoa I, Yurgin N. A Systematic Review of Osteoporosis Medication Adherence and Osteoporosis-Related Fracture Costs in Men. *Appl. Health Econ. Health Policy.* 2014;12:267–77.
13. Modi A, Siris ES, Tang J, Sen S. Cost and consequences of noncompliance with osteoporosis treatment among women initiating therapy. *Curr. Med. Res. Opin.* 2015;31:757–65.
14. Bitton A, Choudhry NK, Matlin OS, Swanton K, Shrank WH. The Impact of Medication Adherence on Coronary Artery Disease Costs and Outcomes: A Systematic Review. *Am. J. Med.* 2013;126:357.e7–357.e27.
15. Chiatti C, Bustacchini S, Furneri G, Mantovani L, Cristiani M, Misuraca C, et al. The Economic Burden of Inappropriate Drug Prescribing, Lack of Adherence and Compliance, Adverse Drug Events in Older People. *Drug Saf.* Springer International Publishing; 2012;35:73–87.
16. Roebuck MC, Liberman JN, Gemmill-Toyama M, Brennan TA. Medication adherence leads to lower health care use and costs despite increased drug spending. *Health Aff. (Millwood).* 2011;30:91–9.
17. Salvador-Carulla L, Bendeck M, Fernández A, Alberti C, Sabes-Figuera R, Molina C, et al.

Capítulo 1

Costs of depression in Catalonia (Spain). *J. Affect. Disord.* 2011;132:130–8.

18. Lehnert T, Streltchenia P, Konnopka A, Riedel-Heller SG, König H-H. Health burden and costs of obesity and overweight in Germany: an update. *Eur. J. Heal. Econ.* Springer Berlin Heidelberg; 2015;16:957–67.

19. Carls GS, Roebuck MC, Brennan TA, Slezak JA, Matlin OS, Gibson TB. Impact of medication adherence on absenteeism and short-term disability for five chronic diseases. *J. Occup. Environ. Med.* 2012;54:792–805.

20. Andrade SE, Kahler KH, Frech F, Chan KA. Methods for evaluation of medication adherence and persistence using automated databases. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2006;15:565–74.

21. Thengilsdóttir G, Pottegård A, Linnet K, Halldórsson M, Almarsdóttir a. B, Gardarsdóttir H. Do patients initiate therapy? Primary non-adherence to statins and antidepressants in Iceland. *Int. J. Clin. Pract.* 2015;69:597–603.

22. Pottegård A, Christensen RD, Houji A, Christiansen CB, Paulsen MS, Thomsen JL, et al. Primary non-adherence in general practice: A Danish register study. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2014;70:757–63.

23. Fischer M a., Stedman MR, Lii J, Vogeli C, Shrank WH, Brookhart MA, et al. Primary medication non-adherence: Analysis of 195,930 electronic prescriptions. *J. Gen. Intern. Med.* 2010;25:284–90.

24. da Costa FA, Pedro AR, Teixeira I, Bragança F, da Silva JA, Cabrita J. Primary non-adherence in Portugal: findings and implications. *Int. J. Clin. Pharm.* 2015;37:626–35.

25. Zeber JE, Manias E, Williams AF, Hutchins D, Udezi WA, Roberts CS, et al. A systematic literature review of psychosocial and behavioral factors associated with initial medication adherence: a report of the ISPOR medication adherence & persistence special interest group. *Value Health.* 2013;16:891–900.

26. Hutchins DS, Zeber JE, Roberts CS, Williams AF, Manias E, Peterson AM. Initial Medication Adherence-Review and Recommendations for Good Practices in Outcomes Research: An ISPOR Medication Adherence and Persistence Special Interest Group Report. *Value Health.* 2015;18:690–9.

27. Bauer AM, Parker MM, Schillinger D, Katon W, Adler N, Adams AS, et al. Associations between antidepressant adherence and shared decision-making, patient-provider trust, and communication among adults with diabetes: diabetes study of Northern California (DISTANCE). *J. Gen. Intern. Med.* 2014;29:1139–47.

28. Mestre TA, Teodoro T, Reginold W, Graf J, Kasten M, Sale J, et al. Reluctance to start medication for Parkinson's disease: a mutual misunderstanding by patients and physicians. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2014;20:608–12.

29. Shin J, McCombs JS, Sanchez RJ, Udall M, Deminski MC, Cheetham TC. Primary nonadherence to medications in an integrated healthcare setting. *Am. J. Manag. Care.* 2012;18:426–34.

30. Menckeborg TT, Bouvy ML, Bracke M, Hugtenburg JG, Lammers J-W, Raaijmakers JAM. Patients' understanding of the reasons for starting and discontinuing inhaled corticosteroids. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2008;66:255–60.

31. Ax F, Ekedahl A. Electronically transmitted prescriptions not picked up at pharmacies in Sweden. *Res. Social Adm. Pharm.* 2010;6:70–7.

32. Yood RA, Mazor KM, Andrade SE, Emani S, Chan W, Kahler KH. Patient Decision to Initiate Therapy for Osteoporosis: The Influence of Knowledge and Beliefs. *J. Gen. Intern. Med.* 2008;23:1815–21.

33. Arslan LS, Semin S. Attitudes and practices of primary healthcare center patients about drug use in Turkey. *Patient Educ. Couns.* 2006;62:250–9.
34. Solomon MD, Goldman DP, Joyce GF, Escarce JJ. Cost Sharing and the Initiation of Drug Therapy for the Chronically Ill. *Arch. Intern. Med.* 2009;169:740.
35. Shrank WH, Choudhry NK, Fischer MA, Avorn J, Powell M, Schneeweiss S, et al. The Epidemiology of Prescriptions Abandoned at the Pharmacy. *Ann. Intern. Med.* 2010;153:633.
36. Fischer MA, Choudhry NK, Brill G, Avorn J, Schneeweiss S, Hutchins D, et al. Trouble getting started: predictors of primary medication nonadherence. *Am. J. Med.* 2011;124:1081.e9–22.
37. Tamblyn R, Egualé T, Huang A, Winslade N, Doran P. The incidence and determinants of primary nonadherence with prescribed medication in primary care: a cohort study. *Ann. Intern. Med.* 2014;160:441–50.
38. Jackevicius CA, Li P, Tu J V. Prevalence, predictors, and outcomes of primary nonadherence after acute myocardial infarction. *Circulation.* 2008;117:1028–36.
39. Ko DT, Chiu M, Guo H, Austin PC, Marquis J-F, Tu J V. Patterns of use of thienopyridine therapy after percutaneous coronary interventions with drug-eluting stents and bare-metal stents. *Am. Heart J.* 2009;158:592–8.e1.
40. Shah NR, Hirsch AG, Zacker C, Taylor S, Wood GC, Stewart WF. Factors associated with first-fill adherence rates for diabetic medications: a cohort study. *J. Gen. Intern. Med.* 2009;24:233–7.
41. Shah NR, Hirsch AG, Zacker C, Wood GC, Schoenthaler A, Ogedegbe G, et al. Predictors of first-fill adherence for patients with hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2009;22:392–6.
42. Ley 14/1986, de 25 de Abril, General de Sanidad. BOE n.º 102, de 29 de abril de 1986 Spain;
43. Garcia-Armesto S, Abadía-Taira MB, Durán A, Hernández-Quevedo C, Bernal-Delgado E. Spain: Health System Review. *Health Syst. Transit.* London: World Health Organization; 2010;12:1–295.
44. Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del SNS (Boletín Oficial del Estado, número 128, 29-05-2003). Boe Spain; 2003 p. 20567–88.
45. Real Decreto 1517/1981, de 8 de julio. Traspaso de servicios de la Seguridad Social correspondientes a los Institutos Nacionales de la Salud y de Servicios Sociales (Boletín Oficial del Estado, número 176/1981 y 233/1981, de 24-07-1981 y 29-09-1981). 1981;1–38.
46. Real Decreto 1471/2001, de 27 de diciembre, sobre traspaso al Principado de Asturias de las funciones y servicios del Instituto Nacional de la Salud. (Boletín Oficial del Estado, núm 313, 31-12-2001) pp. 50648-50652. 2001;50648–52. Available from: https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2001-24972
47. Real Decreto 1475/2001, de 27 de diciembre, sobre traspaso a la Comunidad Autónoma de Aragón de las funciones y servicios del Instituto Nacional de la Salud. (Boletín Oficial del Estado, número 311, 28-12-2001). 2001;50017–22.
48. Real Decreto 1472/2001, de 27 de diciembre, sobre traspaso a la Comunidad Autónoma de Cantabria de las funciones y servicios del Instituto Nacional de la Salud. (Boletín Oficial del Estado, número 311, 28-12-2001).
49. Real Decreto 1473/2001, de 27 de diciembre, sobre traspaso a la Comunidad Autónoma de La Rioja de las funciones y servicios del Instituto Nacional de la Salud. (Boletín Oficial del Estado, número 301, 28-12-2001).
50. Real Decreto 1474/2001, de 27 de diciembre, sobre traspaso a la Comunidad Autónoma

Capítulo 1

de la Región de Murcia de las funciones y servicios del Instituto Nacional de la Salud. (Boletín Oficial del Estado, número 301, 29-12-2001).

51. Real Decreto 1476/2001, de 27 de diciembre, sobre traspaso a la Comunidad Autónoma de Castilla-La Mancha de las funciones y servicios del Instituto Nacional de la Salud. (Boletín Oficial del Estado, número 311, 28-12-2001).

52. Real Decreto 1480/2001, de 27 de diciembre, sobre traspaso a la Comunidad Autónoma de Castilla-León de las funciones y servicios del Instituto Nacional de la Salud. (Boletín Oficial del Estado, número 311, 28-12-2001). 2002;50038–44.

53. Real Decreto 1477/2001, de 27 de diciembre, sobre traspaso a la comunidad autónoma de Extremadura de funciones y servicios del Instituto Nacional de la Salud (Boletín Oficial del Estado, número 312, 29-12-2001).

54. Real Decreto 1478/2001, de 27 de diciembre, sobre traspaso a la Comunidad Autónoma de las Islas Baleares de las funciones y servicios del Instituto Nacional de la Salud. (Boletín Oficial del Estado, número 311, 28-12-2001).

55. Real Decreto 1479/2001, de 27 de diciembre, sobre traspaso a la Comunidad Autónoma de Madrid de las funciones y servicios del Instituto Nacional de la Salud. (Boletín Oficial del Estado, número 311, 28-12-2001). 2001;50033–8.

56. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales E Igualdad. Sistema Nacional de Salud. España 2012 [Internet]. Secretaría General Técnica, editor. Madrid: OGR Comunicación; 2012. Available from: www.msssi.gob.es

57. BOE Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Madrid; 2015. p. 1–87.

58. Ley 15/1990, de 9 de julio, de ordenación sanitaria de Cataluña. (Diario Oficial de Catalunya, número 1324, 09-07-1990. :1–24.

59. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut . Informe anual del Sistema Nacional de Salud 2008 Catalunya. 2008;1–20. Available from: <http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/equidad/informeAnual2008/CatalunyaSNS2008.pdf>

60. de la Puente Martorell ML. El sistema de atención a la salud en Cataluña: evolución y orientaciones estratégicas desde la perspectiva del Servicio Catalán de la Salud [Internet]. Barcelona; 2010. Available from: http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/publicacions/docs/arxius/sistema_atencio_cast.pdf

61. Servei Català de la Salut. Generalitat de Catalunya. CatSalut [Internet]. Available from: <http://catsalut.gencat.cat/ca/inici/>

62. Estadísticas Sanitarias IY. ORGANIZACIÓN GENERAL DE LA ATENCIÓN PRIMARIA EN LAS COMUNIDADES AUTÓNOMAS Sistema de Información de Atención Primaria (SIAP). 2010;

63. Generalitat de Catalunya. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Revisió de la dimensió socioeconòmica de la fórmula d'assignació de recursos de l'atenció primària [Internet]. Barcelona; 2016. Available from: http://observatorisalut.gencat.cat/web/.content/minisite/observatorisalut/ossccrisi_salut/Fitxers_crisi/Revisio_dimensio_socioeconomica_formula_241116.pdf

64. Catalunya CSC de la SD de SG de. Memòria del CatSalut 2015. Barcelona; 2015.

65. Bolívar B, Fina Avilés F, Morros R, del Mar García-Gil M, Hermsilla E, Ramos R, et al. Base de datos SIDIAP: la historia clínica informatizada de Atención Primaria como fuente de información para la investigación epidemiológica. Med. Clin. (Barc). 2012;138:617–21.

66. Luiza VL, Chaves LA, Silva RM, Emmerick ICM, Chaves GC, Fonseca de Araújo SC, et al. Pharmaceutical policies: effects of cap and co-payment on rational use of medicines. Luiza VL, editor. *Cochrane database Syst. Rev.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2015;CD007017.
67. OECD. Pharmaceutical Spending (indicator) [Internet]. 2017 [cited 2017 Mar 16]. Available from: <https://data.oecd.org/healthres/pharmaceutical-spending.htm>
68. Sinnott S-J, Normand C, Byrne S, Woods N, Whelton H. Copayments for prescription medicines on a public health insurance scheme in Ireland. *Pharmacoepidemiol. drug safety* *Pharmacoepidemiology drug Saf.* 2016;25:696–704.
69. Linnert K, Halldórsson M, Thengilsdóttir G, Einarsson ÓB, Jónsson K, Almarsdóttir AB. Primary non-adherence to prescribed medication in general practice: lack of influence of moderate increases in patient copayment. *Fam. Pract.* 2013;30:69–75.
70. Expansión. Datosmacro.com PIB de España - Producto Interior Bruto [Internet]. 2016 [cited 2017 Mar 20]. Available from: <http://www.datosmacro.com/pib/espana>
71. Ministerio de Hacienda y Función Pública. Gobierno de España. Indicadores sobre Gasto Farmacéutico y Sanitario [Internet]. Available from: <http://www.minhap.gob.es/ES/CDI/SeguimientoLeyEstabilidad/Paginas/Indicadores-sobre-Gasto-Farmac%C3%A9utico-y-Sanitario.aspx>
72. Julián-Jiménez A. El copago y su contribución a la equidad: implicaciones para los servicios de urgencias. *Gac. Sanit.* 2012;26:490–1.
73. Rodríguez M, Puig-Junoy J. Por qué no hay que temer al copago. *Gac. Sanit.* 2012;26:78–9.
74. Benach J, Tarafa G, Muntaner C. El copago sanitario y la desigualdad: ciencia y política. *Gac. Sanit.* 2012;26:80–2.
75. Drummond M, Towse A. Is it time to reconsider the role of patient co-payments for pharmaceuticals in Europe? *Eur. J. Heal. Econ.* 2012;13:1–5.
76. Costa Font J, Gemmill Toyama M. Does cost sharing really reduce inappropriate prescriptions among the elderly? *Health Policy (New York)*. [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2011;101:195–208. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.healthpol.2010.09.001>
77. Austvoll-Dahlgren A, Aaserud M, Vist GE, Ramsay C, Oxman AD, Sturm H, et al. Pharmaceutical policies: effects of cap and co-payment on rational drug use. In: Austvoll-Dahlgren A, editor. *Cochrane Database Syst. Rev.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2008. p. CD007017.
78. Artículo 41. Ley 5/2012, del 20 de marzo, de medidas fiscales, financieras y administrativas y de creación del impuesto sobre las estancias en establecimientos turísticos. (Diario Oficial de la Generalitat de Catalunya, número 6094, 23-3-2012).
79. Real Decreto-ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones [Internet]. Dispon. en URL <http://www.boe.es/boe/dias/2012/> ... 2012 p. 31278. Available from: <http://www.boe.es/boe/dias/2012/04/24/pdfs/BOE-A-2012-5403.pdf> \n<http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Real+Decreto-ley+16/2012,+de+20+de+abril,+de+medidas+urgentes+para+garantizar+la+sostenibilidad+del+Sistema+Nacional+de+Salud+y+m>
80. Tribunal Constitucional. Sentencia 71/2014, de 6 de mayo de 2014. Recurso de inconstitucionalidad 7208-2012. Interpuesto por la Presidenta del Gobierno en funciones en relación con sendos preceptos de la Ley del Parlamento de Cataluña 5/2012, de 20 de marzo, de medidas fiscales, . 2014;6–32. Available from:

Capítulo 1

<http://hj.tribunalconstitucional.es/HJ/es/Resolucion/Show/23957>

81. Aaserud M, Austvoll-Dahlgren A, Kösters JP, Oxman AD, Ramsay C, Sturm H. Pharmaceutical policies: effects of reference pricing, other pricing, and purchasing policies. In: Oxman AD, editor. *Cochrane Database Syst. Rev.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2006. p. CD005979.
82. Harris BL, Stergachis A, Ried LD. The effect of drug co-payments on utilization and cost of pharmaceuticals in a health maintenance organization. *Med. Care.* 1990;28:907–17.
83. Dormuth CR, Maclure M, Glynn R, Neumann P, Brookhart MA, Schneeweiss S, et al. Emergency hospital admissions after income-based deductibles and prescription copayments in older users of inhaled medications. *Clin. Ther. Elsevier;* 2008;30:1038–50.
84. RAND Corporation Research. The Health Insurance Experiment. RAND Heal. [Internet]. Santa Monica; 2006;1–5. Available from: http://www.rand.org/content/dam/rand/pubs/research_briefs/2006/RAND_RB9174.pdf
85. Chernew ME, Newhouse JP. What does the RAND Health Insurance Experiment tell us about the impact of patient cost sharing on health outcomes? *Am. J. Manag. Care.* 2008;14:412–4.
86. Blais L, Couture J, Rahme E, LeLorier J. Impact of a cost sharing drug insurance plan on drug utilization among individuals receiving social assistance. *Health Policy.* 2003;64:163–72.
87. Puig-Junoy J, Rodríguez-Feijóo S, Lopez-Valcarcel BG. Paying for formerly free medicines in Spain after 1 year of co-payment: changes in the number of dispensed prescriptions. *Appl. Health Econ. Health Policy.* 2014;12:279–87.
88. Tamblyn R, Laprise R, Hanley JA, Abrahamowicz M, Scott S, Mayo N, et al. Adverse events associated with prescription drug cost-sharing among poor and elderly persons. *JAMA.* 2001;285:421–9.
89. Chernew M, Gibson TB, Yu-Isenberg K, Sokol MC, Rosen AB, Fendrick AM. Effects of increased patient cost sharing on socioeconomic disparities in health care. *J. Gen. Intern. Med.* 2008;23:1131–6.
90. Puig-Junoy J, Rodríguez-Feijóo S, González López-Valcárcel B, Gómez-Navarro V. Impact of the Pharmaceutical Copayment Reform on the Use of Antidiabetics, Antithrombotics and for Chronic Obstructive Airway Disease Agents, Spain. *Rev. Esp. Salud Publica.* 2016;90:E6.
91. González López-Valcárcel B, Librero J, García-Sempere A, Peña LM, Bauer S, Puig-Junoy J, et al. Effect of cost sharing on adherence to evidence-based medications in patients with acute coronary syndrome. *Heart.* 2017;[In Press].
92. Wang PS, Patrick AR, Dormuth CR, Avorn J, Maclure M, Canning CF, et al. The Impact of Cost Sharing on Antidepressant Use Among Older Adults in British Columbia. *Psychiatr. Serv.* 2008;59:377–83.
93. Dormuth CR, Glynn RJ, Neumann P, Maclure M, Brookhart AM, Schneeweiss S. Impact of two sequential drug cost-sharing policies on the use of inhaled medications in older patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Clin. Ther.* 2006;28:964–78.
94. García-Gil MDM, Hermosilla E, Prieto-Alhambra D, Fina F, Rosell M, Ramos R, et al. Construction and validation of a scoring system for the selection of high-quality data in a Spanish population primary care database (SIDIAP). *Inform. Prim. Care.* 2011;19:135–45.
95. Schneeweiss S, Avorn J. A review of uses of health care utilization databases for epidemiologic research on therapeutics. *J. Clin. Epidemiol.* 2005;58:323–37.
96. Fallik D. For Big Data, Big Questions Remain. *Health Aff.* 2014;33:1111–4.
97. Weil AR. Big Data In Health: A New Era For Research And Patient Care. *Health Aff.*

2014;33:1110–1110.

98. Bates DW, Saria S, Ohno-Machado L, Shah A, Escobar G. Big data in health care: using analytics to identify and manage high-risk and high-cost patients. *Health Aff. (Millwood)*. 2014;33:1123–31.

99. Halamka JD. Early experiences with big data at an academic medical center. *Health Aff. (Millwood)*. 2014;33:1132–8.

100. Roski J, Bo-Linn GW, Andrews TA. Creating value in health care through big data: opportunities and policy implications. *Health Aff. (Millwood)*. 2014;33:1115–22.

101. Pérez G. Peligros del uso de los big data en la investigación en salud pública y en epidemiología. *Gac. Sanit. Sociedad Española de Salud Pública y Administración Sanitaria*; 2016;30:66–8.

102. Parra Calderón CL. Big data en sanidad en España: la oportunidad de una estrategia nacional. *Gac. Sanit. Sociedad Española de Salud Pública y Administración Sanitaria*; 2016;30:63–5.

103. Campanella P, Lovato E, Marone C, Fallacara L, Mancuso A, Ricciardi W, et al. The impact of electronic health records on healthcare quality: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Public Health*. 2016;26:60–4.

104. Lawrenson R, Williams T, Farmer R. Clinical information for research; the use of general practice databases. *J. Public Health Med*. 1999;21:299–304.

105. McCarthy M, Wilson-Davis K, McGavock H. Relationship between the number of partners in a general practice and the number of different drugs prescribed by that practice. *Br. J. Gen. Pract*. 1992;42:10–2.

106. McGavock H, Wilson-Davis K, Rafferty T. A “compass” for general practitioner prescribers. *Health Trends*. 1994;26:28–30.

107. National Institute for Health Research (NIHR). Clinical Practice Research Datalink [Internet]. Available from: www.cprd.com

108. Montanaro N, Magrini N, Vaccheri A, Battilana M. Drug utilization in general practice: prescribing habits of National Formulary drugs by GPs of Emilia Romagna (Italy) in 1988 and 1989. *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 1992;42:401–8.

109. Linnarsson R. Drug interactions in primary health care. A retrospective database study and its implications for the design of a computerized decision support system. *Scand. J. Prim. Health Care*. 1993;11:181–6.

110. Dietlein G, Schröder-Bernhardi D. Use of the mediplus patient database in healthcare research. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther*. 2002;40:130–3.

111. Carey IM, Cook DG, De Wilde S, Bremner SA, Richards N, Caine S, et al. Developing a large electronic primary care database (Doctors’ Independent Network) for research. *Int. J. Med. Inform*. 2004;73:443–53.

112. Weiner MG, Lyman JA, Murphy S, Weiner M. Electronic health records: high-quality electronic data for higher-quality clinical research. *Inform. Prim. Care*. 2007;15:121–7.

113. Bolívar B, Fina Avilés F, Morros R, García-Gil M del M, Hermsilla E, Ramos R, et al. SIDIAP database: electronic clinical records in primary care as a source of information for epidemiologic research. *Med. clínica. Elsevier*; 2012;138:617–21.

114. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. BIFAP: Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria [Internet]. Available from: www.bifap.org

115. Salvador Rosa A, Moreno Pérez JC, Sonogo D, García Rodríguez LA, de Abajo Iglesias FJ.

Capítulo 1

The BIFAP project: database for pharmaco-epidemiological research in primary care. *Aten. Primaria* [Internet]. 2002 [cited 2015 Nov 30];30:655–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12525343>

116. Briesacher BA, Andrade SE, Fouayzi H, Chan KA. Comparison of drug adherence rates among patients with seven different medical conditions. *Pharmacotherapy*. 2008;28:437–43.

117. McGinnis B, Olson KL, Magid D, Bayliss E, Korner EJ, Brand DW, et al. Factors related to adherence to statin therapy. *Ann. Pharmacother*. 2007;41:1805–11.

118. Harbig P, Barat I, Lund Nielsen P, Damsgaard EM. Instantaneous detection of nonadherence: quality, strength, and weakness of an electronic prescription database. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf*. 2012;21:323–8.

119. Raebel MA, Schmittiel J, Karter AJ, Konieczny JL, Steiner JF. Standardizing terminology and definitions of medication adherence and persistence in research employing electronic databases. *Med. Care*. 2013;51:S11–21.

120. Ekedahl A, Brosius H, Jönsson J, Karlsson H, Yngvesson M. Discrepancies between the electronic medical record, the prescriptions in the Swedish national prescription repository and the current medication reported by patients. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf*. 2011;20:1177–83.

121. Gil-Girbau M, Aznar-Lou I, Peñarrubia-María M, Fernandez A, Fajó-Pascual M, Moreno-Peral P, et al. El problema de la no-iniciación al tratamiento farmacológico: resultados preliminares de un estudio cualitativo. Zaragoza; 2016.

122. Ismaila A, Corriveau D, Vaillancourt J, Parsons D, Dalal A, Su Z, et al. Impact of adherence to treatment with tiotropium and fluticasone propionate/salmeterol in chronic obstructive pulmonary diseases patients. *Curr. Med. Res. Opin.* [Internet]. 2014 [cited 2016 May 11];30:1427–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24666181>

123. Katon W, Cantrell CR, Sokol MC, Chiao E, Gdovin JM. Impact of antidepressant drug adherence on comorbid medication use and resource utilization. *Arch. Intern. Med*. 2005;165:2497–503.

124. Raebel MA, Ellis JL, Carroll NM, Bayliss EA, McGinnis B, Schroeder EB, et al. Characteristics of patients with primary non-adherence to medications for hypertension, diabetes, and lipid disorders. *J. Gen. Intern. Med.* [Internet]. 2012 [cited 2015 Jun 15];27:57–64. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3250550&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

125. Aznar-Lou I, Fernández A, Gil-Girbau M, Fajó-Pascual M, Moreno-Peral P, Peñarrubia-Teresa MT, et al. Initial medication non-adherence: prevalence and predictive factors in a cohort of 1.6 million primary care patients. *Br. J. Clin. Pharmacol*. 2017;

126. Collins B. Big Data and Health Economics: Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats. *Pharmacoeconomics* [Internet]. Springer International Publishing; 2016 [cited 2017 Jan 28];34:101–6. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40273-015-0306-7>

127. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Orden SLT/106/2013. DIARIO OFICIAL DE LA GENERALITAT DE CATALUÑA [Internet]. Spain (Catalonia); 2013 p. 1–10. Available from: <http://www.gencat.cat/dogc>

128. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Orden SLT/79/2014. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Spain (Catalonia): Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya; 2014 p. 1–9.

129. Ministerio de Empleo y Seguridad Social. Real Decreto 1046/2013. Boletín oficial del estado. Spain; 2013 p. 106560–1.

130. Instituto Nacional de Estadística. Decil de salarios del empleo principal. Encuesta de Población activa (EPA). Año 2014. Madrid; 2014.
131. Lumley T, Diehr P, Emerson S, Chen L. The importance of the normality assumption in large public health data sets. *Annu. Rev. Public Health* [Internet]. 2002 [cited 2016 Aug 22];23:151–69. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11910059>
132. Leckie G, Charlton C. runmlwin : A Program to Run the MLwiN Multilevel Modeling Software from within Stata. *J. Stat. Softw.* [Internet]. 2012;52:1–40. Available from: <http://www.jstatsoft.org/>
133. Løkke A, Hilberg O, Tønnesen P, Ibsen R, Kjellberg J, Jennum P. Direct and indirect economic and health consequences of COPD in Denmark: a national register-based study: 1998–2010. *BMJ Open* [Internet]. 2014 [cited 2016 Dec 15];4:e004069. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24394800>
134. Brown MT, Bussell J, Dutta S, Davis K, Strong S, Mathew S. Medication Adherence: Truth and Consequences. *Am. J. Med. Sci.* [Internet]. 2016 [cited 2016 Oct 3];351:387–99. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27079345>
135. Conn VS, Ruppap TM, Maithe Enriquez R, Cooper PS. Patient-Centered Outcomes of Medication Adherence Interventions: Systematic Review and Meta-Analysis. *Value Heal.* [Internet]. 2016 [cited 2016 Dec 20];19:277–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27021763>
136. Grupo de Eco Salud UPLGC DG. de Ordenación Personal. Informe Descriptivo Encuesta adjudicatarios MIR-R1. Convocatoria 2012-2013 [Internet]. Las Palmas de Gran Canaria; 2014. Available from: <http://www.mssi.gob.es/profesionales/formacion/necesidadEspecialistas/doc/InformeMIR2013.pdf>
137. Møller Pedersen K. Pricing and reimbursement of drugs in Denmark. *Eur. J. Heal. Econ.* 2003;4:60–5.
138. Johnson HM, Warner RC, LaMantia JN, Bowers BJ. “I have to live like I’m old.” Young adults’ perspectives on managing hypertension: a multi-center qualitative study. *BMC Fam. Pract.* 2016;17:31.
139. Velasco C, Vinasco AM, Trilla A. Immigrant perceptions of the Spanish National Healthcare System and its services. *Aten. Primaria.* 2015;48:149–58.
140. Saurina C, Vall-Llosera L, Saez M. A qualitative analysis of immigrant population health practices in the Girona Healthcare Region. *BMC Public Health.* 2010;10:379.
141. Suurmond J, Uiters E, de Bruijne MC, Stronks K, Essink-Bot M-L. Negative health care experiences of immigrant patients: a qualitative study. *BMC Health Serv. Res.* 2011;11:10.
142. Aznar-Lou I, Serrano-Blanco A, Fernández A, Luciano J V, Rubio-Valera M. Attitudes and intended behaviour to mental disorders and associated factors in catalan population, Spain: cross-sectional population-based survey. *BMC Public Health.* 2016;16:127.
143. Timmerman L, Stronks DL, Groeneweg JG, Huygen FJ. Prevalence and determinants of medication non-adherence in chronic pain patients: a systematic review. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2016;60:416–31.
144. Jones DE, Carson KA, Bleich SN, Cooper LA. Patient trust in physicians and adoption of lifestyle behaviors to control high blood pressure. *Patient Educ. Couns.* 2012;89:57–62.
145. Kazerooni R, Bounthavong M, Watanabe JH. Association of Copayment and Statin Adherence Stratified by Socioeconomic Status. *Ann. Pharmacother.* 2013;47:1463–70.
146. Viswanathan M, Golin CE, Jones CD, Ashok M, Blalock SJ, Wines RCM, et al. Interventions to Improve Adherence to Self-administered Medications for Chronic Diseases in the United States. *Ann. Intern. Med. American College of Physicians;* 2012;157:785.

Capítulo 1

Capítulo 2

Métodos y resultados

Capítulo 2

Artículo 1

Initial medication non-adherence: prevalence and predictive factors in a cohort of 1.6 million primary care patients

Aznar-Lou I

Gil-Girbau M

Moreno-Peral P

Serrano-Blanco A

March-Pujol MA

Rubio-Valera M

Fernández A

Fajó-Pascual M

Peñarrubia-María MT

Sánchez-Niubó A

Jové AM

British Journal of Clinical Pharmacology. 2017. Jun;83(6):1328-40

PHARMACOEPIDEMIOLOGY

Initial medication non-adherence: prevalence and predictive factors in a cohort of 1.6 million primary care patients

Correspondence Maria Rubio-Valera, Teaching, Research & Innovation Unit, Fundació Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, C\ Doctor Antoni Pujadas 42 08830, Sant Boi de Llobregat (Barcelona), Spain. Tel.: +34 9 3640 6350 (ext. 12546); Fax: +34 9 3652 0051; E-mail: mrubio@pssjd.org

Received 20 July 2016; **Revised** 30 November 2016; **Accepted** 13 December 2016

Ignacio Aznar-Lou^{1,2,3}, Ana Fernández⁴, Montserrat Gil-Girbau¹, Marta Fajó-Pascual⁵, Patricia Moreno-Peral^{2,6}, María Teresa Peñarrubia-Teresa⁷, Antoni Serrano-Blanco^{2,8}, Albert Sánchez-Niubó^{8,9}, María Antonia March-Pujol³, Anna Maria Jové⁷ and Maria Rubio-Valera^{1,2,3}

¹Teaching, Research & Innovation Unit, Fundació Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Spain, ²Primary Care Prevention and Health Promotion Research Network (redIAPP), Barcelona, Spain, ³School of Pharmacy, University of Barcelona, Barcelona, Spain, ⁴Mental Health Policy Unit, The Brain and Mind Research Institute; and Centre for Disability Research and Policy, Faculty of Health Sciences, University of Sydney, Sydney, Australia, ⁵Faculty of Health and Sport Sciences, University of Zaragoza, Huesca, Spain, ⁶Unidad de Investigación del Distrito Sanitario de Atención Primaria Málaga-Guadalhorce, Málaga, Spain; Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Málaga, Spain, ⁷Insitut Catalá de la Salut (ICS), Catalonia, Spain, ⁸Parc Sanitari Sant Joan de Déu, Sant Boi de Llobregat, Spain, and ⁹CIBER en Epidemiología y Salud Pública, CIBERESP, Spain

Keywords adherence, big data, clinical pharmacology, pharmacoepidemiology, primary care

AIMS

Adherence to medicines is vital in treating diseases. Initial medication non-adherence (IMNA) – defined as not obtaining a medication the first time it is prescribed – has been poorly explored. Previous studies show IMNA rates between 6 and 28% in primary care (PC). The aims of this study were to determine prevalence and predictive factors of IMNA in the most prescribed and expensive pharmacotherapeutic groups in the Catalan health system.

METHODS

This is a retrospective, register-based cohort study which linked the Catalan PC System (Spain) prescription and invoicing databases. Medication was considered non-initiated when it was not collected from the pharmacy by the end of the month following the one in which it was prescribed. IMNA prevalence was calculated using July 2013–June 2014 prescription data. Predictive factors related to patients, general practitioners and PC centres were identified through multilevel logistic regression analyses. Missing data were attributed using simple imputation.

RESULTS

Some 1.6 million patients with 2.9 million prescriptions were included in the study sample. Total IMNA prevalence was 17.6% of prescriptions. The highest IMNA rate was observed in anilides (22.6%) and the lowest in angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitors (7.4%). Predictors of IMNA are younger age, American nationality, having a pain-related or mental disorder and being treated by a substitute/resident general practitioner in a resident-training centre.

CONCLUSIONS

The rate of IMNA is high when all medications are taken into account. Attempts to strengthen trust in resident general practitioners and improve motivation to initiate a needed medication in the general young and older immigrant population should be addressed in Catalan PC.



WHAT IS ALREADY KNOWN ABOUT THIS SUBJECT

- The prevalence of initial medication non-adherence (IMNA) oscillates between 6 and 28%.
- IMNA varies depending on the population, medicines and country, along with gender, age and some specific diseases associated with it.
- IMNA rates oscillate in some pharmacological groups and predictive factors in PC.

WHAT THIS STUDY ADDS

- Prevalence of IMNA was 17%, ranging from 8% (ACE inhibitors) to 23% (anilides).
- Nationality and patient diseases were strong predictors of IMNA; clinically relevant interactions existed between nationality and age, disability and mental disorders.
- Prescriptions issued in a teaching centre and/or by a substitute/resident GP increased the odds of IMNA.

Introduction

Although adherence to medicines is vital in achieving clinical goals and treating diseases [1, 2], research clearly shows high rates of non-adherence [3, 4]. Consequences of non-adherence may vary from worsening health status to an increase in health service usage [1, 5, 6]. However, most studies have focused on post-initiation medication non-adherence (skipping doses, taking lower or higher doses, or discontinuing treatment) and little attention has been paid to initial medication non-adherence (IMNA) [7, 8]. IMNA is defined as not obtaining a medication the first time it is prescribed [9]. IMNA is defined by a preperiod (the minimum time to consider a prescription event as new) and a follow-up period (the length of time to a dispensing event once a prescription has been made out) [9]. Primary non-adherence has been used as a synonymous term for IMNA as it describes the situation where medication is not dispensed at the pharmacy. However, some authors use the description primary non-adherence regardless of whether it is the first prescription or not, thus including post-IMNA [2, 10]. For the purposes of this study, IMNA is the most accurate term. The first studies reporting IMNA rates were published in the second half of the 2000s [11, 12]. The very few papers that specifically addressed the problem of IMNA suggest that prevalence rates oscillate between 4% and 40% in specific populations or specialized care [13, 14] and between 6% and 28% in the general population in primary care [7, 10, 15–17]. IMNA rates vary depending on the medication under consideration, the duration of the preperiod and follow-up period, and where the study is performed [9].

Identifying the medicines with higher IMNA prevalence is important for designing strategies to deal with this issue. The varying preperiod and follow-up period within studies, together with the fact that most studies focused only on specific medication, limit our capacity to identify the most problematic pharmacological groups. To our knowledge, the first study to compare different groups was carried out in Denmark. It involved all the anatomic groups and 15 pharmacotherapeutic groups over a 4-month follow-up period. The highest IMNA rates in anatomic groups were found in drugs from the blood and blood-forming organs and genitourinary system groups, with 16.9% and 12.3% two-year IMNA prevalence, respectively. The pharmacotherapeutic subgroup with the highest IMNA rate was nonsteroidal anti-inflammatory drugs [7].

Adherence is complex health-related behaviour that is affected not only by patient profile but also by interpersonal and institutional factors [1]. IMNA predictive factors include being female, younger age, taking more than three medicines and having a low income [7, 15]. However, there are no studies exploring the impact of the General Practitioner (GP) or Primary Care Centre (PCC) characteristics on IMNA.

Since the patient is never in contact with the prescribed medication, IMNA is a completely specific form of non-adherence which affects the entire health system. Having a detailed view of the pharmacological subgroups where this behaviour is more prevalent and the factors that predict IMNA is necessary to minimize this phenomenon. As far as we know, in Spain, this information has still not been studied in a large population in detail because of the challenge of linking prescription and dispensing databases. The recent connection of prescription and invoicing (i.e., dispensing) databases offers a unique opportunity for health care systems to explore this issue.

The aims of this study were: (i) to calculate IMNA prevalence for the most prescribed and expensive pharmacotherapeutic groups within the Catalan health system; (ii) to determine IMNA predictive factors with respect to prescription, GP and PCC; and (iii) to evaluate how variations in the definition of the IMNA follow-up period affect IMNA rates.

Methods

We followed the STROBE statement for the reporting of observational studies in epidemiology [18]. This was a retrospective, register-based cohort study of primary care patients being prescribed a new medication in Catalonia (Spain) between July 2013 and June 2014. Data were obtained from the public Primary Healthcare System database in Catalonia (Institut Català de la Salut-ICS): System for the Development of Research in Primary Care (SIDRAP) [19]. The study obtained approval from the Idiap-JordiGol i Gurina Ethics Committee (P14/140) and the Fundació Sant Joan de Déu Ethics Committee (PIC-111-14).

Setting

The Spanish public healthcare system provides universal coverage for citizens and foreign nationals. It is funded through taxes and free of charge at the moment of use. With regard

to prescribed medication, patients only pay a proportion of the total price of the medication as determined by their employment (pensioner or active) and socioeconomic status. To obtain reimbursement for the dispensed medication, the pharmacies send monthly registries of the medication dispensed to the healthcare authorities. It is a decentralized system, where each of the 17 Spanish Autonomous Communities controls health planning, public health and the management of health services [20]. In Catalonia, a region of over 7.5 million inhabitants, there are 371 publicly funded PCCs. A total of 294 are managed by the ICS and these cover 80% of the Catalan population (5.8 million) [21]. Primary care is the first point of contact with the system. Each individual has an assigned GP who issues all the prescriptions except when he/she is on leave or the consultation is done by a substitute or resident GP.

SIDIAP database

The SIDIAP database was implemented in 2010 and includes all the information on primary care patients covered by the ICS [21]: patients' sociodemographic and clinical data, prescribed and dispensed medication, prescriber,

sociodemographic characteristics of the prescriber, PCC and PCC characteristics.

Regarding prescriptions, the SIDIAP database registers prescribed medication dispensed at pharmacies. Public sources also register the total cost of the medication, the invoiced amount and the month the pharmacies invoice the ICS.

The SIDIAP database is managed by public healthcare authorities. It is anonymous, encoded and secure, and meets all current legal requirements.

Sample

This study includes patients (>14 years old) that were newly prescribed a medication included in the list of the 10 most prescribed pharmacotherapeutic subgroups or in the seven most costly in 2014 for the ICS (Table 1). To be considered an initial prescribing event, the length of preperiod required, free of prescriptions from the same pharmacotherapeutic subgroups, was 2 months. A specific rule was stated for the penicillin with extended spectrum subgroup where a preperiod of 1 month was used. There were two exceptions in pharmacotherapeutic subgroup inclusion: (1) combinations of penicillin (including beta-lactamase inhibitors) were

Table 1

Number of prescriptions per pharmacological subgroup, IMNA rates 1, 2 and 3 months after prescription month and proportion of single prescription filled

Pharmacological Subgroup (ATC code)	Number of prescriptions (%)	IMNA rates (%)			Single prescription filled ^a (%)
		One month after prescription month	Two months after prescription month	Three months after prescription month	
All groups	2857 948 (100)	17.62	16.66	16.05	53.64
Proton pump inhibitors (A02BC)^{bc}	314 339 (11.00)	18.37	17.25	16.58	47.56
Insulins and analogues for injection, long acting (A10AE)^c	8270 (0.29)	13.17	9.47	7.78	13.17
Platelet aggregation inhibitors excl. heparin (B01AC)^b	34 139 (1.19)	11.78	9.92	9.11	23.02
ACE inhibitors, plain (C09AA)^b	74 346 (2.60)	7.46	6.18	5.66	17.91
HMG CoA reductase inhibitors (C10AA)^{bc}	69 602 (2.44)	8.80	7.37	6.74	10.04
Penicillin with extended spectrum (J01CA)^b	358 567 (12.55)	9.81	9.47	9.22	76.88
Propionic acid derivatives (M01AE)^b	813 525 (28.47)	21.22	20.38	19.74	60.00
Anilides (N02BE)^b	635 301 (22.23)	22.61	21.20	20.73	52.96
Other antiepileptics (N03AX)^c	55 728 (1.95)	11.54	10.30	9.78	40.84
Benzodiazepine derivatives (N05BA)^b	285 018 (9.97)	16.75	15.82	15.32	51.56
Selective serotonin reuptake inhibitors (N06AB)^b	97 635 (3.42)	11.51	10.12	9.55	26.94
Adrenergics in combination with corticosteroids or other drugs, excl. anticholinergics (R03AK)^c	37 840 (1.32)	13.99	12.03	10.74	47.52
Anticholinergics (R03BB)^c	73 638 (2.58)	9.37	8.51	8.06	58.79

^aOnly prescriptions filled the month they were prescribed or the following month

^bMost prescribed pharmacological subgroup

^cMost expensive pharmacological subgroups



excluded because of similarities between this subgroup and the penicillin with extended spectrum subgroup; and (2) the other antidepressants subgroup was excluded because it is mainly prescribed by specialists. Both were among the seven most expensive subgroups.

Outcome

Prescriptions are registered at the moment they are written up while dispensing is registered monthly (when the pharmacies send the invoices to the ICS at the end of the month). Consequently, if a medication is prescribed during the final days of any given month and dispensed the following month, it will be registered as dispensed during the month following prescription.

IMNA was defined as not having collected the prescribed medicine from a pharmacy either in the month it was prescribed or the following month (follow-up period).

Potential IMNA predictors at the prescription/patient level were: gender, age (at the time of the prescription), nationality [grouped into Spain, Europe (not including Spain), Africa, Americas and Asia-Oceania], socioeconomic status (five categories, from low to high for urban areas, and a rural category), and active diseases and comorbidities (number of active diseases) at the moment of prescription. Diseases are recorded in the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10). The most prevalent groups of pathologies were selected in this study and clustered as follows: allergy; pain (including arthritis, arthrosis, rheumatological diseases and back pain); respiratory (including asthma and COPD); disability (including blindness, urinary incontinency and hypoacusia); cardiovascular (cardiovascular diseases, arterial hypertension, dyslipidemia and dependency on alcohol or tobacco, although they are not cardiovascular conditions, are included as cardiovascular risk factors); mental (depression, schizophrenia, and neurotic, stress and somatic symptom disorders); neurological (neuropathy, epilepsy and migraine); diabetes mellitus (DM1 and DM2); digestive (cirrhosis, chronic constipation, hernia hiatus, peptic ulcer, dyspepsia and gastroesophageal reflux disease); and thyroid-related diseases.

Potential IMNA predictors at the GP level were gender, age and GP type (assigned or substitute/resident). Substitute GPs are fully trained GPs who cover for the assigned GP when he or she is on leave and resident GPs are GPs in a training period. At the PCC level, the type of centre (resident-training centre or not) was also registered.

According to the literature, adherence to medicines is related to patient (sociodemographic and clinical), GP and PCC factors [1]. Consequently, this study includes those factors potentially related to non-adherence included in the SIDIAP database.

Analysis

Prevalence of overall IMNA and by pharmacological group was calculated as the proportion of non-filled prescriptions in the month they were issued or the following month. Sensitivity analysis regarding the definition of IMNA was done in two ways. First, the IMNA follow-up period was increased to 2 and 3 months following the prescription month. Second, as a patient may fill the prescription but not initiate

the medication, we estimated the proportion, in a worst case scenario, of patients who filled only one prescription in the month it was prescribed or the following month and never filled it again; they may have filled a prescription but not taken the medication.

Four variables had missing values: nationality (40%), socioeconomic status (10%), GP gender (10%) and age (10%). We generated one imputed database using multivariate imputation with chained equations using all the available variables in the model. To assess the reliability of the imputation model, we randomly eliminated the same proportion of missing values from the database without missing data ($n = 1319\ 224$) and ran the imputation model. Subsequently, imputed values were compared to the original values. Erroneous imputation values were around 5% in all four variables. GP age was missing only for those GPs that were substitutes and/or resident GPs who were younger than the sample of GPs registered in the database. Thus, age of the GPs was assumed to be 32.5 years, which corresponds to the mean age of substitutes and residents [22].

To assess the patient, GP and PCC variables that predict IMNA, we used multilevel logistic regression with three levels: prescription, GP and PCC. The intraclass correlation coefficients (ICC) for GP and PCC were 0.023 [95% confidence interval (CI): 0.022; 0.024] and 0.011 (95% CI: 0.009; 0.013), respectively. Parameters of the multilevel models were estimated using the second order Taylor approximation and penalized quasi-likelihood method [23]. First, we tested all variables in bivariate multilevel logistic regression models to determine odds ratios (OR) of potential IMNA predictive factors. To select the relevant variables, we used criteria of statistical significance and effect size. Categorical variables with a P -value < 0.05 and an OR lower than 0.9 or higher than 1.1, and continuous variables with a P -value < 0.05 and an OR lower than 0.99 or higher than 1.01, were included in the multivariate multilevel logistic regression model.

We only explored interactions that met previously explained criteria, i.e., those that were able to invert the OR of any of their isolated terms and the interaction between assigned GP and resident-training PCC because we considered it a high-quality indicator of the training process. Thus, we included the following interactions in the models: PCC type and GP type; nationality and disability, nationality and mental disorder; nationality and patient age; disability and cardiovascular disease; cardiovascular disease and mental disorder; cardiovascular disease and respiratory disease; DM and digestive disorder; DM and thyroid gland-related disorder.

Descriptive analyses were performed with Stata MP13.0 while multilevel analyses were performed with the combination of Stata MP13.0 and MlwiN v.2.33 through the *runmlwin* command developed by Leckie and Charlton [23].

Results

Sociodemographic characteristics

A total of 1599 286 patients met the study inclusion criteria. This population was newly prescribed the 2857 948 medications included in the study. There were

6953 GPs from 294 PCCs. Table 2 details the characteristics of patients, GPs and PCCs.

Prevalence of IMNA

IMNA rates and results from the bivariate analysis are presented in Table 1. Overall, the prevalence of IMNA in the month following prescription was 17.62%. The highest prevalence of IMNA was observed in the anilides group (22.61%) and the lowest in the ACE inhibitors group (7.46%).

The prevalence of IMNA 2 and 3 months following prescription was 16.66% and 16.05%, respectively. Overall, 53.64% of prescriptions were filled before the end of the month following the prescription month and never filled again.

Predictors of IMNA

Univariate analysis. Table 3 shows IMNA predictors based on the bivariate logistic multilevel models. Female and older patients were more likely to initiate treatment. Having a nationality other than Spanish or African was a strong predictor of IMNA. In comparison to not having a particular disease, patients with this active disease, with the exception of allergy, were more likely to initiate medication. Among all nationalities, diabetes mellitus was a strong predictor of initial medication adherence. The odds of IMNA decreased when the number of active diseases increased. When GPs were younger and/or female, IMNA was more likely. The odds of IMNA increased when the prescription was issued by a substitute or a resident GP or at a resident-training PCC.

Interactions. The highest decrease in the likelihood of IMNA when nationality interacts with other pathologies such as mental disorder or disability was shown in other Europeans compared to the same nationality without the pathology. Young age was an IMNA protective factor for all nationalities. Interactions between pathologies might raise or attenuate the likelihood of IMNA but, in all cases, people with comorbidities showed a lower likelihood of IMNA. Being prescribed a new treatment by a substitute/resident GP at a resident-training PCC increased the likelihood of IMNA.

Multivariate analysis. The multilevel multivariate logistic regression model is shown in Table 4. Older age, being a Spaniard or African and having a disease other than pain or mental disorders were protective factors for IMNA. Clinically relevant interactions include those between nationality and age; nationality and disability; nationality and mental disorders; and type of GP and type of PCC. Figure 1 shows how the prevalence of IMNA, based on this analysis, evolved as patients of different nationalities got older. The African population consistently showed the lowest odds of IMNA independently of age. In the younger population, the nationalities with the greatest likelihood of IMNA were American and Spanish. This changed in the elderly; other European became the nationality with the second highest likelihood of IMNA while Spaniards' likelihood of IMNA decreased and approached that of Africans. Getting a prescription at a teaching centre and/or from a substitute or resident GP increased the odds of

IMNA. Mental disorders and disability moderated the likelihood of IMNA in some nationalities. The largest effect was shown for the African population. The African population with a mental disorder had greater likelihood of IMNA than the African population without a mental disorder. This effect was seen in a similar way in the Spanish population but the effect was smaller. In contrast, the population from the Americas has a greater likelihood of initiating pharmacological treatment when they have a mental disorder.

Discussion

This is the first study conducted in Spain, and probably the largest worldwide, to assess IMNA prevalence and predictive factors. It is part of a larger mixed-method project including an ongoing qualitative study. Understanding patients' reasons for non-initiation of medication, together with pharmacoepidemiological results, will complement understanding of IMNA. We found that at least 17.62% of new prescriptions issued in the Catalan public primary care system are not dispensed in the month following prescription. This rate slightly decreases to 16.05% when the follow-up period is 3 months.

Prevalence of IMNA in our study is in line with the findings of other studies which reported rates of IMNA ranging from 9% to 36% on a wide variety of medications prescribed in primary care [7, 16, 17, 24]. Between-country differences could be explained by differences in preperiod and follow-up period used in the studies. However, Pottegård *et al.* showed that 90% of patients who filled their prescriptions within 4 months, did it within the first week [7]. Similarly, Shin *et al.* showed an increase in initial medication adherence of only 1.8% when the follow-up period increased from 14 to 90 days [16]. We only observed an increase in initial medication adherence of 1.5% between 1 and 3 months. These data indicate that most patients who fill a new medication do so within the first month.

Lowest rates of IMNA are observed in penicillins and medications for some chronic conditions [such as ACE inhibitors, HMG CoA reductase inhibitors or selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI)]. This supports the hypothesis that initial medication adherence is more likely if patients perceive the disease as severe and/or threatening [25]. In line with this, rates of non-adherence after 1 month are highly reduced after 3 months in all chronic conditions but remained high in treatments typically prescribed for symptomatic diseases (i.e., anilides and proton pump inhibitors). The highest rates of IMNA are observed in medicines prescribed for short-term acute pathologies, such as anilides (e.g., paracetamol), propionic acid derivatives (e.g., ibuprofen) and proton pump inhibitors (e.g., omeprazole). Another possible explanation for IMNA in medications for symptomatic diseases is that the patients had units of the drug in the medicine cabinet ('the medicine-cabinet effect') from previous use (prescription to the patient or a relative, over-the-counter dispensation) [26].

High rates of single-prescription-filled were seen in pharmacological groups mainly prescribed to treat acute disorders



Table 2

Characteristics of the sample: stratified at prescription, patient, general practitioner and primary care centre level

Patient level	n = 1599 286	%
Gender (female)	925 824	57.89
Age^a (mean ± SD)	52.40 ± 19.42	
Area socioeconomic status		
Urban 1	220 346	13.78
Urban 2	254 482	15.91
Urban 3	268 714	16.80
Urban 4	280 018	17.51
Urban 5	280 268	17.52
Rural	295 458	18.47
Nationality		
Spaniard	1271 812	79.52
American^b	129 556	8.10
Asian/Oceanian	35 365	2.21
Other European	56 637	3.54
African	105 916	6.62
Prescription level	n = 2857 948	%
Active diseases^c		
Allergy	93 216	3.26
Pain	1 362 423	47.67
Back pain	967 534	33.85
Arthrosis	454 917	15.92
Rheumatologic disease	308 644	10.80
Respiratory disease	299 407	10.48
Disability	596 308	20.86
Blindness	353 698	12.38
Cardiovascular	1583 872	55.42
Arterial hypertension	849 242	29.72
Dyslipidemia	566 309	19.82
Dependency to substances	732 328	25.62
Mental disorder	885 806	30.99
Mood disorders	501 844	17.56
Other mental disorders^d	503 916	17.63
Neurological	329 015	11.51
Diabetes mellitus	312 537	10.94
Diabetes mellitus 2	302 383	10.58
Digestive system disorder	495 810	17.35
Thyroid gland related disease	218 444	7.64
Number of comorbidities; grouped^e (mean ± SD)	2.16 ± 1.51	

(continues)

Table 2

(Continued)

General Practitioner level	n = 6953	%
Gender (female)	3319	65.16
Age (mean ± SD)	47.54 ± 10.13	
Assigned GPs	5093	73.25
Substitute/Resident	1860	26.75
Primary Care Centre level	n = 294	%
Training Centre	72	24.49

^aAge of the patient in years when first prescription in the study period was made

^bAmerican refers to the Americas (North, Central and South America)

^cSubcategories of active diseases are only shown when prevalence is higher than 10%

^dOther mental disorders include schizophrenia, schizotypal, delirious, neurotic, stress-related and somatic symptom disorders

^eSum of group of pathologies

where a single prescription may suffice. However, attention must be paid to medications for chronic pathologies such as ACE inhibitors, SSRIs, insulins and anticholinergics, where filling just one prescription represents a pathology-control failure, independently of whether the medication was taken or not. The greatest rise in rates between the 1-month rate and single-prescription-filled was observed in anticholinergics. Although pathologies treated by these medications also require multiple prescriptions, the explanation may be linked to patient difficulties or unfamiliarity with more complex pharmaceutical devices such as inhalers or nebulizers [27].

Consistent with other studies [7, 15–17, 24], younger people were less likely to initiate treatment. This could be explained by the fact that young people, who are generally healthier, do not perceive the new diagnosis as threatening [25] or, alternatively, react to the new diagnosis with anger and refuse to take medication for a chronic condition [28].

Nationality showed the highest effect in relation to IMNA, especially among people from the Americas, who usually immigrate from Central and South America [26]. This could be explained by mistrust or misconception about the Spanish health system; Velasco *et al.* [29] showed that around 25% of people from these countries have difficulties navigating the Spanish primary health care system. Similarly, the prevalence of IMNA is higher in the European and Asian population older than 27 and 65 years, respectively. Cultural beliefs and GP-patient communication might explain these rates, as other authors previously pointed out [30, 31]. Young immigrants, possibly better adapted to the system [32, 33], have lower rates of IMNA than Spaniards. However, little is known about the adaptation of the young immigrant population to the health care system.

The effect of mental disorders on IMNA varies according to nationality, with higher rates in Asians and Africans with mental disorders. This could be explained by higher social stigma regarding mental disorders in the Asian and African immigrant populations [34, 35]. The increase in likelihood of IMNA in patients with pain disorders might be related to

Table 3

IMNA rates and odds ratio for variables at the patient, General Practitioner and Primary Care Centre: multilevel bivariate logistic regression analysis

Variable	Proportion of IMNA (%)	Odds ratio	95% confidence interval
Patient characteristics			
Gender			
Male	17.84	Ref	
Female	17.47	0.98	0.97, 0.98
Age ^a (continuous)		0.97	0.97, 0.97
Socioeconomic status			
Urban 1	18.17	Ref	Ref
Urban 2	18.16	0.99	0.98, 1.00
Urban 3	17.83	0.98	0.96, 0.99
Urban 4	17.80	0.97	0.96, 0.99
Urban 5	18.58	0.99	0.98, 1.00
Rural	15.37	0.95	0.93, 0.96
Nationality			
Spaniard	16.56	Ref	
American ^b	26.39	1.77	1.76, 1.79
Asian/Oceanian	21.50	1.28	1.26, 1.31
Other European	20.70	1.35	1.33, 1.38
African	16.61	1.03	1.02, 1.05
Active diseases^c			
Allergy	19.14	1.09	1.07, 1.11
Pain	16.26	0.82	0.82, 0.83
Respiratory disease	14.92	0.80	0.79, 0.81
Disability	13.00	0.65	0.64, 0.65
Cardiovascular	14.45	0.61	0.61, 0.62
Mental disorder	17.09	0.95	0.94, 0.95
Neurological	17.37	0.95	0.94, 0.96
Diabetes mellitus	9.94	0.49	0.49, 0.50
Digestive system disorder	14.82	0.77	0.76, 0.77
Thyroid gland-related disease	14.60	0.79	0.78, 0.80
Number of comorbidities; grouped ^d (continuous)		0.84	0.83, 0.84
General Practitioner (GP) characteristics			
Gender			
Male	16.54	Ref	
Female	17.61	1.05	1.04, 1.07
Age (continuous)		0.99	0.99, 0.99
Type of GP			
Assigned GP	17.24	Ref	
Substitute/Resident GP	20.97	1.29	1.26, 1.32
Primary Centre Care characteristics			
Training Centre			

(continues)



Table 3

(Continued)

Variable Patient characteristics	Proportion of IMNA (%)	Odds ratio	95% confidence interval
No		Ref	
Yes		1.13	1.08, 1.19
Clinically relevant interactions			
Nationality × Patient age^a (continuous)			
Constant		0.77	0.75, 0.79
Spaniard		Ref	
American		1.09	1.05, 1.12
Asian/Oceanian		0.72	0.68, 0.76
Other European		0.86	0.82, 0.91
African		0.65	0.63, 0.67
Age (1 year increase)		0.97	0.97, 0.97
American × Age (1 year increase)		1.005	1.005, 1.006
Asian/Oceanian × Age (1 year increase)		1.007	1.005, 1.008
Other European × Age (1 year increase)		1.005	1.004, 1.006
African × Age (1 year increase)		1.004	1.003, 1.005
Disability × Cardiovascular disease			
Constant		0.27	0.27, 0.28
None		Ref	
Disability		0.78	0.77, 0.80
Cardiovascular disease		0.66	0.65, 0.66
Disability × Cardiovascular disease		0.84	0.82, 0.85
Disability × Diabetes mellitus (DM)			
Constant		0.23	0.23, 0.24
None		Ref	
Disability		0.67	0.67, 0.68
DM		0.50	0.49, 0.50
Disability × DM		1.19	1.15, 1.22
Mental disorder × Cardiovascular disease			
Constant		0.27	0.26, 0.28
None		Ref	
Mental disorder		0.94	0.93, 0.95
Cardiovascular disease		0.59	0.59, 0.60
Mental disorder × Cardiovascular disease		1.11	1.10, 1.13
Cardiovascular disease × Respiratory disease			
Constant		0.27	0.26, 0.27
None		Ref	
Cardiovascular disease		0.62	0.62, 0.63
Respiratory disease		0.92	0.91, 0.94

(continues)

Table 3

(Continued)

Variable	Proportion of IMNA (%)	Odds ratio	95% confidence interval
Patient characteristics			
Cardiovascular disease × Respiratory disease		0.88	0.86, 0.90
Diabetes mellitus (DM) × Digestive disorder			
Constant		0.23	0.22, 0.23
None		Ref	
DM		0.48	0.48, 0.49
Digestive disorder		0.77	0.76, 0.78
DM × Digestive disorder		1.17	1.14, 1.21
Diabetes mellitus (DM) × Thyroid gland-related disease			
Constant		0.22	0.22, 0.23
None		Ref	
DM		0.49	0.48, 0.49
Thyroid gland-related disease		0.78	0.76, 0.78
DM × Thyroid gland-related disease		0.48	1.14, 1.21
Nationality × Disability			
Constant		0.21	0.21, 0.22
Spaniard		Ref	
American		1.65	1.63, 1.67
Asian/Oceania		1.18	1.15, 1.20
Other European		1.26	1.25, 1.29
African		0.95	0.94, 0.97
Disability		0.65	0.64, 0.65
Spaniard × Disability		Ref	Ref
American × Disability		1.28	1.24, 1.32
Asian/Oceanian × Disability		1.25	1.16, 1.36
Other European × Disability		1.12	1.06, 1.19
African × Disability		1.32	1.26, 1.40
Nationality × Mental disorder			
Constant		0.19	0.19, 0.20
Spaniard		Ref	
American		1.80	1.78, 1.82
Asian/Oceanian		1.27	1.24, 1.29
Other European		1.37	1.34, 1.39
African		1.02	1.01, 1.03
Mental		0.98	0.97, 0.99
Spaniard × Mental disorder		Ref	Ref
American × Mental disorder		0.93	0.91, 0.96
Asian/Oceanian × Mental disorder		1.05	0.98, 1.13
Other European × Mental disorder		0.95	0.92, 0.99
African × Mental disorder		1.06	1.02, 1.10

(continues)



Table 3

(Continued)

Variable	Proportion of IMNA (%)	Odds ratio	95% confidence interval
Patient characteristics			
Training Centre (TC) × Assigned GP			
Constant		0.19	0.19, 0.20
Not TC × Assigned GP		Ref	
Substitute/Resident GP		1.25	1.21, 1.28
TC		1.06	1.01, 1.12
TC × Substitute/Resident GP		1.08	1.04, 1.13

^aAge in years refers to the first prescription made in the study period

^bAmerican refers to the Americas (North, Central and South America)

^cReference, for each of the active diseases, was population who had the active disease against the population who did not

^dSum of group of pathologies

Table 4

Multilevel multivariate logistic regression analysis of the dependence of IMNA on several characteristics of patient, General Practitioner and Primary Care Centre

Patient characteristics	Odds ratio	95% confidence interval
Constant	0.71	0.69, 0.72
Age ^a (continuous)	0.98	0.98, 0.98
Nationality		
Spaniard	Ref	
American ^b	1.11	1.07, 1.14
Asian/Oceanian	0.71	0.67, 0.76
Other European	0.88	0.84, 0.92
African	0.65	0.63, 0.67
Comorbidity^c		
Pain	1.08	1.07, 1.08
Respiratory disease	0.93	0.92, 0.94
Disability	0.94	0.93, 0.95
Cardiovascular	0.94	0.93, 0.95
Mental disorder	1.01	1.00, 1.02
Diabetes mellitus	0.80	0.79, 0.81
Digestive disorder	0.97	0.96, 0.97
Thyroid gland-related disease	0.94	0.93, 0.95
General Practitioner (GP) characteristics		
Substitute/Resident GP	1.18	1.16, 1.20
Primary Care Centre characteristics		
Training Centre (TC)	1.04	1.01, 1.11

(continues)

Table 4

(Continued)

Patient characteristics	Odds ratio	95% confidence interval
Interactions		
Nationality × Age		
Spaniard × Age	Ref	
American × Age	1.004	1.004, 1.005
Asian/Oceanian × Age	1.006	1.004, 1.007
European (not Spain) × Age	1.004	1.003, 1.005
African × Age	1.003	1.002, 1.004
Nationality × Disability		
Spaniard × Disability	Ref	
American × Disability	1.05	1.02, 1.08
Asian and Oceanian × Disability	1.01	0.93, 1.10
European (not Spain) × Disability	0.97	0.91, 1.02
African × Disability	1.07	1.02, 1.13
Nationality × Mental disorder		
Spain × Mental disorder	Ref	
American × Mental disorder	0.96	0.94, 0.99
Asia/Oceania × Mental disorder	1.07	0.99, 1.15
Europe (not Spain) × Mental disorder	0.97	0.93, 1.01
African × Mental disorder	1.07	1.04, 1.11
TC × Substitute/Resident GP	1.04	1.00, 1.09

^aAge in years refers to the first prescription made in the study period

^bAmerican refers to the Americas (North, Central and South America)

^cReference, for each of the active diseases, was population who had the active disease against population who did not

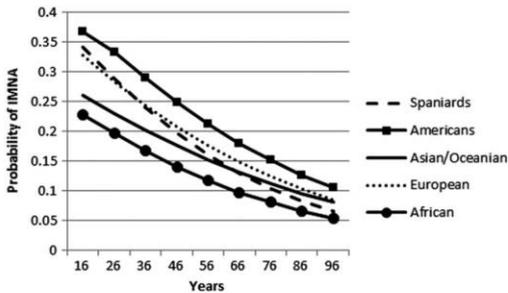


Figure 1

Trends in IMNA based on interaction between age of patient and nationality in multilevel multivariate logistic regression model

the ‘medicine-cabinet effect’ and the fact that medication taken for mild symptomatic pathologies, which reduce symptoms without acting on the origin of the disease, may have a low benefit-risk ratio. On the other hand, patients with chronic pathologies such as diabetes or cardiovascular disorders, who may have greater awareness of the consequences of their condition [36, 37], showed a lower likelihood of IMNA.

The prescriber plays a role in the initiation of medicines. Trust in the GP has been described as associated with achievement of clinical goals and adherence [13, 38]. In our study, prescriptions from assigned GPs showed lower IMNA rates. Furthermore, in resident-training PCCs, prescriptions not issued by the assigned GP had an even higher likelihood of IMNA. Patient trust could decrease because resident GPs are receiving training and are normally younger GPs who conduct the consultation unassisted.

Strengths and limitations

The main strengths of this study are that it is highly representative and considers a large number of pharmacological treatments. Our study included most of the population (80% of the Catalan population). As far as we know, this study analysed one of the largest samples in the pharmacoepidemiological field to date. Interactions between potential IMNA predictive factors have never been explored. In this regard, our results revealed interesting findings. Interpreting those findings was one of the most challenging aspects of the study.

Working with administrative registry studies has inherent limitations. We had missing information about some GPs so we imputed this information to minimize the issue. Some relevant variables – related to patients’ beliefs about medication or illness, GP–patient relationship and adverse-effect experiences – which could influence IMNA were not recorded in clinical charts and could not be explored.

The definition of IMNA is based on matching prescription and invoicing databases. The invoicing database only provides monthly invoicing data. This limitation prevented us from determining the exact time span between when the prescription was issued and when it was filled at the pharmacy. Another limitation related to the IMNA definition is

that dispensing does not necessarily imply consumption and we might have underestimated IMNA. To deal with this potential limitation, we took a conservative approach and extended the follow-up period to at least 1 month and carried out sensitivity analyses on distinct follow-up periods and by single-filled prescription. In contrast, as previously mentioned, the ‘medicine-cabinet effect’ might have overestimated the IMNA rate.

In conclusion, the rate of IMNA in Catalonia is high when all medications are taken into account. IMNA rates decreased slightly when follow-up periods longer than 1 month were analysed. IMNA is specially marked in the young population in general and in the older immigrant population. Acute pathologies and related medication are especially sensitive to IMNA. The representativeness of this study may help health planners when establishing new strategies. Improving trust in resident GPs, ensuring optimum care in the vulnerable immigrant population and strengthening the motivation of young people to initiate a needed pharmacological treatment, as well as explaining the importance of not abandoning a newly-prescribed medication, should be addressed in primary care.

Competing Interests

There are no competing interests to declare.

We thank María Luisa Vázquez and Victoria Porthé from *Consorci de Salut i Social de Catalunya* for their help in interpreting the interaction between nationality and gender in IMNA. We thank Stephen Kelly for help in English language editing.

Funding

This research was funded by the project ‘El problema de la no iniciación del tratamiento farmacológico: evaluación con métodos mixtos’ (PI14/00052) included in the Spanish National Plan for R&D cofunded by the Institute of Health Carlos III (ISCIII) and the European Fund for Regional Development (FEDER).

Contributors

M.R.V., A.F., M.F.J., P.M.P., M.T.P.M. and A.M.J. designed the original study. I.A.L., A.S.N., M.R.V. and A.F. designed and conducted the analysis strategy. I.A.L., with the help of all authors, wrote the manuscript. All authors contributed to editing and approved the final version of the manuscript.

References

- Marks DF, Murray M, Evans B, Estacio EV. Medication Taking: Adherence and Resistance. In: *Health Psychology: Theory, Research and Practice*, 3rd edn. London: Sage Publications, 2010; 410–36.
- da Costa FA, Pedro AR, Teixeira I, Bragança F, da Silva JA, Cabrita J. Primary non-adherence in Portugal: findings and implications. *Int J Clin Pharm* 2015; 37: 626–35.



- 3 Cramer JA. A systematic review of adherence with medications for diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1218–24.
- 4 DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Med Care* 2004; 42: 200–9.
- 5 Ismail A, Corriveau D, Vaillancourt J, Parsons D, Dalal A, Su Z, *et al.* Impact of adherence to treatment with tiotropium and fluticasone propionate/salmeterol in chronic obstructive pulmonary diseases patients. *Curr Med Res Opin* 2014; 30: 1427–36.
- 6 Chang P-Y, Chien L-N, Lin Y-F, Chiou H-Y, Chiu W-T. Nonadherence of oral antihyperglycemic medication will increase risk of end-stage renal disease. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e2051.
- 7 Pottegård A, Christensen RD, Houji A, Christiansen CB, Paulsen MS, Thomsen JL, *et al.* Primary non-adherence in general practice: a Danish register study. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70: 757–63.
- 8 Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppert T, *et al.* A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 73: 691–705.
- 9 Hutchins DS, Zeber JE, Roberts CS, Williams AF, Manias E, Peterson AM. Initial medication adherence – review and recommendations for good practices in outcomes research: an ISPOR Medication Adherence and Persistence Special Interest Group Report. *Value Health* 2015; 18: 690–9.
- 10 Fischer MA, Stedman MR, Lii J, Vogeli C, Shrank WH, Brookhart MA, *et al.* Primary medication non-adherence: analysis of 195,930 electronic prescriptions. *J Gen Intern Med* 2010; 25: 284–90.
- 11 Hansen DG, Vach W, Rosholm J-U, Søndergaard J, Gram LF, Kragstrup J. Early discontinuation of antidepressants in general practice: association with patient and prescriber characteristics. *Fam Pract* 2004; 21: 623–9.
- 12 Jackevicius CA, Li P, Tu JV. Prevalence, predictors, and outcomes of primary nonadherence after acute myocardial infarction. *Circulation* 2008; 117: 1028–36.
- 13 Bauer AM, Parker MM, Schillinger D, Katon W, Adler N, Adams AS, *et al.* Associations between antidepressant adherence and shared decision-making, patient-provider trust, and communication among adults with diabetes: Diabetes Study of Northern California (DISTANCE). *J Gen Intern Med* 2014; 29: 1139–47.
- 14 Mestre TA, eodoro T T, Reginold W, Graf J, Kasten M, Sale J, *et al.* Reluctance to start medication for Parkinson's disease: a mutual misunderstanding by patients and physicians. *Parkinsonism Relat Disord* 2014; 20: 608–12.
- 15 Thengilsdóttir G, Pottegård A, Linnet K, Halldórsón M, Almarsdóttir AB, Gardarsdóttir H. Do patients initiate therapy? Primary non-adherence to statins and antidepressants in Iceland. *Int J Clin Pract* 2015; 69: 597–603.
- 16 Shin J, McCombs JS, Sanchez RJ, Udall M, Deminski MC, Cheetham TC. Primary nonadherence to medications in an integrated healthcare setting. *Am J Manag Care* 2012; 18: 426–34.
- 17 Fischer MA, Choudhry NK, Brill G, Avorn J, Schneeweiss S, Hutchins D, *et al.* Trouble getting started: predictors of primary medication nonadherence. *Am J Med* 2011; 124: 1081.e9–22.
- 18 von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147: 573–7.
- 19 Bolibar B, Fina Avilés F, Morros R, García-Gil Mdel M, Hermsilla E, Ramos R, *et al.* SIDIAP database: electronic clinical records in primary care as a source of information for epidemiologic research. *Med Clínica* 2012; 138: 617–21.
- 20 Garcia-Armesto S, Abadía-Taira MB, Durán A, Hernández-Quevedo C, Bernal-Delgado E. Spain: Health system review. *Health Syst Transit* 2010; 12: 17–295.
- 21 García-Gil MDM, Hermsilla E, Prieto-Alhambra D, Fina F, Rosell M, Ramos R, *et al.* Construction and validation of a scoring system for the selection of high-quality data in a Spanish population primary care database (SIDIAP). *Inform Prim Care* 2011; 19: 135–45.
- 22 Grupo de Eco Salud ULPGC DG de Ordenación Personal. Informe Descriptivo Encuesta adjudicatarios MIR-R1. Convocatoria 2012–2013 [online]. Available at <http://www.mssi.gob.es/profesionales/formacion/necesidadEspecialistas/doc/InformeMIR2013.pdf> (last accessed 27 September 2016).
- 23 Leckie G, Charlton C. runmlwin: A program to run the MLwiN multilevel modeling software from within Stata. *J Stat Softw* 2012; 52: 1–40.
- 24 Tamblyn R, Egale T, Huang A, Winslade N, Doran P. The incidence and determinants of primary nonadherence with prescribed medication in primary care: a cohort study. *Ann Intern Med* 2014; 160: 441–50.
- 25 Gil-Girbau M, Aznar-Lou I, Peñarrubia-María M, Fernández A, Fajó-Pascual M, Moreno-Peral P, *et al.* El problema de la no-iniciación al tratamiento farmacológico: resultados preliminares de un estudio cualitativo. Zaragoza, 2016.
- 26 Instituto Nacional de Estadística (INE). Encuesta Nacional de Inmigrantes. Resultados por continentes y países más representados. Año 2007. Available at <http://www.ine.es/jaxi/Tabla.htm?path=/t20/p319/a2007/p03/10/&file=04001.px&L=0> (last accessed 5 January 2017).
- 27 Sharafkhaneh A, Wolf RA, Goodnight S, Hanania NA, Make BJ, Tashkin DP. Perceptions and attitudes toward the use of nebulized therapy for COPD: patient and caregiver perspectives. *COPD* 2013; 10: 482–92.
- 28 Johnson HM, Warner RC, LaMantia JN, Bowers BJ. 'I have to live like I'm old.' Young adults' perspectives on managing hypertension: a multi-center qualitative study. *BMC Fam Pract* 2016; 17: 31.
- 29 Velasco C, Vinasco AM, Trilla A. Immigrant perceptions of the Spanish National Healthcare System and its services. *Aten Primaria* 2015; 48: 149–58.
- 30 Saurina C, Vall-Llosera L, Saez M. A qualitative analysis of immigrant population health practices in the Girona healthcare region. *BMC Public Health* 2010; 10: 379.
- 31 Suurmond J, Uiters E, Buijij MC, Stronks K, Essink-Bot M-L. Negative health care experiences of immigrant patients: a qualitative study. *BMC Health Serv Res* 2011; 11: 10.
- 32 Kwak K, Rudmin F. Adolescent health and adaptation in Canada: examination of gender and age aspects of the healthy immigrant effect. *Int J Equity Health* 2014; 13: 103.
- 33 Portes A, Vickstrom E, Aparicio R. Coming of age in Spain: the self-identification, beliefs and self-esteem of the second generation. *Br J Sociol* 2011; 62: 387–417.
- 34 Aznar-Lou I, Serrano-Blanco A, Fernández A, Luciano JV, Rubio-Valera M. Attitudes and intended behaviour to mental disorders and associated factors in Catalan population, Spain:

Initial medication non-adherence: prevalence and predictive factors



cross-sectional population-based survey. *BMC Public Health* 2016; 16: 127.

- 35** Evans-Lacko S, Henderson C, Thornicroft G. Public knowledge, attitudes and behaviour regarding people with mental illness in England 2009–2012. *Br J Psychiatry Suppl* 2013; 55: s51–s57.
- 36** Hagger MS, Orbell S. A meta-analytic review of the common-sense model of illness representations. *Psychol Health* 2003; 18: 141–84.
- 37** Ross S, Walker A, MacLeod MJ. Patient compliance in hypertension: role of illness perceptions and treatment beliefs. *J Hum Hypertens* 2004; 18: 607–13.
- 38** Jones DE, Carson KA, Bleich SN, Cooper LA. Patient trust in physicians and adoption of lifestyle behaviors to control high blood pressure. *Patient Educ Couns* 2012; 89: 57–62.

Capítulo 2

Artículo 2

Initial medication non-adherence in primary care: Impact on use of healthcare services and productivity losses

Aznar-Lou I

Gil-Girbau M

Fajó-Pascual M

Serrano-Blanco A

Sánchez-Niubó A

Rubio-Valera M

Fernández A

Sabés-Figuera R

Peñarrubia-María MT

Moreno-Peral P

March-Pujol MA

British Journal of General Practice. Aceptado: 5 de Abril de 2017. Publicación prevista: Septiembre 2017.

Initial medication non-adherence in primary care: Impact on use of healthcare services and productivity losses

Ignacio Aznar-Lou^{a,b,c}, Ana Fernández^{b,d}, Montserrat Gil-Girbau^{a, c, e}, Ramón Sabés-Figuera^{b,f}, Marta Fajó-Pascual^g, María Teresa Peñarrubia-María^{b,h}, Antoni Serrano-Blanco^{a,b,i}, Patricia Moreno-Peral^{e,j}, Albert Sánchez-Niubóⁱ, Marian March-Pujol^{b,c}, Maria Rubio-Valera^{a,b,c}

- a) Teaching, Research & Innovation Unit, Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Spain.
- b) Centro de Investigación Biomédica en Red en Epidemiología y Salud Pública, CIBERESP, Madrid, Spain.
- c) School of Pharmacy, University of Barcelona, Barcelona, Spain.
- d) Community Health Service, Public Health Agency of Barcelona, Barcelona, Spain.
- e) Primary Care Prevention and Health Promotion Research Network (redIAPP), Spain.
- f) Faculty of Economic and Business Science, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Spain.
- g) Faculty of Health and Sport Sciences, University of Zaragoza, Huesca, Spain.
- h) Insitut Catalá de la Salut (ICS), Catalonia, Spain.
- i) Parc Sanitari Sant Joan de Déu, University of Barcelona, Sant Boi de Llobregat, Spain.
- j) Unidad de Investigación del Distrito Sanitario de Atención Primaria Málaga-Guadalhorce, Málaga, Spain; Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Málaga, Spain.

Corresponding author: Maria Rubio-Valera. C\ Doctor Antoni Pujadas 42 08830. Sant Boi de Llobregat (Barcelona). Phone: 0034 936406350 (ext. 12543); e-mail: mrubio@pssjd.org

Acknowledgments: We thank Mr Christopher Charlton from University of Bristol for his help in command runmlwin configuration to develop multilevel linear regression analysis. We thank Mr Stephen Kelly for help in English editing.

ABSTRACT

Background: Initial medication non-adherence (IMNA) is highly prevalent in Primary Care but no previous studies have evaluated its impact on use of healthcare services and/or days on sick leaves.

Aim: To estimate the impact of IMNA in the use of healthcare services, days of sick leave and costs overall and on specific medication groups.

Design and setting: This was a 3-year longitudinal register-based study including all primary care patients (a cohort of 1.7 million) that were prescribed a new medication in Catalonia (Spain) in 2012.

Methods: Thirteen of the most prescribed and/or costly medication subgroups were considered. All medication and medication subgroups (chronic, analgesics and penicillin) were analyzed. We considered number of use of health care services and days on sick leave. Multilevel multivariate linear regression was used. Three levels were included: patient, general practitioner and primary care center.

Results: Although initially adherent patients made a higher use of medicines and some healthcare services than non-adherent and partially adherent patients, they had lower productivity losses, producing a net economic return, especially when drugs for acute diseases (e.g. penicillins) were considered. IMNA produced higher economic burden to the system in the short term.

Conclusions: IMNA seems to have a short-term impact in productivity losses and costs. The clinical consequences and long-term economic consequences of IMNA need to be assessed. Interventions to promote initial medication adherence in Primary Care might reduce costs and improve health outcomes.

Keywords: Primary health care; Medication adherence; Health services research; Sick leave; Big-data.

HOW THIS FITS IN

What is already known?

Initial Medication Non Adherence (IMNA) in Primary Care prevalence ranges between 7 and 28%. To date, only three papers have compared distinct medication groups in large representative samples.

As far as we know, there is no published evidence on the economic impact of IMNA.

What does the paper add to existing knowledge?

This study assessed the impact of IMNA in Primary Care on the use of health services and sick leave in a large representative sample (1.7 million patients). Using big data analysis, we evaluated the entire population treated by public health care services in Catalonia (Spain).

Economic impact of IMNA has never been explored and very few studies have explored economic consequences of adherence behavior in such large populations.

The results of this paper suggest that IMNA is not only highly prevalent behavior but also has an impact on use of services and costs. It might imply a negative impact on health. Decision-makers should consider these results and prioritize future actions to reduce IMNA in order to improve the efficiency of primary care services.

INTRODUCTION

Non-adherence is related to worsening health status and disease progression [1-4]. Post-Initiation Medication non-Adherence (PIMNA) (discontinuation and/or suboptimal dosing) increases use of healthcare services and costs [5-7]. However, there is little evidence about Initial Medication non-Adherence (IMNA) –or primary non-adherence [8,9] – i.e., not filling the prescription for a newly prescribed medication [10,11]. Interest in IMNA has grown recently [10]. IMNA prevalence in Primary Care (PC) ranges from 7 to 28%, depending on the definition of IMNA, the medication, the country and the population under consideration [8,12,13]. As far as we know, the economic consequences of IMNA have never been explored but they would be expected to be at least as high as for PIMNA [5,6]. The recent growth of big data in healthcare offers a great opportunity to explore this issue in large systems and with highly representative samples [14-16].

The aim of this study is to estimate the impact of IMNA in the use of healthcare services, days on sick leave and overall costs, and in specific relevant medication groups.

METHODS

This was a 3-year longitudinal register-based cohort study including all PC patients that were prescribed a new medication in Catalonia (Spain) in 2012. The methods have been described in detail elsewhere [13]. The study obtained approval from the authors' institutions (P14/140; PIC-111-14).

Setting

The Spanish public healthcare system provides universal coverage for citizens through a public system financed by taxes and is free at the point of use with the sole exception of medicines. The system is decentralized, thus each of the 17 Spanish Autonomous Communities controls health planning, public health and the management of health services [17]. In Spain, PC is the patient's first point of contact with the public health system. Each individual has an assigned General Practitioner (GP) that issues all prescriptions, except when the consultation is done by a substitute or resident GP at the same Primary Care Center (PCC). In Catalonia, a Spanish region of over 7.5 million inhabitants, almost 300 of 371 publicly funded Primary Care Centers (PCC) are managed by the Catalan Health Service (*Institut Català de la Salut*) (ICS), which covers 80% of the population (5.8 million) [18]. During the study period, two medication co-payment policies were introduced in Catalonia [19].

Data source

Data were obtained from the System for the Development of Research in PC (SIDIAP) [18,20] that includes information on PC patients covered by the ICS [18]:

patient's sociodemographic and clinical data; including prescribed and dispensed medication; sociodemographic characteristics of the prescriber; and PCC characteristics. It also includes healthcare services used and days on sick leave by all patients.

Cohort study

This study includes all patients (>14 years old) that were prescribed a new medication during 2012 included in the 13 pharmacological subgroups. The selection of medications was based on criteria of prevalence of use and cost to the public system so that the 13 drugs were among the 10 most prescribed and the 10 most costly pharmacotherapeutic subgroups in PC in Catalonia in 2014 (Table A2.1) [13].

Table A2.1. Patients Initial Medication Adherence status in Catalonia, Spain (2012)

	Initially adherent N (%)	Partially adherent N (%)	Initially non- adherent N (%)	non-
Subgroup analysis				
Chronic medication ^a	401,033 (86.61)	13,123 (2.83)	48,874 (10.56)	
Analgesics ^b	816,215 (73.49)	81,433 (7.33)	213,016 (19.18)	
Penicillins ^c	279,210 (89.16)	5,233 (1.67)	28,722 (9.17)	
All medication ^d	1,241,098 (73.92)	215,685 (12.85)	222,158 (13.23)	

^a Chronic medication includes: Insulins and analogues for injection, long acting (ATC code: A10AE); Platelet aggregation inhibitors excl. heparin (B01AC); ACE Inhibitors, plain (C09AA); HMG CoA reductase inhibitors (C10AA); Other antiepileptics (N03AX); Selective serotonin reuptake inhibitors (N06AB); Adrenergics in combination with corticosteroids or other drugs, excl. anticholinergics (R03AK); and Anticholinergics (R03BB).

^b Analgesics include: Propionic acid derivatives (M01AE); and Anilides (N02BE).

^c Penicillins include Penicillin with extended spectrum (A02BC).

^d Benzodiazepine derivatives (N05BA); and Proton pump inhibitors (A02BC) were also included in the analysis of all medication.

As in previous studies, to ensure that only newly prescribed medicines were considered, a 3-month pre-period was established so that patients who had been prescribed a medicine from the same pharmacotherapeutic subgroup in the 3 months prior to the prescription of interest were excluded. An exception was made for the penicillin with extended spectrum subgroup where a one month pre-period was set [13].

IMNA definition

IMNA was defined, following ISPOR recommendations, as not filling the prescription for a newly prescribed medicine in the month of prescription or the following month (follow-up period) [10].

Patients may have been prescribed more than one new treatment during the study period, leading to the classification of patients into three profiles of IMNA-related behavior: initially adherent (patients that fill all prescriptions); initially non-adherent (patients that fill no prescription); and partially adherent (patients that fill some initial prescriptions but not all of them).

Use of services and days on sick leave

The use of services registered in the SIDIAP database includes number and date of visits to PC professionals (General Practitioner (GP) or nurse), specialist clinician visit and laboratory or clinical tests (nuclear medicine and diagnostic imaging). Use of medication and sick leaves are also registered. Sick leave is registered in the database when the GP issues a medical certificate.

Days of sick leave and use of services were obtained for the 12 months prior to the new prescription and the 24 months after the prescription.

Cost Analysis

Unit costs were searched for use of healthcare resources and productivity losses (Supplementary Table A2.S1). Healthcare costs from a public sector perspective were valued in euros from the year 2014. The prices assigned to healthcare services were gathered from the Catalan Government Official Bulletin [21,22]. The exact costs of publicly covered medicines and laboratory and medical tests were obtained from the SIDIAP database. To estimate the cost to the public sector, both the minimum [23] and mean [24] salary in Spain in 2014 was used to calculate productivity losses from the human capital perspective.

Patient, GP and PCC characteristics

Patient characteristics included gender, age (at the time of the first initial prescription), socioeconomic status, nationality, comorbidities and number of new prescriptions issued in the study period. We also retrieved GPs' gender, age and GP type (assigned or substitute/resident) and type of PCC (resident-training center or not).

Statistical Analysis

Detailed information on data preprocessing is presented in Supplementary File S1. The differences in use of services, days on sick leave and costs were analyzed using multilevel multivariate linear regression with three levels: patient, GP and PCC. As

we are dealing with large datasets (>10,000 observations) and the average of the variables is approximately normal distributed around the true mean, linear regression was used [25]. Robust standard errors were used to account for deviations from normal distribution. Adjustment for costs incurred during the 12 months prior to the initial prescription was considered essential and all models were adjusted for previous use of services/costs. Other covariates were tested one at a time to select relevant covariates to adjust the multivariate model, using criteria of statistical and clinical significance. Categorical variables with a p-value<0.05 which showed differences between their values greater than 10% of the mean use of service or cost, and continuous variables with a p-value<0.05 which showed differences greater than 0.5% of the mean use of service or cost, for age, or 5% mean use/cost for comorbidities, were selected as adjustment variables.

Subgroup analysis

We hypothesized that the impact on use of services and days on sick leave would differ among therapeutic groups. Considering the main indications of the 13 pharmacotherapeutic subgroups under study, we classified medicines into three subgroups: chronic medication, analgesics and penicillin (Table A2.1).

The same patient could be considered initially adherent in one medication subgroup analysis and initially non-adherent in another medication subgroup analysis. This situation only affected 58,242 patients (3.5% of the sample). Analyses were performed with Stata MP13.0 and MlwiN v.2.33 through *runmlwin* command [26].

RESULTS

A total of 1,678,941 patients from 291 PCCs received an initial prescription for a considered medication in 2012 and fulfilled the inclusion criteria. The chronic medication group included 460,030 of these patients; the analgesics group, 1,110,664; and the penicillin group, 313,165. Characteristics of patients, GPs and PCCs overall and for each medication group are detailed in Table A2.2. Characteristics of patients for each IMNA profile are provided in Supplementary Table A2.S2.

Most patients initially adhered to medication (from 74 to 90%), between 9 and 19% were fully initially non-adherent patients while 2 to 13% were partially adherent (Table A2.1).

Table A2.2. Patient, general practitioner and primary healthcare centre characteristics for all medications and by medication groups

	All medications (N=1,678,941)		Drugs for chronic diseases (N=460,030)		Analgesics (N=1,110,664)		Penicillins (N=313,165)	
Patient level	N	%	N	%	N	%	N	%
Gender (Female)	967,593	57.6	262,36	56.6	653,78	58.8	185,10	59,1
		3	5	6	8	6	4	1
Age (mean± SD)	52.66	19.2	61.85	16.6	50.23	19.1	49.06	19.7
		4		9		7		1
Area socioeconomic status ^a								
Urban 1	233,152	13.8	71,238	15.3	142,55	12.8	39,329	12.5
		9		9	8	4		6
Urban 2	267,777	15.9	75,316	16.2	173,78	15.6	48,081	15.3
		5		7	1	5		5
Urban 3	280,554	16.7	77,064	16.6	187,32	16.8	52,233	16.6
		1		4	4	7		8
Urban 4	295,149	17.5	79,093	17.0	202,11	18.2	55,825	17.8
		8		8	2	0		3
Urban 5	294,369	17.5	74,687	16.1	208,83	18.8	57,841	18.4
		3		3	1	0		7
Rural	307,940	18.3	85,632	18.4	196,05	17.6	59,856	19.1
		4		9	8	5		1
Nationality								
Spaniard	1,349,00	80.3	417,93	90.2	854,29	76.9	251,00	80.1
	5	5	0	6	3	2	6	5
American ^b	134,965	8.04	19,057	4.12	102,82	9.26	22,919	7.32
					7			
Asian/Oceani an	35,055	2.09	4,090	0.88	28,967	2.61	6,177	1.97
Other European	59,196	3.53	11,947	2.58	40,198	3.62	11,291	3.61
African	100,720	6.00	10,006	2.16	84,379	7.60	21,772	6.95
Number of Comorbidities; grouped ^c (mean, SD)	1.91	1.46	2.49	1.45	1.81	1.45	1.84	1.50
Number of new prescriptions ^d (mean, SD)	1.79	1.07	1.19	0.48	1.33	0.59	1.11	0.35

(Continues)

Table A2.2. (Continues)

GP level	6,706	100	5,835	100	6,512	100	5,919	100
Gender (Female)	4,681	69.80	3,990	68.38	716,586	69.16	4,046	68.36
Age (mean± SD)	45.38	11.35	45.68	11.30	45.44	11.34	45.64	11.30
Assigned GPs	5,032	75.04	4,503	77.17	4,919	75.54	4,539	76.69
PCC level	291	100	287	100	290	100	288	100
Training Center	72	24.74	72	25.09	72	24.83	72	25.00

^a Urban categories range from 1 to 5, quintiles of increasing socioeconomic status in urban areas, while rural refers to people who live in rural areas.

^b American covers North, Central and South-Americans.

^c Diseases were recorded according to the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10) and grouped as follows: allergy; pain, respiratory, disability, cardiovascular, mental, neurological, diabetes mellitus, digestive, and thyroid-related diseases.

^d New prescriptions included in the same medication group. GP= General Practitioner. PCC= Primary Care Center.

Use of services and days on sick leave

Table A2.3 shows mean use of healthcare services and days of sick leave for two years since the new prescription. The most frequently used services were GP visits at PCC and medications prescribed by a healthcare system GP (8 to 11) while the least used services were home visits and nuclear medicine tests (less than 1). Mean number of days on sick leave was around 13 days.

Table A2.4 shows differences in use of services and sick leave between initially adherent (reference group), partially adherent and initially non-adherent patients based on adjusted multilevel multivariate analysis. Supplementary Table A2.S3 shows the results from unadjusted analysis.

When all medications were considered, partially adherent patients made the greatest use of GP visits in the PCC, specialist visits and diagnostic imaging tests while initially non-adherent patients made the most frequent use of GP and nurse visits at home. Initially adherent patients generated the highest costs in terms of medicines and laboratory tests. In the analysis of medication for chronic diseases, initially non-adherent patients showed the lowest use of all types of services except home nurse visits. Initially adherent patients were fewer days on sick leave in all medication group analyses, with mean days on sick leave differences of between 1.9 and 4.0 days shorter than those of partially and initially non-adherent patients (Table A2.4).

Table A2.3. Use of services and productivity losses for all medications and medication groups for 2 years after new prescription

Use of services ^a	All medications		Drug chronic diseases		for Analgesics		Penicillins		
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
GP visit in PCC	10.60	9.13	13.04	10.32	10.65	9.20	11.40	10.03	
Home GP visit	0.26	1.56	0.47	2.17	0.21	1.34	0.21	1.35	
Nurse visit in PCC	5.86	10.34	8.12	12.60	5.62	10.07	6.17	10.65	
Home Nurse visit	0.46	4.22	0.87	5.71	0.35	3.67	0.34	3.49	
Specialist consultation	1.44	1.88	1.73	2.12	1.47	1.89	1.52	1.95	
Laboratory test	1.54	1.59	1.94	1.69	1.48	1.56	1.50	1.59	
Nuclear medicine test	0.01	0.11	0.01	0.13	0.01	0.11	0.01	0.11	
Diagnostic Imaging test	1.02	1.54	1.10	1.66	1.08	1.59	1.11	1.61	
Dispensed medicines ^b	10.26	9.00	15.63	8.11	9.13	8.75	9.54	8.80	
Productivity losses									
Days on sick leave	13.78	53.64	16.34	63.54	14.08	53.33	12.02	48.54	

^a Two years from prescription date

^b Refers to medication prescribed by a GP in the primary care public health system. GP= General Practitioner. PCC= Primary Care Center.

Table A2.4. Difference in use of services and days on sick leave (2012-2014) for each medication group for partially adherent and non-adherent patients in comparison with initially adherent patients based on adjusted multilevel regression analysis

	All medications			Chronic			Analgesics			Penicillins		
	Partially adherent	Initially adherent	non-adherent									
GP visit in PCC	0.06 (0.02; 0.10)	-0.16 (-0.19; -0.13)	-0.12 (-0.29; 0.05)	0.23 (0.17; 0.29)	-0.62 (-0.69; -0.54)	-0.13 (-0.16; -0.10)	0.03 (-0.10; 0.07)	-0.17 (-0.10; 0.07)	-0.13 (-0.16; -0.10)	0.03 (-0.01; 0.07)	-0.09 (-0.18; 0.01)	0.02 (0.01; 0.03)
Home-GP visit	0.01 (-0.01; 0.01)	0.03 (0.02; 0.03)	-0.04 (-0.09; 0.01)	0.01 (-0.01; 0.01)	-0.04 (-0.06; -0.02)	0.01 (-0.01; 0.01)	0.03 (-0.01; 0.07)	0.03 (-0.01; 0.07)	0.01 (-0.01; 0.02)	0.03 (-0.01; 0.07)	0.02 (0.01; 0.03)	0.02 (0.01; 0.03)
Nurse visit in PCC	-0.21 (-0.25; -0.17)	-0.22 (-0.25; -0.19)	-0.17 (-0.40; 0.05)	-0.17 (-0.23; -0.10)	-0.37 (-0.47; -0.26)	-0.24 (-0.28; -0.21)	-0.13 (-0.39; 0.13)	-0.13 (-0.39; 0.13)	-0.24 (-0.28; -0.21)	-0.13 (-0.39; 0.13)	-0.16 (-0.25; -0.06)	-0.16 (-0.25; -0.06)
Home-Nurse visit	0.01 (-0.01; 0.02)	0.05 (0.03; 0.06)	-0.06 (-0.18; 0.06)	0.01 (-0.01; 0.03)	0.10 (0.06; 0.14)	0.01 (-0.01; 0.02)	0.01 (-0.07; 0.08)	0.01 (-0.07; 0.08)	0.01 (-0.01; 0.02)	0.01 (-0.07; 0.08)	0.07 (0.03; 0.11)	0.07 (0.03; 0.11)
Specialist visit	0.05 (0.04; 0.06)	-0.01 (-0.01; 0.01)	-0.01 (-0.04; 0.04)	0.07 (0.06; 0.09)	-0.06 (-0.08; -0.04)	0.01 (-0.01; 0.01)	0.06 (0.01; 0.12)	0.06 (0.01; 0.12)	0.01 (-0.01; 0.01)	0.06 (0.01; 0.12)	0.01 (-0.01; 0.04)	0.01 (-0.01; 0.04)
Laboratory test	-0.03 (-0.04; -0.02)	-0.09 (-0.09; -0.08)	-0.10 (-0.13; -0.07)	-0.02 (-0.03; -0.01)	-0.15 (-0.16; -0.13)	-0.06 (-0.07; -0.06)	-0.03 (-0.07; 0.01)	-0.03 (-0.07; 0.01)	-0.06 (-0.07; -0.06)	-0.03 (-0.07; 0.01)	-0.06 (-0.08; -0.05)	-0.06 (-0.08; -0.05)
Nuclear medicine test	0.001 (-0.001; 0.001)	-0.001 (-0.001; 0.001)	-0.001 (-0.004; 0.001)	0.001 (-0.001; 0.001)	-0.001 (-0.002; 0.001)	-0.001 (-0.001; 0.001)	0.003 (-0.001; 0.007)	0.003 (-0.001; 0.007)	-0.001 (-0.001; 0.001)	0.003 (-0.001; 0.007)	0.001 (-0.001; 0.001)	0.001 (-0.001; 0.001)
Diagnostic imaging test	0.06 (0.05; 0.07)	0.01 (0.01; 0.02)	0.03 (0.01; 0.06)	0.05 (0.04; 0.06)	-0.01 (-0.03; 0.01)	-0.02 (-0.03; -0.02)	0.02 (-0.03; 0.07)	0.02 (-0.03; 0.07)	-0.02 (-0.03; -0.02)	0.02 (-0.03; 0.07)	-0.02 (-0.04; -0.01)	-0.02 (-0.04; -0.01)
Dispensed medicines (boxes) ^a	-1.77 (-1.80; -1.75)	-2.17 (-2.20; -2.15)	-2.55 (-2.67; -2.43)	-1.41 (-1.45; -1.37)	-4.22 (-4.29; -4.16)	-1.43 (-1.45; -1.41)	-1.46 (-1.59; -1.33)	-1.46 (-1.59; -1.33)	-1.43 (-1.45; -1.41)	-1.46 (-1.59; -1.33)	-1.27 (-1.33; -1.22)	-1.27 (-1.33; -1.22)
Days on sick leave	3.78 (3.44; 4.12)	2.49 (2.26; 2.73)	1.87 (0.57; 3.18)	3.81 (3.33; 4.31)	2.11 (1.44; 2.78)	2.71 (2.42; 2.99)	3.07 (1.56; 4.58)	3.07 (1.56; 4.58)	2.71 (2.42; 2.99)	3.07 (1.56; 4.58)	3.96 (3.27; 4.65)	3.96 (3.27; 4.65)

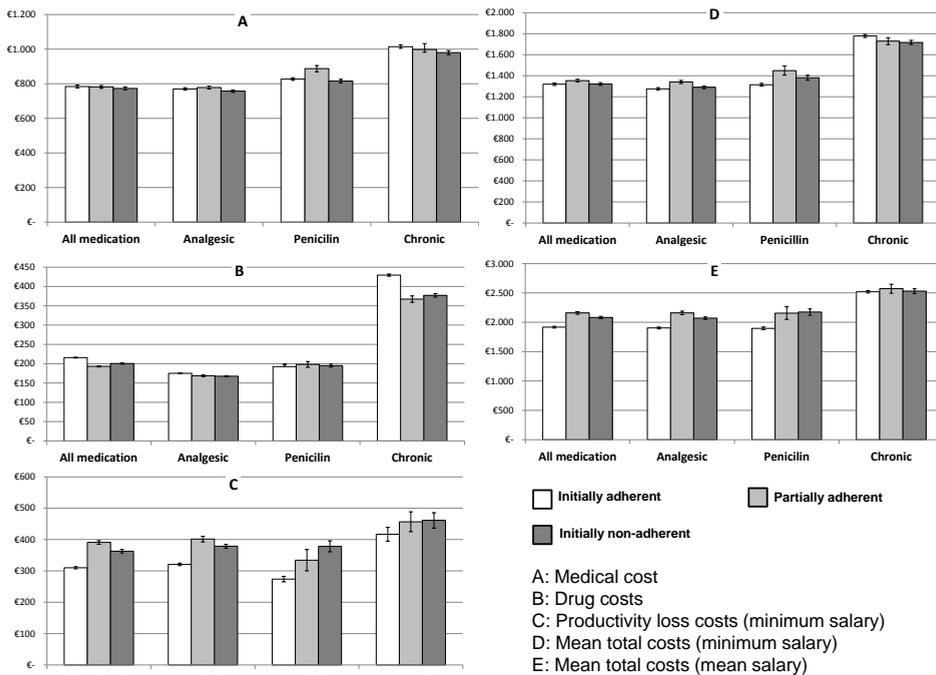
^a Medication prescribed by GP in the Primary Care public healthcare system. Bold numbers indicate statistically significant differences (95%). GP= General Practitioner. PCC = Primary Care Center.

Differences in costs

Figure A2.1 shows the two-year adjusted mean differences in costs for each medication group in initially adherent, partially adherent and initially non-adherent patients in Catalonia (Spain) in 2012. Multilevel adjusted and unadjusted models for mean differences in costs are shown in Table A2.5 and Supplementary Table A2.S3, respectively.

With few exceptions, initially adherent patients generated higher medical and drug-related costs than non-adherent and partially adherent patients. On the other hand, in all cases, initially adherent patients generated lower costs than non-adherent and partially adherent patients in terms of productivity losses. When total costs were considered, higher costs in use of healthcare services and drugs were offset by lower productivity losses in all scenarios with the exception of chronic conditions. Patients who initially adhered to chronic medication incurred the highest total costs but only when the minimum salary for sick leave was used to calculate their total costs (Figure A2.1).

Figure A2.1. Mean costs per-patient (in €, 2012-2014) based on multilevel adjusted analysis for every medication group for initially adherent, partially adherent and initially non-adherent patients in Catalonia (Spain) in 2012.



Scale is not the same in all graphs.

Table A2.5. Difference in costs (in €, 2012-2014) for each medication group for partially adherent and non-adherent patients in comparison with initially adherent patients based on adjusted multilevel regression analysis

	All medications		Chronic		Analgesics		Penicillins	
	Initially Partially adherent	non- adherent	Initially Partially adherent	non- adherent	Initially Partially adherent	non- adherent	Initially Partially adherent	non- adherent
Medical cost (€)	-2.02 (-4.79; 0.76)	-10.54 (-12.62; -8.46)	-16.35 (-31.22; -1.47)	-34.51 (-40.84; -28.18)	8.07 (3.60; 12.57)	-12.54 (-14.82; -10.26)	-12.51 (-29.56; 4.54)	-6.84 (-13.42; -0.27)
Drug cost (€)	-22.59 (-24.21; -20.97)	-15.38 (-16.41; -14.35)	-62.03 (-73.17; -50.89)	-55.75 (-55.75; -48.60)	-6.40 (-8.29; 4.52)	-7.49 (-8.48; 6.49)	-10.99 (-19.17; -3.47)	-3.21 (-6.04; 0.38)
Sick leave cost (€, minimum salary)	80.90 (73.54; 88.26)	52.99 (47.68; 58.31)	39.97 (11.87; 68.05)	44.30 (29.90; 58.70)	80.62 (70.00; 91.26)	57.91 (51.81; 64.02)	67.20 (32.13; 102.27)	85.20 (70.42; 99.97)
Sick leave cost (€, mean salary)	244.89 (222.61; 267.17)	160.42 (144.32; 176.50)	120.96 (35.93; 205.99)	134.10 (90.50; 177.69)	244.05 (211.88; 276.23)	175.30 (156.81; 193.79)	203.42 (97.26; 309.58)	257.89 (213.16; 302.61)
Total cost (€, minimum salary for sick leave)	34.56 (25.48; 43.63)	2.58 (-3.82; 8.98)	-49.55 (-85.90; -13.20)	-61.76 (-79.65; -43.86)	65.21 (52.47; 77.96)	14.15 (6.89; 21.41)	9.86 (-36.42; 56.15)	56.86 (38.05; 75.67)
Total cost (€, mean salary for sick leave)	242.12 (218.33; 265.91)	164.71 (147.70; 181.71)	52.30 (-37.43; 142.03)	10.74 (-35.61; 57.10)	256.59 (222.78; 290.40)	166.60 (149.85; 186.34)	144.99 (30.35; 259.64)	229.99 (182.60; 277.37)

Bold numbers indicate statistically significant differences. GP= General Practitioner. PCC= Primary Care Center.

DISCUSSION

Summary

The results of the study show that, overall, initially non-adherent patients made less use of GP and nurse consultations at PCC, medicines, and laboratory and nuclear medicine tests. However, they made more use of home GP and nurse consultations, which are more expensive, as well as having more days on sick leave. Partially adherent patients presented a lower use of medicines, fewer nurse consultations at PCCs, and required fewer laboratory tests than the initially adherent but made greater use of GP and specialist consultation and diagnostic imaging tests, and had more days on sick leave.

When services and sick leave were translated into costs, we observed that initially non-adherent patients generate higher costs for the government than adherent patients. The only exceptions were patients that did not initiate a drug for a chronic disease although this was only true if we assumed for cost of sick leave calculation, the minimum salary in Spain.

It is important to note that we could only evaluate costs in chronic diseases in the short-term (2 years). With exceptions, such as depression, chronic diseases have the highest impact on health and use of services in the long term and a peak in demand for healthcare services at the moment of diagnosis [27]. Given the volume of IMNA patients and the effect of applying the mean impact of IMNA on costs in all medication analysis, the range of the total economic impact for the government in Catalonia could be between 8 million € (minimum salary for sick leave) and almost 89 million € (mean salary for sick leave).

Comparison with existing literature

To the best of our knowledge, this is the first paper to evaluate the impact of initial medication non-adherence on the use of health care services and days on sick leave. Studies on the economic consequences of PIMNA also reported adherent patients making greater use of services than non-adherent patients in some pharmacologic groups [5,6]. On the one hand, this could be due to the need for follow-up visits for the assessment of treatment effectiveness in adherent patients and, in some cases, to deal with changes in treatment and/or side effects. On the other hand, non-adherent patients might miss appointments because they did not take the medication [28]. Previous PIMNA studies also showed how higher drug costs were offset by savings in other medical services [29], while higher absenteeism was also observed in non-adherent patients [30].

In the framework of health economics, we also need to take health consequences into account when deciding whether improving initial medication adherence is an efficient strategy in PC. Home visits are mainly emergencies. The greater use of home visits by non-adherent patients, together with longer sick leave periods could indicate that these patients have worst health outcomes as a consequence of non-

adherence. This is supported by the fact that more home visits are observed specifically in the penicillins and analgesics group, which are prescribed for diseases with shorter-term impact on health than chronic diseases. In this regard, PIMNA seems highly influenced by modifiable factors [13,31], and IMNA seems to be similar. Therefore, it is recommended that future research focus on designing and developing interventions to reduce its prevalence in PC [32].

Strengths and limitations

As far as we know, this is the first study to assess the economic consequences of IMNA and among the first to estimate the economic consequences of a medication non-adherence event in almost the entire population. Big-data provide high representativeness which increases the validity of the results.

Regarding limitations in the database registries, we were unable to assess differences in hospital admissions and interventions between adherent and non-adherent patients. These costs have been shown to be higher in patients presenting PIMNA [6,7]. Furthermore, we could not evaluate the clinical impact of non-adherence and, as mentioned above, we could only evaluate the short-term impact of non-adherence to chronic medication. In the future, clinical indicators should be searched in the database for specific diseases and economic models constructed to evaluate the long-term consequences of IMNA.

Another database limitation is that emergency PCC visits cannot be distinguished from regular visits. However, as stated above, home visits are usually emergency visits what could give us an idea of the impact of IMNA on emergency visits.

Until July 2014, employees were allowed to take up to 3 consecutive days sick leave before they had to bring a medical certificate to their employer. Although patients could get a medical certificate for short sick leave (27% of database-registered sick leave was for no more than 3 days), it is possible that we may have underestimated productivity losses. Furthermore, we did not have information on the reason for the sick leave therefore we cannot be sure that the sick leave is linked to the treatment that was not initiated.

PC electronic databases may contain some errors or missing data in their registries. We dealt with missing data using imputation techniques. Thus, 3% of patients received a new prescription without registration of the GP consultation. These could be due to be phone consultations, prescriptions made out to the person accompanying the patient (typically the partner) or prescriptions issued during a nurse visit. To minimize bias, an extra GP consultation was imputed to these patients.

Finally, we cannot be completely sure that patients who filled a prescription initiated the treatment or that patients who did not fill the prescription are non-adherent (e.g., the medicine cabinet effect: remaining pills at home from previous

use of over the counter medicines [13]). However, this is very unlikely for most of the drugs evaluated (penicillin or chronic).

Implications for research and/or practice

IMNA seems to have an impact on productivity losses and costs and the data suggest that it could also have a negative impact on health as this behavior is associated with more use of home health services. Savings in use of medicines are offset by increased use of other services and more days off work. This is highly prevalent behavior in PC and future studies need to confirm whether there are negative consequences of IMNA on health, and evaluate the long-term consequences in terms of costs and health of IMNA in chronic diseases. Specific policies and interventions addressed to reduce non-adherence should be implemented in Spanish primary care to reduce the impact of this behavior on the system.

Funding: This research was funded by project "El problema de la no iniciación del tratamiento farmacológico: evaluación con métodos mixtos" (PI14/00052) included in the Spanish National Plan for R&D cofounded by Institute of Health Carlos III (ISCIII) and the European Fund for Regional Development (FEDER). Maria Rubio-Valera received a research contract from the Institute of Health Carlos III (Red RD12/0005/008).

Ethical approval: The study obtained approval from the authors' institutions (P14/140; PIC-111-14).

Competing interest: Authors declare that they have no conflict of interest.

Acknowledgments: We thank Mr Christopher Charlton from University of Bristol for his help in command runmlwin configuration to develop multilevel linear regression analysis. We thank Mr Stephen Kelly for help in English editing.

REFERENCES

1. Ismaila A, Corriveau D, Vaillancourt J, Parsons D, Dalal A, Su Z, et al. Impact of adherence to treatment with tiotropium and fluticasone propionate/salmeterol in chronic obstructive pulmonary diseases patients. *Curr Med Res Opin.* 2014 Jul;30(7):1427–36.
2. Chang P-Y, Chien L-N, Lin Y-F, Chiou H-Y, Chiu W-T. Nonadherence of Oral Antihyperglycemic Medication Will Increase Risk of End-Stage Renal Disease. *Medicine (Baltimore).* 2015 Nov;94(47):e2051.
3. Modi A, Siris ES, Tang J, Sen S. Cost and consequences of noncompliance with osteoporosis treatment among women initiating therapy. *Curr Med Res Opin.* 2015 Apr;31(4):757–65.
4. Marks DF, Murray M, Evans B, Estacio EV. Medication Taking: Adherence and Resistance. In: *Health Psychology: Theory, Research and Practice.* Third. London: SAGE Publications; 2010. p. 616.
5. Dragomir A, Côté R, White M, Lalonde L, Blais L, Bérard A, et al. Relationship between adherence level to statins, clinical issues and health-care costs in real-life clinical setting. *Value Health.* 2010 Jan;13(1):87–94.
6. Roebuck MC, Liberman JN, Gemmill-Toyama M, Brennan TA. Medication adherence leads to lower health care use and costs despite increased drug spending. *Health Aff (Millwood).* 2011 Jan;30(1):91–9.

Métodos y resultados: Impacto de la no iniciación en costes

7. Katon W, Cantrell CR, Sokol MC, Chiao E, Gdovin JM. Impact of antidepressant drug adherence on comorbid medication use and resource utilization. *Arch Intern Med.* 2005 Nov 28;165(21):2497–503.
8. Pottegård A, Christensen RD, Houji A, Christiansen CB, Paulsen MS, Thomsen JL, et al. Primary non-adherence in general practice: A Danish register study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70:757–63.
9. Raebel MA, Schmittiel J, Karter AJ, Konieczny JL, Steiner JF. Standardizing terminology and definitions of medication adherence and persistence in research employing electronic databases. *Med Care.* 2013 Aug;51(8 Suppl 3):S11–21.
10. Hutchins DS, Zeber JE, Roberts CS, Williams AF, Manias E, Peterson AM. Initial Medication Adherence-Review and Recommendations for Good Practices in Outcomes Research: An ISPOR Medication Adherence and Persistence Special Interest Group Report. *Value Health.* 2015 Jul;18(5):690–9.
11. Zeber JE, Manias E, Williams AF, Hutchins D, Udezi WA, Roberts CS, et al. A systematic literature review of psychosocial and behavioral factors associated with initial medication adherence: a report of the ISPOR medication adherence & persistence special interest group. *Value Health.* 2013 Jul;16(5):891–900.
12. Raebel MA, Ellis JL, Carroll NM, Bayliss EA, McGinnis B, Schroeder EB, et al. Characteristics of patients with primary non-adherence to medications for hypertension, diabetes, and lipid disorders. *J Gen Intern Med.* 2012 Jan;27(1):57–64.
13. Aznar-Lou I, Fernández A, Gil-Girbau M, Fajó-Pascual M, Moreno-Peral P, Peñarrubia-Teresa MT, et al. Initial medication non-adherence: prevalence and predictive factors in a cohort of 1.6 million primary care patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2017 Feb 23;
14. Roski J, Bo-Linn GW, Andrews TA. Creating value in health care through big data: opportunities and policy implications. *Health Aff (Millwood).* 2014 Jul;33(7):1115–22.
15. Bates DW, Saria S, Ohno-Machado L, Shah A, Escobar G. Big data in health care: using analytics to identify and manage high-risk and high-cost patients. *Health Aff (Millwood).* 2014 Jul 1;33(7):1123–31.
16. Collins B. *Big Data and Health Economics: Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats.* *Pharmacoeconomics.* Springer International Publishing; 2016 Feb 21;34(2):101–6.
17. García-Armesto S, Abadía-Taira MB, Durán A, Hernández-Quevedo C, Bernal-Delgado E. Spain: Health System Review. *Health Syst Transit.* London: World Health Organization; 2010 Dec;12(4):1–295.
18. García-Gil MDM, Hermsilla E, Prieto-Alhambra D, Fina F, Rosell M, Ramos R, et al. Construction and validation of a scoring system for the selection of high-quality data in a Spanish population primary care database (SIDIAP). *Inform Prim Care.* 2011 Jan;19(3):135–45.
19. Puig-Junoy J, Rodríguez-Feijó S, Lopez-Valcarcel BG. Paying for formerly free medicines in Spain after 1 year of co-payment: changes in the number of dispensed prescriptions. *Appl Health Econ Health Policy.* 2014 Jun;12(3):279–87.
20. Bolívar B, Fina Avilés F, Morros R, García-Gil M del M, Hermsilla E, Ramos R, et al. SIDIAP database: electronic clinical records in primary care as a source of information for epidemiologic research. *Med clínica. Elsevier;* 2012 May 19;138(14):617–21.
21. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Orden SLT/106/2013. DIARIO OFICIAL DE LA GENERALITAT DE CATALUÑA [Internet]. Spain (Catalonia); 2013 p. 1–10. Available from: <http://www.gencat.cat/dogc>
22. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Orden SLT/79/2014. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Spain (Catalonia): Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya; 2014 p. 1–9.
23. Ministerio de Empleo y Seguridad Social. Real Decreto 1046/2013. Boletín oficial del estado. Spain; 2013 p. 106560–1.
24. Instituto Nacional de Estadística. Decil de salarios del empleo principal. Encuesta de Población activa (EPA). Año 2014. Madrid; 2014.

Capítulo 2: Artículo 2

25. Lumley T, Diehr P, Emerson S, Chen L. The importance of the normality assumption in large public health data sets. *Annu Rev Public Health*. 2002;23:151–69.
26. Leckie G, Charlton C. runmlwin : A Program to Run the MLwiN Multilevel Modeling Software from within Stata. *J Stat Softw* [Internet]. 2012;52(11):1–40. Available from: <http://www.jstatsoft.org/>
27. Løkke A, Hilberg O, Tønnesen P, Ibsen R, Kjellberg J, Jennum P. Direct and indirect economic and health consequences of COPD in Denmark: a national register-based study: 1998–2010. *BMJ Open*. 2014 Jan 6;4(1):e004069.
28. Brown MT, Bussell J, Dutta S, Davis K, Strong S, Mathew S. Medication Adherence: Truth and Consequences. *Am J Med Sci*. 2016 Apr;351(4):387–99.
29. Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care*. 2005 Jun;43(6):521–30.
30. Carls GS, Roebuck MC, Brennan TA, Slezak JA, Matlin OS, Gibson TB. Impact of medication adherence on absenteeism and short-term disability for five chronic diseases. *J Occup Environ Med*. 2012 Jul;54(7):792–805.
31. Gil-Girbau M, Aznar-Lou I, Peñarrubia-María M, Fernandez A, Fajó-Pascual M, Moreno-Peral P, et al. El problema de la no-iniciación al tratamiento farmacológico: resultados preliminares de un estudio cualitativo. Zaragoza; 2016.
32. Conn VS, Ruppert TM, Maithe Enriquez R, Cooper PS. Patient-Centered Outcomes of Medication Adherence Interventions: Systematic Review and Meta-Analysis. *Value Heal*. 2016 Mar;19(2):277–85.
33. Grupo de Eco Salud ULPGC DG. de Ordenación Personal. Informe Descriptivo Encuesta adjudicatarios MIR-R1. Convocatoria 2012-2013 [Internet]. Las Palmas de Gran Canaria; 2014 [cited 2016 Sep 27]. Available from: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/formacion/necesidadEspecialistas/doc/InformeMIR2013.pdf>

ANNEX

Data preprocessing

Although we had the date of prescription of the new treatment, we only had information on the monthly use of PC services, specialist visits and tests. Therefore, for the month of prescription, assumptions needed to be made to assign the use of these services to the period prior to or post-prescription. To minimize the issue, we assumed that services had been used after the prescription for those patients that were prescribed the new drug in the first fortnight of the month and that services had been used prior to the prescription for those patients that were prescribed the new drug in the second half of the month. This last correction was not applied to the GP visit where the new prescription was issued.

Four variables had missing values: nationality (45%), socioeconomic status (5%), GP gender (5%) and age (5%). GP age was missing only for those GPs that were substitutes and/or resident GPs who were younger than the sample of GPs registered in the database. Thus, the age of the GPs was assumed to be 32.5 years, which corresponds to the mean age of substitutes and residents [1]. We used all the available variables to generate one imputed database using imputation with chained equations. The reliability of the imputation model was assessed as follows: 1) we randomly eliminated the same proportion of missing values from the database with completed data (n=850,663 for all medications) and ran the imputation model; 2) we applied the imputation method to generate imputed values; 3) imputed values were compared to the original values. Erroneous imputation values were between 3 and 13% for the three variables in all the models with the exception of nationality which was 25% in the analgesics and antibiotics subgroup.

REFERENCES

1. Grupo de Eco Salud ULPGC DG. de Ordenación Personal. Informe Descriptivo Encuesta adjudicatarios MIR-R1. Convocatoria 2012-2013 [Internet]. Las Palmas de Gran Canaria; 2014 [cited 2016 Sep 27]. Available from: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/formacion/necesidadEspecialistas/doc/InformeMIR2013.pdf>

SUPPLEMENTARY TABLES

Table A2.S1. Health service and productivity loss unitary costs.

Healthcare service	Unit cost (€)
GP visit at PCC	40 €
Nurse visit at PCC	28€
Home GP visit	65 €
Home Nurse visit	45€
Specialist visit	55€
Laboratory test	
Nuclear medicine test	Exact cost
Diagnostic imaging test	
Dispensed medicines	
Day on sick leave	21.51€ (minimum) – 65.11€ (mean)

GP = General Practitioner. PCC = Primary Care Center

Table A2.S2. Patient characteristics for all medication in each patient initial adherence profile

		Initially adherent		Partially adherent		Initially adherent	non-adherent
Patient level		N	%	N	%	N	%
(Sociodemographic)		1,241,098	73.92	215,685	12.85	222,158	13.23
Gender (Female)		710,390	57.24	134,752	62.48	122,451	55.12
Age (mean± SD)		54.55	19.15	48.50	18.03	42.88	17.28
Area socioeconomic status ^a							
	Urban 1	171,709	13.84	29,169	13.52	32,209	14.50
	Urban 2	196,353	15.82	34,524	16.01	36,732	16.53
	Urban 3	206,621	16.65	36,711	17.02	37,457	16.86
	Urban 4	215,844	17.39	39,717	18.41	39,617	17.83
	Urban 5	211,586	17.05	41,881	19.42	40,799	18.36
	Rural	238,985	19.26	33,683	15.62	35,344	15.91
Nationality							
	Spaniard	1,020,130	82.20	166,187	77.05	160,901	72.43
	American ^b	83,190	6.70	21,931	10.17	30,270	13.63
	Asian/Oceanian	24,486	1.97	5,204	2.41	5,793	2.61
	Other European	41,942	3.38	7,501	3.48	10,137	4.56
	African	71,350	5.75	14,862	6.89	15,057	6.78
Number of Comorbidities; grouped (mean, SD)		1.98	1.47	1.98	1.44	1.45	1.30
Number of new prescriptions ^d (mean, SD)		1.68	0.98	2.99	1.17	1.24	0.55

^a Urban categories range from 1 to 5, quintiles of increasing socioeconomic status in urban areas, while rural refers to people who live in rural areas.

^b American covers North, Central and South-Americans.

^c Diseases were recorded according to the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10) and grouped as follows: allergy; pain, respiratory, disability, cardiovascular, mental, neurological, diabetes mellitus, digestive, and thyroid-related diseases.

^d New prescriptions included in the same medication group. GP= General Practitioner. PCC= Primary Care Center.

Table A2.S3. Difference in use of services and days on sick leave (2012-2014) for each medication group for partially adherent and non-adherent patients in comparison to initially adherent patients based on unadjusted multilevel regression analysis

	All medications		Chronic		Analgesics		Penicillins	
	Partially adherent	Initially non-adherent	Partially adherent	Initially non-adherent	Partially adherent	Initially non-adherent	Partially adherent	Initially non-adherent
GP visit in PCC	0.85 (0.81; 0.88)	-1.26 (-1.29; -1.22)	1.24 (1.10; 1.39)	-0.94 (-1.02; -0.86)	0.72 (0.67; 0.78)	-0.98 (-1.01; -0.94)	0.80 (0.59; 1.01)	-0.73 (-0.83; -0.64)
Home GP visit	-0.04 (-0.04; -0.03)	-0.10 (0.10; -0.09)	0.14 (0.10; 0.17)	-0.09 (-0.10; -0.07)	-0.06 (-0.07; -0.05)	-0.07 (-0.08; -0.07)	0.01 (-0.02; 0.05)	-0.05 (-0.06; -0.03)
Nurse visit in PCC	-0.17 (-0.21; -0.13)	-1.28 (-1.32; -1.24)	0.85 (0.67; 1.03)	-0.97 (-1.06; -0.87)	-0.35 (-0.41; -0.29)	-1.10 (-1.14; -1.06)	0.18 (-0.05; 0.41)	-0.87 (-0.98; -0.77)
Home Nurse visit	-0.11 (-0.13; -0.10)	-0.21 (-0.23; -0.19)	0.27 (0.18; 0.35)	-0.16 (-0.21; -0.11)	-0.15 (-0.17; -0.12)	-0.16 (-0.18; -0.15)	-0.04 (-0.13; 0.04)	-0.06 (-0.09; -0.02)
Specialist visit	0.20 (0.19; 0.21)	-0.22 (-0.23; -0.21)	0.26 (0.23; 0.30)	-0.13 (-0.15; -0.11)	0.16 (0.15; 0.17)	-0.18 (-0.19; -0.17)	0.20 (0.15; 0.25)	-0.12 (-0.14; -0.10)
Laboratory test	-0.03 (-0.04; -0.02)	-0.31 (-0.31; 0.30)	0.07 (0.05; 0.10)	-0.24 (-0.26; -0.23)	-0.06 (-0.07; -0.05)	-0.26 (-0.26; -0.25)	-0.03 (-0.07; 0.01)	-0.20 (-0.22; -0.18)
Nuclear medicine test	0.002 (0.001; 0.002)	-0.003 (-0.003; -0.002)	0.002 (-0.001; 0.003)	-0.001 (-0.003; -0.001)	0.001 (0.001; 0.002)	-0.002 (-0.003; -0.002)	0.002 (-0.001; 0.004)	-0.001 (-0.003; -0.001)
Diagnostic imaging test	0.21 (0.20; 0.21)	-0.14 (-0.14; -0.13)	0.15 (0.13; 0.18)	-0.05 (-0.06; -0.03)	0.19 (0.18; 0.20)	-0.13 (-0.13; -0.12)	0.16 (0.12; 0.20)	-0.12 (-0.14; -0.10)
Dispensed medicines (boxes)^a	-1.52 (-1.54; -1.50)	-2.79 (-2.81; -2.76)	-1.27 (-1.38; -1.17)	-4.60 (-4.65; -4.54)	-1.50 (-1.54; -1.47)	-1.84 (-1.86; -1.82)	-1.49 (-1.61; -1.37)	-1.51 (-1.57; -1.46)

	All medications		Chronic		Analgesics		Penicillins	
	Partially adherent	Initially non-adherent	Partially adherent	Initially non-adherent	Partially adherent	Initially non-adherent	Partially adherent	Initially non-adherent
Days of sick leave	8.77 (8.54; 9.00)	3.12 (2.88; 3.34)	6.05 (5.03; 7.08)	4.51 (3.96; 5.07)	7.14 (6.77; 7.50)	3.74 (3.51; 3.99)	1.07 (2.82; 5.33)	4.61 (4.05; 5.17)
Medical cost (€)	26.12 (23.52; 28.72)	-106.56 (-109.13; -103.99)	93.44 (81.51; 105.36)	-86.60 (-93.05; -80.16)	12.91 (8.95; 16.86)	-86.24 (-88.87; -83.61)	31.06 (15.61; 46.52)	-64.10 (-70.97; -57.22)
Drug cost (€)	2.54 (1.23; 3.85)	-36.85 (-38.15; -35.55)	98.34 (90.84; 105.85)	-72.02 (-76.09; -67.96)	-5.35 (-7.11; -3.60)	-17.08 (-18.24; -15.91)	0.87 (-6.10; 7.84)	-10.63 (-13.73; -7.53)
Minimum - Sick leave cost (€)	188.63 (183.64; 193.63)	67.05 (62.12; 71.97)	130.21 (108.14; 152.28)	97.06 (85.13; 109.00)	152.91 (145.08; 160.73)	80.48 (75.29; 85.66)	85.73 (58.73; 112.73)	98.90 (86.90; 110.90)
Mean - Sick leave cost (€)	571.00 (555.88; 586.12)	202.95 (188.05; 217.84)	389.75 (323.00; 456.50)	292.16 (256.06; 325.27)	462.85 (439.15; 486.54)	243.61 (227.92; 259.31)	259.51 (177.79; 341.22)	299.37 (263.04; 335.70)
Total cost (€, minimum salary for sick leave)	180.65 (174.13; 187.16)	-187.01 (-193.44; -180.58)	362.74 (333.71; 391.78)	-142.53 (-158.21; -126.85)	120.16 (110.04; 130.28)	-118.02 (-124.72; -111.31)	118.99 (82.23; 155.74)	-53.78 (-70.13; -37.44)
Total cost (€, mean salary for sick leave)	583.53 (567.52; 599.53)	-84.58 (-100.35; -68.81)	677.35 (606.80; 747.91)	54.49 (16.36; 92.62)	440.57 (415.48; 465.66)	19.87 (3.26; 36.48)	322.78 (235.25; 410.30)	130.42 (91.51; 169.33)

^a Medication prescribed by a GP in the Primary Care system. GP= General Practitioner. PCC = Primary Care Center.

Capítulo 2

Artículo 3

The pharmaceutical copayment roller-coaster: how does it affect initial medication adherence in distinct income-profile population?

Aznar-Lou I

Fernández A

Serrano-Blanco A

Fajó-Pascual M

Sabés-Figuera R

Pottegård A

Peñarrubia-María MT

Gil-Girbau M

Moreno-Peral P

Rubio-Valera M

Enviado para su publicación

The pharmaceutical copayment roller-coaster: how does it affect initial medication adherence in distinct income-profile populations?

Ignacio Aznar-Lou^{a,b,c}, Anton Pottegård A^d, Ana Fernández^{b,e}, María Teresa Peñarrubia-María^{b,f}, Antoni Serrano-Blanco^{a,b,i}, Montserrat Gil-Girbau^{a, c, h}, Marta Fajó-Pascualⁱ, Patricia Moreno-Peral^{e,j}, Ramón Sabés-Figuera^{b,h}, Maria Rubio-Valera^{a,b,c}

a) Teaching, Research & Innovation Unit, Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Spain.

b) Centro de Investigación Biomédica en Red en Epidemiología y Salud Pública, CIBERESP, Madrid, Spain.

c) School of Pharmacy, University of Barcelona, Barcelona, Spain.

d) Clinical Pharmacology and Pharmacy, Department of Public Health, University of Southern Denmark, Odense, Denmark.

e) Community Health Service, Public Health Agency of Barcelona, Barcelona, Spain.

f) Institut Català de la Salut (ICS), Catalonia, Spain.

g) Parc Sanitari Sant Joan de Déu, University of Barcelona, Sant Boi de Llobregat, Spain.

h) Primary Care Prevention and Health Promotion Research Network (redIAPP), Spain.

i) Faculty of Health and Sport Sciences, University of Zaragoza, Huesca, Spain.

j) Unidad de Investigación del Distrito Sanitario de Atención Primaria Málaga-Guadalhorce, Málaga, Spain; Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Málaga, Spain.

k) Faculty of Economic and Business Science, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Spain.

Corresponding author: Maria Rubio-Valera. C\ Doctor Antoni Pujadas 08830. Sant Boi de Llobregat (Barcelona). Phone: 0034 936406350 (ext. 12543); e-mail: mrubio@pssjd.org

ABSTRACT

Background: Medication represents one of the highest costs to healthcare systems. Consequently, some agencies have established or increased pharmaceutical copayment that might affect adherence and generate inequalities in access to healthcare. Initial Medication Non-Adherence (IMNA) is a common behavior defined as not filling a prescription for a newly prescribed medication. The aim is to evaluate the impact of the introduction of two copayment policies on IMNA in several medication groups and by income level.

Methods: In Catalonia (Spain), two separate copayment measures (fixed and co-insurance) generated five different scenarios between 2011 and 2013. Data related to every new prescription issued from 2011 to 2014 was analyzed (10 millions). We gathered sociodemographic and clinical data from patients, general practitioners and primary care centers. Immediate level and trend changes (in OR) in IMNA after each copayment event were analyzed through segmented logistic regression. Time was measured in weeks. All regression models were stratified by economic status.

Findings: Three million patients were considered. In the initial period, IMNA prevalence remained stable; following a decrease after the release of news on copayment and an increase after the fixed copayment was established. The addition of the co-insurance measure decreased IMNA. Low and middle-income pensioners were the most affected population groups while the most involved pharmacologic groups were those for chronic conditions and analgesics. High-income population and penicillins were affected to a lesser extent.

Interpretation: Low and middle-income pensioners were the most affected group because their situation changed dramatically. In the population at risk of social exclusion, a decrease in IMNA is observed because they were exempt from payment. The suspension of the fixed copayment caused a return to initial IMNA levels in most medication groups.

Funding: Health Institute Carlos III (Spanish Health Ministry).

INTRODUCTION

Medication costs represent one of the highest costs to healthcare systems. In 2014, medication expenditure accounted for 7%-30% of health expenditure and 0.5%-2.4% of Gross Domestic Product in Organization for Economic Cooperation and Development (OECD) countries [1]. In most of these countries, medication expenditure per capita steadily increased over recent decades and pharmaceutical expenditure doubled from 1997 to 2009 [2]. At that time, the continuing financial crisis in Europe put pressure on governments to reduce public expenditure. Several countries thus adopted austerity measures focused on controlling pharmaceutical expenditure and created or toughened medication copayment measures [3,4].

In 2012, new copayment policies were implemented in Spain. Medication copayment may be considered a two-fold strategy: it reduces governments expenditure on medication and promotes the rational use of medicines [5]. A recent study in Spain showed that there was a decrease in purchase of medications after the introduction of copayment policies. This reduction was attributed to an improvement in responsible use of medicines but the impact on health was not assessed [6]. Copayment policies may create inequalities in access to care by imposing a higher relative burden on low-income patients [7,8]. However, a Cochrane review, [9], found very few studies that explored the effect of copayment policies, the impact of the reduction in health expenditure on health or the repercussions on health outcomes.

Non-adherence has well-known negative consequences for health and costs [10,11]. Previous studies showed that increasing copayment often decreases adherence to medical treatment [3,12], most notably for non-essential medicines and among pensioners and low-income populations [4,13]. A recent study explored the impact of co-insurance on adherence to treatments for acute coronary syndrome in Spain and showed that non-adherence increased in high-cost medicines [14]. However, this study explored a very specific treatment and did not assess the impact of co-insurance on the most vulnerable populations.

Initial medication non-adherence (IMNA) –not filling a prescription for a newly prescribed medication– is a common behavior that has received increased attention recently [15,16]. IMNA is associated with higher costs, mainly due to productivity losses, which also suggests poorer patient progress [17,18]. Since patients are prescribed the medication for the first time, it is unlikely they would already have any of these prescription drugs at home (i.e., drugs for chronic conditions, antibiotics and analgesics) [19,20]. Therefore, unlike medication non-adherence in general, changes in the prevalence of IMNA is probably not explained by a more rational use of medicines in these particular groups to any great extent.

Exploring how the copayment policies that were introduced in Catalonia in 2012 have affected IMNA in key medications and populations with varying economic resources would be useful in evaluating the impact of these policies on health, and their equity. This could future decision makers that want to rationalize health

expenditure. In the present paper, we evaluate the impact of the introduction of two copayment policies on IMNA for the most prevalent and/or expensive drug groups in Catalonia in economically vulnerable and non-vulnerable population groups using a natural experiment. Subsequently, we explored the impact of these policies on key medication groups (penicillin, analgesics and medication for chronic conditions).

METHODS

Study design

This was a register-based natural experiment. STROBE guidelines were followed [21]. The study obtained approval from the Ethics Committees at the authors' institutions.

Setting

In Spain, health planning, public health and management of health services are decentralized to the regional governments of Autonomous Communities, such as Catalonia (7.5 million inhabitants) [22]. The system, funded through taxes and providing universal coverage for citizens and foreign nationals, is mostly free at the point of use. Primary care (PC) acts as the gatekeeper to the system and over 5.8 million Catalans (80% of the population) receive care at the PC centers managed by the Institut Català de la Salut (ICS) [23]. The central government is responsible for pharmaceutical policies such as medication pricing [24].

Events of interest

A peculiar situation arose when a conflict between the central and regional governments led to abrupt changes in coinsurance rates – in a country that had had virtually unchanged reimbursement rules since the late 70s. Between 2011 and 2013, four specific changes, resulting in five distinct periods, occurred that could have affected IMNA. Table A3.1 shows these five periods and when and how they began and ended.

1) In Catalonia, pensioners used to have free access to medications while non-pensioners paid 10% of medication with reduced contribution (most chronic treatments) and 40% of other treatments (Initial period). 2) In October 2011, news of a new pharmaceutical copayment measure was released by the press (Awareness after news publication period). 3) A fixed copayment (€1 per prescription) was introduced by the Catalan regional government in June 2012 (Period of fixed copayment). 4) In August (for non-pensioners) and September 2012 (for pensioners), the Spanish government increased co-insurance rates from 40% to 50% and 60% for medium-income and high-income non-pensioners, respectively; pensioners were subject to a co-insurance scheme of 10% in all medication with a ceiling based on patient income (Period of fixed copayment + co-insurance). 5) Finally, in January 2013, the Constitutional Court suspended the one-euro per

Métodos y resultados: Impacto de las políticas de copago en la no iniciación prescription co-payment measure (Period of co-insurance). Changes (events and periods) in cost-sharing policies in Catalonia and population exemptions are detailed in Figure A3.1.

Table A3.1. Events and periods under study

Period	First week of period	Last week of period	Termination event
1. Initial period	1 (3 rd Jan 2011)	41 (16 th Oct 2011)	1 st press report on regional copayment
2. Awareness after news publication	42 (17 th Oct 2011)	77 (24 th Jun 2012)	Introduction of the regional fixed 1€ per prescription copayment
3. Fixed copayment	78 (25 th Jun 2012)	Non-pensioner profiles: 82 (23 th Jul 2012) Pensioner profiles: 87 (26 th Aug 2012) 0% copayment profile: 85 (13 th Aug 2012)	Introduction of the changes in national co-insurance rates
4. Fixed copayment + co-insurance rate	Non-pensioner profiles: 83 (30 th Jul 2012) Pensioner profiles: 88 (3 rd Sept 2012) 0% copayment profile: 86 (20 th Aug 2012)	107 (20 th Jan 2013)	Suspension of regional fixed copayment
5. Co-insurance rate	108 (21 st Jan 2013)	183 (30 th Jun 2014)	End of the study

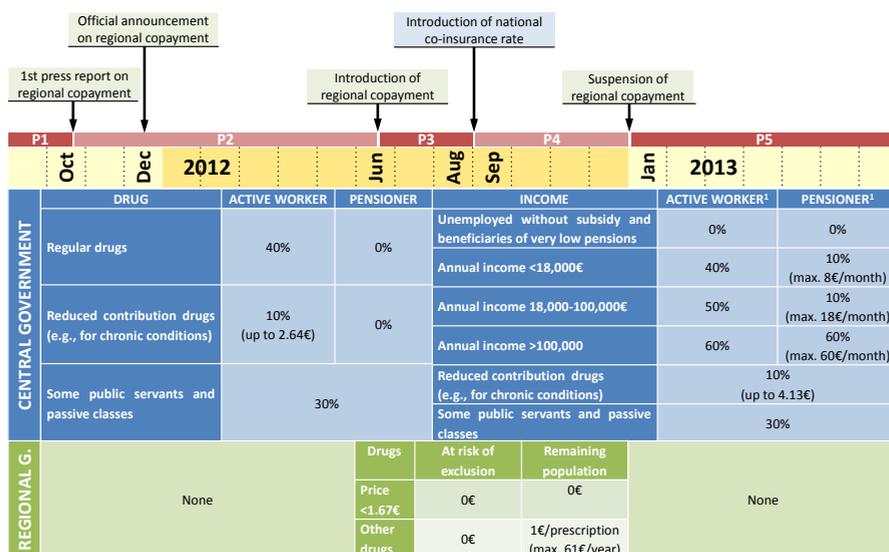
Population profiles

Following the introduction of the coinsurance rate and taking into account the percentage of copayment in those medications not listed as reduced contribution, the population can be classified into five different profiles, (Figure A3.1):

- 0%: at risk of social exclusion pensioners and non-pensioners.
- 10%: low-middle income pensioners ($\leq 100,000\text{€}/\text{year}$).
- 40%: low-income non-pensioners ($\leq 18,000\text{€}/\text{year}$).
- 50%: middle-income non-pensioners (18,000-100,000€/year).
- 60%: high-income pensioners and non-pensioners ($>100,000\text{€}/\text{year}$).

We did not have information on patient profiles in our database but these could be calculated based on the percentage of co-insurance in non-reduced contribution drugs. We estimated the mean percentage of co-insurance of drugs dispensed per patient in the timespan (October 2012 – June 2014) when this measure was in force and grouped patients according to co-insurance profile.

Figure A3.1. Pharmaceutical policies and periods in Catalonia (Spain) between 2011 and 2013.



National co-insurance rate was effective for active workers in August and for pensioners in September

Initial medication non-adherence

We obtained data on all PC patients (>14 years old) who were prescribed a new medication –from the 10 most prescribed pharmacotherapeutic subgroups and/or the 7 most costly in 2014 (see Table A3.2)– in a ICS PC center between January 2011 and June 2014 from the public Primary Healthcare System database in Catalonia (SIDIAP) [23,25].

Considering a pre-period (time free of prescription prior to the first prescription) of three months (one month for penicillins) and a follow-up period (time frame to collect the medication) of the month after the month of prescription [16], we estimated the weekly prevalence of IMNA for a period of 183 weeks between January 3rd 2011 and June 30th 2014. Prevalence of IMNA was estimated for all drugs and for specific groups based on pharmacologic profile (Table A3.2). We considered that it was valuable to assess the impact of the policies on three key medication profiles: medication for physical chronic conditions, analgesics and penicillins. Penicillins and analgesics are used for acute conditions. While analgesics can be prescribed with indication “as needed”, and rational use can be promoted

with co-insurance, this is not the case for penicillins. Similarly, the initiation of medication for chronic physical conditions is not considered optional.

Covariates

We gathered sociodemographic and clinical data from patients, including sex, age, nationality (Spain, Europe, Africa, Americas and Asia-Oceania), socioeconomic status (5 categories, from low to high for urban areas, and a rural category) and comorbidities (recorded in the ICD-10 and grouped into the most prevalent pathologies groups [16]). The month and week of prescription were also used as covariates. It is important to note that we worked with prescriptions rather than patients, so if a patient was prescribed more than one drug during the study period, he or she would be included twice. However, the characteristics of this prescription would be different, including age and possibly the number of current comorbidities at the time of prescription.

Variables at the General Practitioner level included gender, age and GP type (assigned or substitute/resident). Resident GPs are GPs in a training period. At the PC center level, the type of center (resident-training center or not) was also registered. All these data were obtained from SIDIAP.

Statistical analysis

Five co-variables had missing values in different proportions: socioeconomic status (4%), nationality (42%), copayment profile (26%), and GP age and gender (both 10%). GP age was missing only for those GPs who were not assigned to patients, i.e., substitutes and /or residents. These GPs are younger than the GP sample registered in the database. Consequently, GP age missing values were assumed to be 32.5, which correspond to the mean age of substitutes and residents. To deal with the remaining missing values, one database was imputed using multivariate imputation with chained equations using all the available variables in the model. These strategies, followed in previous papers, have proved to provide reliable estimators [16,17].

Trends in weekly IMNA prevalence were plotted for all medication and specific pharmacologic groups in populations with distinct copayment profiles. To test one-off level and trend changes in IMNA after each event of interest, i.e., change to reimbursement scheme (see Table A3.1), we used adjusted segmented logistic regression. Segmented regression analyses estimate level and trend in the pre-event segment and changes in level (immediate increase/decrease in IMNA) and trend (increase/decrease in the slope of IMNA) after the events [26].

We fitted a logistic regression model where the dependent variable –patients' IMNA at week w – was estimated based on *time*, indicating the time in weeks from the start of the period of study; four binary *event* variables, one for each event of interest; four *time after the event* variables, indicating time in weeks after each event of interest, which were 0 for the weeks before the event; and *confounding*

variables. Confounding variables included all patient, GP and center characteristics, and variables to control for seasonality (month of year (January-December) and week of the month (1st-5th)).

$$\begin{aligned}
 IMNA_w = & \beta_0 + \beta_1 * time_w + \beta_2 * 1^{st} event_w + \beta_3 * time after 1^{st} event_w \\
 & + \beta_4 * 2^{nd} event_w + \beta_5 * time after 2^{nd} event_w + \beta_6 \\
 & * 3^{rd} event_w + \beta_7 * time after 3^{rd} event_w + \beta_8 * 4^{th} event_w \\
 & + \beta_9 * time after 4^{th} event_w + \beta_i * confounding variable_i \\
 & + e_w
 \end{aligned}$$

Level changes, i.e., changes in the probability of IMNA that occurred the week after each event, and slope changes, i.e., changes in the trend in IMNA prevalence, compared with the weekly prevalence before any event (β_i) were reported in Odds Ratios (OR) and p-values of these changes were calculated for a confidence probability of 95%. All analysis was performed with Stata MP13.0.

RESULTS

Prescription, patient, GP and PCC characteristics are shown in Table A3.2. This study included 3,075,364 patients and 10,652,213 new prescriptions, mainly analgesics (50%), treatments for chronic conditions (12%) and penicillins (12%). Patients were mainly low-income non-pensioners (44%), low/middle-income pensioners (31%) and middle-income pensioners (18%).

Table A3.2. Prescription, patient, general practitioner and primary care center characteristics

Prescriptions	N=10,652,213	%
Total new prescriptions for all medication ^a	10,652,213	100
Medication subgroups		
Medication for chronic physical conditions ^b	1,230,371	11.55
Analgesics (anilides and propionic acid derivatives)	5,323,761	49.98
Penicillin	1,258,577	11.82
PPIs	1,293,904	12.15
Benzodiazepines	950,890	8.93
SSRIs	389,967	3.66
Other antiepileptics	204,743	1.92
Patients	N=3,075,364	%
Gender (Female)	1,679,893	54.62
Age (mean± SD)	50.61	18.90
Copayment grade		
At risk of social exclusion (0%)	205,006	6.67
Low-middle income pensioners (10%)	962,622	31.30
Low-income non-pensioners (40%)	1,349,222	43.87
Middle-income non-pensioners (50%)	505,597	17.86
High-income pensioners and non-pensioners (60%)	9,271	0.30

(Continues)

Table A3.2. (Continues)

Socioeconomic status		
Urban 1	449,117	14.60
Urban 2	498,001	16.19
Urban 3	512,450	16.66
Urban 4	524,855	17.07
Urban 5	516,091	16.78
Rural	574,772	18.69
Nationality		
Spaniard	2,463,220	80.10
American	250,906	8.16
Asian/Oceanian	65,527	2.13
Other European	123,248	4.01
African	172,385	5.61
Active diseases ^b		
Allergy	73,823	2.40
Pain	1,086,049	35.32
Respiratory disease	252,758	8.22
Disability	506,422	16.47
Cardiovascular	1,551,824	50.46
Mental disorder	688,581	22.39
Neurological	249,993	8.13
Diabetes Mellitus	302,175	9.83
Digestive system disorder	392,931	12.78
Thyroid gland related disease	177,456	5.77
Number of grouped comorbidities (mean± SD)	1.72	1.48
General Practitioner characteristics	N=10,936	%
Gender (Female)	7,514	68.71
Age (mean± SD)	42.95	10.29
Assigned GPs	3,767	34.45
Primary Care Center characteristics	N=295	%
Teaching Center	72	24.41

^aAll medication includes (ATC code): Insulins and analogues for injection; long acting (A10AE); platelet aggregation inhibitors excl. heparin (B01AC); ACE Inhibitors, plain (C09AA); HMG CoA reductase inhibitors (C10AA); adrenergics in combination with corticosteroids or other drugs, excluding anticholinergics (R03AK); anticholinergics (R03BB); proton pump inhibitors, PPIs, (A02BC); propionic acid derivatives (M01AE); anilides (N02BE); other antiepileptics (N03AX); selective serotonin reuptake inhibitors (N06AB); benzodiazepine derivatives (N05BA); and penicillin with extended spectrum (J01CA).

^b Medication for chronic physical conditions includes: long-acting insulins and analogues for injection; platelet aggregation inhibitors excl. heparin; plain ACE Inhibitors; HMG CoA reductase inhibitors; adrenergics in combination with corticosteroids or other drugs excluding anticholinergics; anticholinergics.

IMNA prevalence

Figure A3.2 shows IMNA rates by week for all medication throughout the study period. Table A3.3 shows the level change in IMNA prevalence (OR) –i.e., the increase/decrease in IMNA prevalence immediately after the event– as well as the trend (slope) change (OR) after each event of interest, compared with the trend in the initial period.

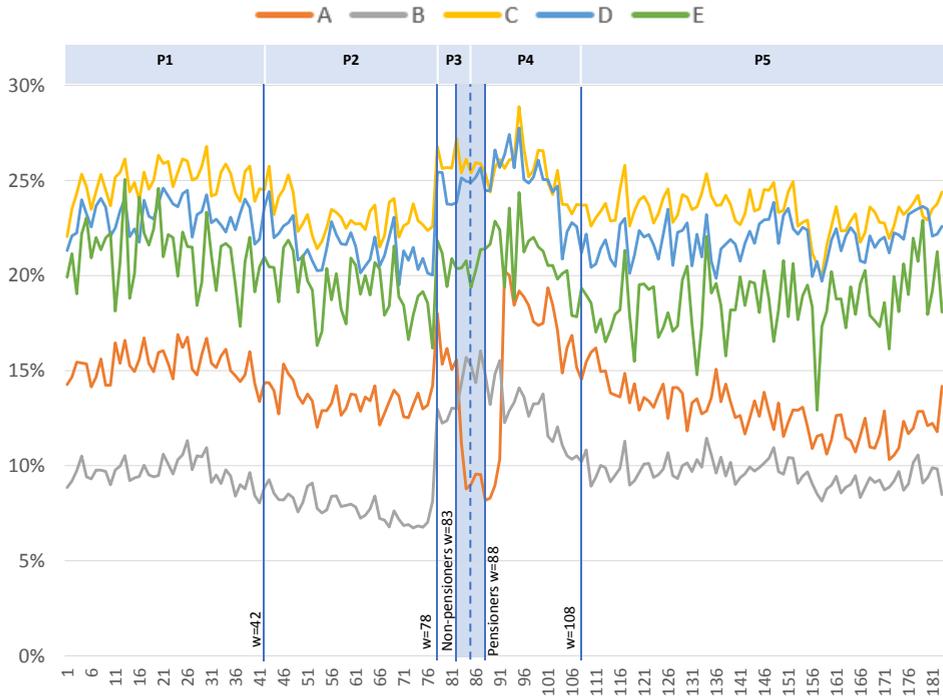
Up to the news release about new copayment measures, IMNA prevalence remained stable in all populations except low- and middle-income pensioners where it was decreasing. When information on new copayment measures was released, a level and/or trend reduction in IMNA prevalence occurred in all population groups.

The establishment of fixed copayment caused an immediate increase in IMNA in all populations except middle-income non-pensioners, and high-income pensioners and non-pensioners. The largest increase occurred in pensioners (OR=1.370) and people at risk of social exclusion (OR=1.315). In the weeks following this increase, IMNA prevalence fell among patients at risk of social exclusion (OR=0.962) although it continued increasing in the rest of the population. The addition of co-insurance copayment caused an immediate reduction in IMNA in low- and middle- income pensioners and low-income non-pensioners, which was followed by a declining IMNA trend in low- and middle-income pensioners and middle-income non-pensioners.

In patients at risk of social exclusion, extreme values were observed between weeks 81 and 92 (Figure A3.2). Following the introduction of the co-insurance in non-pensioners (week=83), when this group no longer had to pay for medicines, an abrupt decrease in IMNA occurred. After week 88, when co-insurance was implemented for pensioners (co-insurance rate did not change), IMNA abruptly increased.

The suspension of the fixed copayment caused an immediate level decrease in IMNA in all populations except high-income patients, followed by a decreasing IMNA trend in the population at risk of social exclusion and low and middle-income pensioners (although this decrease had a smaller effect than initially).

Figure A3.2. IMNA week-prevalence of total new prescriptions during the period of study stratified by co-insurance rate.



A refers to the population exempt of copayment

B refers to pensioners with incomes lower than 100,000€/year

C refers to non-pensioners with incomes lower than 18,000€/year

D refers to non-pensioners with incomes between 18,000 and 100,000€/year

E refers to any patient with yearly incomes higher than 100,000€.

Table A3.3. Odds Ratio of IMNA trend in each period in segmented logistic regression model and difference related to the initial period trend for all medication.

Period	Initial period (1)		News publication (2)		Fixed copayment (3) ^a		Fixed + co-insurance (4) ^a		Co-insurance copayment (5)	
	cons	Period Slope ^b (OR)	Immediate change ^b (OR)	Period Slope ^c (OR)	Immediate change ^b (OR)	Period Slope ^c (OR)	Immediate change ^b (OR)	Period Slope ^c (OR)	Immediate change ^b (OR)	Period Slope ^c (OR)
All medication										
Population at risk of social exclusion ^d	0.311	1.001	0.862	0.999	1.315	0.962	0.957	1.029	0.676	0.995
Low- and middle-income pensioners	0.241	0.997	0.992	0.992	1.370	1.058	0.949	0.982	0.883	0.999
Low-income non-pensioners	0.243	1.000	0.963	0.998	1.047	1.023	0.941	0.999	0.927	0.999
Middle-income non-pensioners	0.243	1.000	0.986	0.997	1.038	1.028	0.994	0.996	0.856	1.000
High-income population ^d	0.251	1.003	1.102	0.984	1.231	1.104	0.659	0.988	0.922	1.002

^a The end of the third period and the beginning of the fourth period are not the same for all population profiles. For only-non-pensioner profiles (40% and 50%) the period change was in the 83rd week, for only-pensioner profiles (40%) the period change was in the 88th week and for profile groups with pensioner and non-pensioner the period changes were in the 85th week.

^b This column reports the level change in IMNA prevalence (OR) –i.e., the increase/decrease in IMNA prevalence immediately after the event week; Bold numbers indicate statistically significant differences (95% confidence probability)

^c This column reports period trend in OR per one-week increase. Bold numbers indicate statistically significant differences (95% confidence probability) between each period slope and initial slope.

^d Includes pensioners and non-pensioners

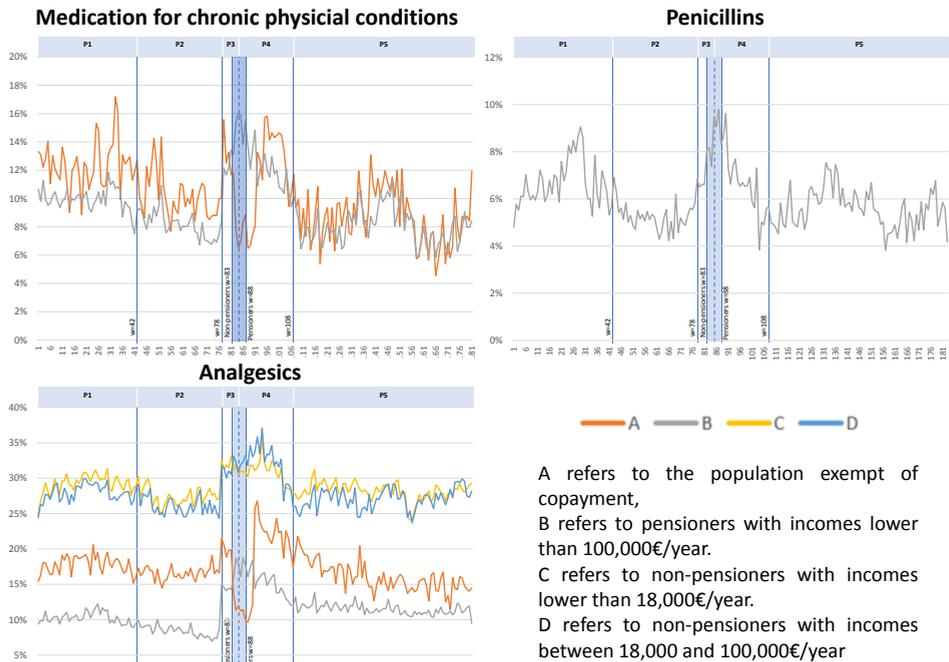
IMNA week-prevalence for medication profiles

Table A3.4 shows level and trend changes after each event of study. Figure A3.3 shows the IMNA weekly prevalence trend per medication group. Only those population groups that experienced at least three level and/or slope changes during the study were plotted (remaining population groups are presented in Supplementary files). Between distinct medication groups, some similarities and differences were observed in the IMNA level and trend changes.

When news on copayment was released, an anticipation effect was observed in all population profiles in analgesics but only in the population at risk of social exclusion and low- and middle-income pensioners for penicillins. At the same time, in medications for chronic conditions, there was a rising IMNA trend in patients at risk of social exclusion and low-income non-pensioners.

The establishment of fixed copayment slightly affected IMNA (a rising trend was observed only in low-middle-income pensioners (OR=1.058)) while a level and trend increase was observed in medication for chronic conditions for the population at risk of social exclusion and low-middle-income pensioners. Fixed copayment increased IMNA for all groups except the high-income population in analgesics.

Figure A3.3. IMNA week-prevalence of specific medication groups during the period of study stratified by co-insurance rate for populations affected by at least three of the events under study.



Capítulo 2: Artículo 3

The addition of new co-insurance rates caused IMNA level decreases in low- and middle- income pensioners in medication for chronic conditions and penicillins. One-off changes were observed in other population groups. In the population at risk of social exclusion, the measure caused an increasing IMNA trend in medication for chronic conditions and analgesics while it caused a decrease in trend in low-and middle- population in analgesics.

The suspension of fixed copayment caused an IMNA level decrease in the population at risk of social exclusion and middle-income non-pensioners in all medication groups, in low and middle-income pensioners in analgesics, and solely in analgesics in low-income non-pensioners. In these periods, IMNA trend increased in middle-income non-pensioner and high-income populations in penicillins, while it decreased in the population at risk of social exclusion and low-income non-pensioners in analgesics and penicillins. IMNA trend also showed a decrease in this period in medication for chronic conditions in the population at risk of social exclusion, low and middle-income pensioners and low-income non-pensioners, although these decreases were less pronounced than in the initial period in the latter two groups.

Finally, compared with the previous period, the suspension of fixed copayment caused a level and/or trend decrease in IMNA in all population groups except the high-income population in medication for chronic conditions and analgesics while, in penicillin, this only occurred in the population at risk of social exclusion. In middle-income non-pensioners and the high-income population, an increasing IMNA trend was observed in penicillins. In medication for chronic conditions, decreasing IMNA trends were less pronounced than in the initial period, before any changes made to the copayment scheme, in low- and middle-income pensioners and low-income non-pensioners.

Table A3.4. Odds Ratio of IMNA trend in each period in segmented logistic regression model and difference related to the initial period trend for specific pharmacologic groups.

Period	Initial period (1)		News publication (2):		Fixed copayment (3) ^a		Fixed + co-insurance (4) ^a		Co-insurance copayment (5)	
	cons	Period Slope ^b (OR)	Immediate change (OR)	Period Slope ^c (OR)	Immediate change (OR)	Period Slope ^c (OR)	Immediate change (OR)	Period Slope ^c (OR)	Immediate change (OR)	Period Slope ^c (OR)
Medication for chronic physical conditions										
Population at risk of social exclusion ^d	0.233	0.994	0.790	1.007	1.422	0.913	1.021	1.031	0.693	0.996
Low- and middle-income pensioners	0.176	0.991	1.034	0.998	1.271	1.036	0.849	0.988	0.832	0.998
Low-income non-pensioners	0.193	0.996	0.955	1.002	1.068	1.004	0.909	0.997	0.932	0.997
Middle-income non-pensioners	0.167	0.999	0.967	1.001	0.966	1.035	0.799	0.998	0.883	0.998
High-income population ^d	0.188	1.011	1.275	0.971	1.512	1.208	0.336	0.972	0.954	1.003

(Continues)

Table A3.4. (Continues)

Period	Initial period (1)		News publication (2):		Fixed copayment (3) ^a		Fixed + co-insurance (4) ^a		Co-insurance copayment (5)	
	cons	Period Slope ^b (OR)	Immediate change (OR)	Period Slope ^c (OR)	Immediate change (OR)	Period Slope ^c (OR)	Immediate change (OR)	Period Slope ^c (OR)	Immediate change (OR)	Period Slope ^c (OR)
Analgesics										
Population at risk of social exclusion ^d	0.361	1.002	0.860	1.000	1.289	0.968	0.946	1.031	0.654	0.994
Low- and middle-income pensioners	0.262	0.999	0.999	0.990	1.459	1.052	0.976	0.983	0.859	0.998
Low-income non-pensioners	0.283	1.001	0.968	0.997	1.060	1.032	0.929	0.998	0.887	0.999
Middle-income non-pensioners	0.298	1.000	0.974	0.997	1.044	1.038	1.015	0.996	0.789	1.000
High-income population ^d	0.302	1.006	1.031	0.986	1.285	1.046	1.085	0.990	0.829	1.001

(Continues)

Table A3.4 (Continues)

Period	Initial period (1)		News publication (2):		Fixed copayment (3) ^a		Fixed + co-insurance (4) ^a		Co-insurance copayment (5)	
	cons	Period Slope ^b (OR)	Immediate change ^b (OR)	Period Slope ^c (OR)	Immediate change ^b (OR)	Period Slope ^c (OR)	Immediate change ^b (OR)	Period Slope ^c (OR)	Immediate change ^b (OR)	Period Slope ^c (OR)
Penicillins										
Low- and middle-income pensioners	0.116	0.998	0.955	0.995	0.918	1.058	0.952	0.984	0.966	0.999
Low-income non-pensioners	0.097	0.999	0.943	0.999	1.089	0.993	1.106	0.997	1.025	0.999
Middle-income non-pensioners	0.105	0.997	1.019	0.996	1.107	0.985	0.995	1.001	0.900	1.002
High-income population ^d	0.112	1.020	0.623	0.983	2.155	1.094	0.524	0.994	0.516	1.009

^a The end of the third period and the beginning of the fourth period are not the same for all population profiles. For only-non-pensioner profiles (40% and 50%) the period change was in the 83rd week, for only-pensioner profiles (40%) the period change was on the 88th week and for profile groups with pensioner and non-pensioner the period change was in the 85th week.

^b This column reports the level change in IMNA prevalence (OR) –i.e., the increase/decrease in IMNA prevalence immediately after the event week; Bold numbers indicate statistically significant differences (95% confidence probability).

^c This column reports period trend in OR per one-week increase. Bold numbers indicate statistically significant differences (95% confidence probability) between each period slope and initial slope.

^d Includes pensioners and non-pensioners.

DISCUSSION

This study demonstrates a correlation between copayment policies and IMNA. Copayment measures had a greater effect on populations with limited resources than people with more resources, and changes in IMNA differed according to medication groups. Copayment measures had two main effects on IMNA: an anticipation effect after the publication of news on the copayment measures and an increase in IMNA as consequence of the establishment of fixed copayment measures which reverted to previous values for some populations and medicines after its suspension.

The anticipation effect was observed in all population groups, artificially reducing IMNA and increasing pharmaceutical spending. A previous study reported a drop in the use of drugs after the introduction of these policies [6]. The authors attributed this to a reduction in abuse of drugs although they had no information on prescription and could not discern whether the reduction in use caused an increase in non-adherence. A recent study, which linked information on prescription and dispensing, assessed the impact of the coinsurance rate on non-adherence to drugs for acute coronary syndrome. In line with our results, the study showed an increase in non-adherence to costly drugs and this was especially pronounced in the pensioner population [14]. We need to bear in mind that IMNA occurs when a first prescription of a new treatment is not dispensed. New prescriptions should not benefit from rational use of medicines. To rule out repeat dispensing, we excluded patients that had been prescribed a treatment from the same pharmacotherapeutic group in the previous three months. Thus, it is unlikely that IMNA could be the consequence of rational medicine use, although it could partly explain IMNA in analgesics. In the short term, IMNA has been associated with increased costs, mainly due to higher costs of sick leave for those receiving treatments including analgesics, penicillins or antidepressants [17,18]. Therefore, policies that increase IMNA could lead to increasing costs to the system, not only as a result of the anticipation effect.

As seen in previous studies, these policies had a greater impact on populations with limited resources [13,27]. Special attention must be paid to vulnerable populations when designing copayment policies. Non-adherence has negative impacts on health in the short and long term [28]. Although the clinical consequences of IMNA have not been assessed in detail, it has been associated with a higher probability of being on sick leave and longer sick-leave periods [17]. People at risk of social exclusion and low- and middle-income pensioners experienced the largest increases in IMNA after the introduction of the one-euro per prescription fixed copayment. Following its suspension, the population at risk of social exclusion, where pensioners continued to have free access to medicines and non-pensioners no longer had to pay for them, there was a reduction in IMNA for all medications, i.e., the co-insurance policy had a protective effect on this population. However, in low- or middle-income pensioners –who moved from free access to 10% co-insurance– IMNA showed an increasing trend at the end of the study, in particular

Métodos y resultados: Impacto de las políticas de copago en la no iniciación

in drugs for chronic physical conditions where the reduction is less likely to be explained by rational use of medicines.

In patients at risk of social exclusion, extreme values were observed between weeks 85 and 91. These wild data points could be explained by administrative problems in the implementation of the new co-insurance rates for pensioners in September 2012 (week 88). The system erroneously classified patients based on their income. If they were asked to share the cost of medicines, patients at risk of social exclusion, unlike other patients, would not have been able to afford the prescription cost.

For penicillins, news on copayment had a lower (or no) anticipation effect than in other groups while in medications for chronic conditions, an increasing IMNA prevalence trend was observed. Stockpiling of these drugs could be perceived as unnecessary if patients made a clear decision not to initiate the treatment in the short-medium term [29]. This could also explain why analgesics was the medication group most affected by copayment.

As far as we know, only two studies have assessed a similar situation (two different copayment measures introduced one after the other in the same population). Wang and cols [30] assessed the impact of fixed copayment followed by an income-based copayment on antidepressant in a pensioner population in British Columbia (Canada) in 2002 and 2003. They observed that both measures caused an increase in IMNA compared with the period free of copayment for antidepressants and that the impact of the fixed copayment was greater than the co-insurance measure. In the same context, Dormuth and cols [31] also showed that both measures increased IMNA to inhaled medication in a pensioner population compared with the period when this medication was free. This is similar to our results in medication for chronic physical conditions where inhaled medication was included.

Our study has several limitations. First, at least 12 data points before and after each event are recommended to conduct segmented regression analysis. The number of data points for period 3 only had between 5 and 10 points, depending on the population group. As such, focused on improving precision and working with weekly-prevalence, we had a limited sample size when evaluating specific populations (high-income population). Second, dispensation does not necessarily imply consumption, even though number of prescriptions dispensed is widely used to assess adherence [15,16] and this method of assessment has been shown to provide reliable estimates [32]. Third, several variables had missing information. We used imputation techniques to deal with this issue. Although these techniques produce reliable estimates, we could have introduced bias into our results by imputing missing data. The sample size was large enough to minimize the impact of this fact. Finally, as the two copayment policies overlapped, we could not explore the isolated effect of each one. The primary strength of this study is its representativeness. This study contains every single new prescription for the main pharmacotherapeutic groups issued in the entire public primary care system for 3.5 years. Consequently, there is no inference in IMNA week prevalence calculation.

Conclusions

IMNA increases as a consequence of the introduction of copayment measures need to be taken into account when debating new copayment policies. Special attention should be paid to specific medication groups such as those for chronic conditions, and vulnerable populations such as low-income groups.

The goal of this kind of policies is to rationalize pharmaceutical spending, mainly those caused by stock-piling. However, the anticipation effect increased pharmaceutical spending which, added to the costs associated with IMNA, might have caused suffering to patients in addition to the short-medium term economic losses. In future studies, the long-term effects on health expenditure and negative effects on health need to be explored, especially in medication for chronic conditions.

Health policy makers should bear the results presented here in mind when designing new copayment strategies. Co-insurance policies seemed fairer than fixed copayment policies. Moreover, based on our results in the population at risk of social exclusion, the low-income population could benefit from more equitable policies. Thresholds for co-insurance level should be carefully reviewed in Spain.

Acknowledgments

We thank Ms Ana María Sáez-Benito Suescun and Ms Ruth López Martín, both community pharmacists, for their help in the interpretation of the results. We thank Mr Stephen Kelly for help in English editing.

Funding

This research was funded by project “El problema de la no iniciación del tratamiento farmacológico: evaluación con métodos mixtos” (PI14/00052) included in the Spanish National Plan for R&D cofounded by Institute of Health Carlos III (ISCIII) and the European Fund for Regional Development (FEDER). Maria Rubio-Valera received a contract from the Pla strategic de recerca i innovació en salut 2016-2020 (SLT002/16/00065) (Catalan Health Department).

Conflict of interest

Authors declare that they have not conflict of interest.

REFERENCES

1. OECD. Pharmaceutical Spending (indicator) [Internet]. 2017 [cited 2017 Mar 16]. Available from: <https://data.oecd.org/healthres/pharmaceutical-spending.htm>
2. Ministerio de Hacienda y Función Pública. Gobierno de España. Indicadores sobre Gasto Farmacéutico y Sanitario [Internet]. Available from: <http://www.minhap.gob.es/es-ES/CDI/SeguimientoLeyEstabilidad/Paginas/Indicadores-sobre-Gasto-Farmac%C3%A9utico-y-Sanitario.aspx>

Métodos y resultados: Impacto de las políticas de copago en la no iniciación

3. Sinnott S-J, Normand C, Byrne S, Woods N, Whelton H. Copayments for prescription medicines on a public health insurance scheme in Ireland. *Pharmacoepidemiol. drug safety*Pharmacoepidemiology drug Saf. 2016;25:696–704.
4. Linnert K, Halldórsson M, Thengilsdóttir G, Einarsson ÓB, Jónsson K, Almarsdóttir AB. Primary non-adherence to prescribed medication in general practice: lack of influence of moderate increases in patient copayment. *Fam. Pract.* 2013;30:69–75.
5. Drummond M, Towse A. Is it time to reconsider the role of patient co-payments for pharmaceuticals in Europe? *Eur. J. Heal. Econ.* 2012;13:1–5.
6. Puig-Junoy J, Rodríguez-Feijó S, Lopez-Valcarcel BG. Paying for formerly free medicines in Spain after 1 year of co-payment: changes in the number of dispensed prescriptions. *Appl. Health Econ. Health Policy.* 2014;12:279–87.
7. Terraneo M, Sarti S, Bordogna MT. Social Inequalities and Pharmaceutical Cost Sharing in Italian Regions. *Int. J. Heal. Serv.* 2014;44:761–85.
8. Kemp A, Preen DB, Glover J, Semmens J, Roughead EE. Impact of cost of medicines for chronic conditions on low income households in Australia. *J. Health Serv. Res. Policy.* 2013;18:21–7.
9. Luiza VL, Chaves LA, Silva RM, Emmerick ICM, Chaves GC, Fonseca de Araújo SC, et al. Pharmaceutical policies: effects of cap and co-payment on rational use of medicines. Luiza VL, editor. *Cochrane database Syst. Rev.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2015;CD007017.
10. Dragomir A, Côté R, White M, Lalonde L, Blais L, Bérard A, et al. Relationship between adherence level to statins, clinical issues and health-care costs in real-life clinical setting. *Value Health.* 2010;13:87–94.
11. Roebuck MC, Liberman JN, Gemmill-Toyama M, Brennan TA. Medication adherence leads to lower health care use and costs despite increased drug spending. *Health Aff. (Millwood).* 2011;30:91–9.
12. Sinnott SJ, Buckley C, O’Riordan D, Bradley C, Whelton H. The Effect of Copayments for Prescriptions on Adherence to Prescription Medicines in Publicly Insured Populations; A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2013;8.
13. Chernerw M, Gibson TB, Yu-Isenberg K, Sokol MC, Rosen AB, Fendrick AM. Effects of increased patient cost sharing on socioeconomic disparities in health care. *J. Gen. Intern. Med.* 2008;23:1131–6.
14. González López-Valcárcel B, Librero J, García-Sempere A, Peña LM, Bauer S, Puig-Junoy J, et al. Effect of cost sharing on adherence to evidence-based medications in patients with acute coronary syndrome. *Heart.* 2017;[In Press].
15. Pottegård A, Christensen RD, Houji A, Christiansen CB, Paulsen MS, Thomsen JL, et al. Primary non-adherence in general practice: A Danish register study. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2014;70:757–63.
16. Aznar-Lou I, Fernández A, Gil-Girbau M, Fajó-Pascual M, Moreno-Peral P, Peñarrubia-Teresa MT, et al. Initial medication non-adherence: prevalence and predictive factors in a cohort of 1.6 million primary care patients. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2017;
17. Aznar-Lou I, Fernández A, Gil-Girbau M, Sabés-Figuera R, Fajó-Pascual M, Peñarrubia-María MT, et al. Initial Medication Non-Adherence: Impact on use of healthcare services and productivity losses. *Br. J. Gen. Pract.* 2017;In press.
18. Aznar-Lou I, Iglesias-González M, Gil-Girbau M, Serrano-Blanco A, Fernández A, Peñarrubia-Maria MT, et al. Impact of initial medication non-adherence to SSRIs on medical services and productivity losses. *J. Affect. Disord. Affect. Disord.* 2017;U. Review.
19. Roski J, Bo-Linn GW, Andrews TA. Creating value in health care through big data: opportunities and policy implications. *Health Aff. (Millwood).* 2014;33:1115–22.
20. Bates DW, Saria S, Ohno-Machado L, Shah A, Escobar G. Big data in health care: using analytics to identify and manage high-risk and high-cost patients. *Health Aff. (Millwood).* 2014;33:1123–31.
21. von Elm E. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for Reporting Observational Studies. *Ann. Intern. Med.* [Internet]. American College of Physicians; 2007 [cited 2015 Nov 8];147:573. Available from: <http://annals.org/article.aspx?articleid=737057>
22. Garcia-Armesto S, Abadía-Taira MB, Durán A, Hernández-Quevedo C, Bernal-Delgado E. Spain: Health System Review. *Health Syst. Transit.* London: World Health Organization; 2010;12:1–295.

Capítulo 2: Artículo 3

23. García-Gil MDM, Hermosilla E, Prieto-Alhambra D, Fina F, Rosell M, Ramos R, et al. Construction and validation of a scoring system for the selection of high-quality data in a Spanish population primary care database (SIDIAP). *Inform. Prim. Care.* 2011;19:135–45.
24. García-Armesto S, Begoña Abadía-Taira M, Durán A, Hernández-Quevedo C, Abadía-Taira MB, Durán A, et al. Spain: Health System Review. *Health Syst. Transit.* London: World Health Organization; 2010;12:1–295.
25. Bolívar B, Fina Avilés F, Morros R, Garcia-Gil M del M, Hermosilla E, Ramos R, et al. SIDIAP database: electronic clinical records in primary care as a source of information for epidemiologic research. *Med. clínica.* Elsevier; 2012;138:617–21.
26. Wagner AK, Soumerai SB, Zhang F, Ross-Degnan D. Segmented regression analysis of interrupted time series studies in medication use research. *J Clin Pharm Ther.* 2002;27:299–309.
27. Kazerooni R, Bounthavong M, Watanabe JH. Association of Copayment and Statin Adherence Stratified by Socioeconomic Status. *Ann. Pharmacother.* 2013;47:1463–70.
28. Viswanathan M, Golin CE, Jones CD, Ashok M, Blalock SJ, Wines RCM, et al. Interventions to Improve Adherence to Self-administered Medications for Chronic Diseases in the United States. *Ann. Intern. Med.* American College of Physicians; 2012;157:785.
29. Parker MM, Moffet HH, Adams A, Karter AJ. An algorithm to identify medication nonpersistence using electronic pharmacy databases. *J. Am. Med. Informatics Assoc.* 2015;22:957–61.
30. Wang PS, Patrick AR, Dormuth CR, Avorn J, Maclure M, Canning CF, et al. The Impact of Cost Sharing on Antidepressant Use Among Older Adults in British Columbia. *Psychiatr. Serv.* 2008;59:377–83.
31. Dormuth CR, Glynn RJ, Neumann P, Maclure M, Brookhart AM, Schneeweiss S. Impact of two sequential drug cost-sharing policies on the use of inhaled medications in older patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Clin. Ther.* 2006;28:964–78.
32. Hansen RA, Kim MM, Song L, Tu W, Wu J, Murray MD. Adherence: Comparison of Methods to Assess Medication Adherence and Classify Nonadherence. *Ann. Pharmacother.* 2009;43:413–22.

Capítulo 3

Discusión

1. Prevalencia de no iniciación del tratamiento farmacológico en Atención Primaria en Cataluña

Como muestra el primer artículo de esta tesis, la prevalencia de la no iniciación en el sistema público de atención primaria en Cataluña es del 17,62%. La obtención de este dato se ha estimado utilizando la información de todas las nuevas prescripciones emitidas en el sistema de Atención Primaria en Cataluña, por lo que la validez externa y fiabilidad de este dato es elevada.

1.1. ¿Cómo varía la tasa de no iniciación en función de los parámetros que la definen?

La no iniciación del tratamiento farmacológico, tal y como se ha explicado en la introducción (**sección 2.3**), viene determinada por parámetros básicos y contextuales. Así, la medicación considerada, el marco temporal utilizado y la perspectiva (parámetros básicos) por un lado, y el perfil de la población y del sistema sanitario estudiado (parámetros contextuales) por el otro, determinarán la prevalencia de la no iniciación. Cabe remarcar que el componente social que subyace al comportamiento de la no iniciación y que está enmarcado dentro de los parámetros contextuales, también va a determinar la prevalencia de dicho comportamiento.

En otros estudios que han evaluado este comportamiento, las tasas de prevalencia han oscilado entre el 9 y el 34% [1-4]. El valor más alto se obtuvo en el estudio desarrollado por *Tamblyn* y *cols* en Canadá, donde hay un sistema de co-seguro estratificado en tres niveles (libre de copago, copago al 25% con un techo de 45C\$ mensuales y copago al 25% con un techo de 80C\$ dólares) [4]. Este estudio definió la no iniciación con un pre-período de 12 meses libre de prescripción y un período de seguimiento de 9 meses y presentó la prevalencia de no iniciación para distintos grupos farmacológicos. La disparidad con los resultados presentados el primer artículo de esta tesis podría ser debida, principalmente, a parámetros contextuales. En este estudio canadiense, la mayoría de la población se encuentra en el grado máximo de copago, mientras que en nuestro estudio, la mayoría de la población se encuentra distribuida en proporciones similares en diversos grados de copago (pensionistas con aportación del 10%, activos con aportación del 40% y activos con aportación del 50%). Además, en el estudio de *Tamblyn* y *cols* el precio mediano de la medicación prescrita era mucho más alto que en el artículo presentado (24C\$ (16,77€) frente a 2,79€). Los estudios que presentan las cifras más bajas son los realizados por *Pottegard* y *cols* y *Shin* y *cols* [1,2] con prevalencias en torno al 9%. *Shin* y *cols* [2] definió la no iniciación con un pre-período de 12 meses libre de dispensación y un período de seguimiento de 14 días. Las discrepancias de *Shin* y *cols* [2] podrían deberse a parámetros contextuales (en Estados Unidos convergen distintos seguros sanitarios) pero también a un parámetro básico como la

medicación considerada, ya que en este estudio se agrupan los medicamentos por un nivel ATC previo (por grupo farmacológico (ej: producto antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos); mientras que el artículo presentado en esta tesis agrupa los medicamentos por subgrupo farmacológico (ej: derivados del ácido propiónico). Pese a las discrepancias en la definición de la no iniciación y a la agrupación de los fármacos por grupo farmacológico, hay valores similares a los encontrados en nuestro contexto, como los analgésicos (21,9%), antidepresivos (7,7%) o fármacos para patología cardiovascular (7,8%). En el caso de *Pottegard y cols* [1] se encontraron valores más bajos pero el perfil es similar al demostrado en el artículo que se presenta en esta tesis si se analizan los grupos farmacoterapéuticos por separado. Es decir, los grupos farmacológicos con altas tasas y con bajas tasas coinciden en ambos estudios. Una posible explicación a esta discrepancia podría residir en los marcos temporales utilizados para la definición de no iniciación (un pre-período de 2 años libres de dispensación y un período de seguimiento de 4 meses), ya que las características sociodemográficas y políticas de copago farmacéutico son similares en ambos contextos [5].

La no iniciación es definida por un marco temporal relacionado con los dos elementos clave: el pre-período (o período libre de fármaco en base a la dispensación o la prescripción) y el período de seguimiento (tiempo máximo para determinar si el fármaco es iniciado).

En el estudio correspondiente a esta tesis, el pre-período fue de 3 meses sin una misma prescripción del mismo subgrupo farmacológico para todos los subgrupos farmacológicos menos para las penicilinas de amplio espectro, dónde se utilizó un pre-período de 1 mes. La mayoría de estudios previos utilizan un pre-período de un año (en el caso de *Pottegard* de 2 años). Hay que tener en consideración que estos estudios se centran en período libre de dispensación (el usuario no lo retira de la farmacia, teniéndolo en la mayoría de los casos una prescripción activa), mientras que el artículo aquí presentado se ha centrado en período libre de prescripción (el paciente no tiene la posibilidad de retirarlo). En consecuencia, pese a haber utilizado un pre-período más corto, el criterio seguido en el primer artículo de esta tesis es más restrictivo en cuanto a la prescripción por lo que tendremos mayor certeza de que se trata de una nueva indicación. Al haber considerado un período más corto, pese haberse basado en un criterio de prescripción que debería ser más restrictivo, es posible que se haya considerado un mayor volumen de fármacos. Esto afectaría, fundamentalmente, a aquellos fármacos que se utilizan de forma aguda, en los cuales el número de dosis en el envase farmacéutico podría ser superior al número de dosis en el tratamiento (este argumento se desarrollará en la sección 1.2). Por contra, deberían observarse pocas diferencias en la identificación de nuevos casos de prescripción de medicamentos utilizados de forma crónica.

El otro marco temporal es el período de seguimiento que, en el caso del artículo presentado, fue el mes siguiente al mes de prescripción, ampliando este mes a dos y tres en sendos análisis de sensibilidad. Este período coincidió con los realizados

en la mayoría de los estudios. De todos modos, tal y como demostraron *Pottegard* y *cols*, la mayoría de los fármacos son dispensados en la primera semana tras la prescripción, por lo que este parámetro debería afectar en menor medida a las diferencias en la prevalencia de no iniciación [1]. En esta tesis, este hecho también se demuestra en la mayoría de fármacos, ya que la variación entre considerar uno y tres meses siguientes al mes de prescripción en el período de seguimiento para todos los fármacos es de 1,6% (una variación relativa de un 9%). Sin embargo, tal y como se discutirá a continuación, este parámetro puede impactar de forma considerable en la prevalencia de la no iniciación relativa a ciertos grupos farmacológicos.

1.2. No iniciación en función del tipo de tratamiento

Los resultados de prevalencia de la no iniciación al tratamiento farmacológico muestran dos perfiles de fármacos con distintas tasas de no iniciación.

1.2.1. Primer perfil: Alta prevalencia de no iniciación

El primer perfil donde se observan las cifras más altas de no iniciación al tratamiento farmacológico (en torno al 20%), está constituido por los derivados del ácido propiónico, anilidas, inhibidores de la bomba de protones y benzodiazepinas.

Estos fármacos se ven afectados por dos elementos. El primero de ellos es lo que denominamos el “efecto botiquín”. Estos son tratamientos típicamente de indicación aguda, sintomáticos y/o de corta duración. Sin embargo, las presentaciones existentes en el mercado suelen contener más dosis de las requeridas. En consecuencia, una vez terminado el tratamiento, es habitual que las dosis sobrantes sean almacenadas en el botiquín doméstico. Además, muchos de estos principios activos están disponibles en forma de medicamentos publicitarios o OTC (*over the counter*) que el usuario puede adquirir sin receta médica. Ante una nueva prescripción, el paciente podría no acudir a la farmacia porque tiene el medicamento en casa, por lo que se estaría sobreestimando la no iniciación en estos fármacos.

El segundo elemento que afecta a este perfil de fármacos es la tolerancia al síntoma o el manejo del mismo con terapias no farmacológicas. Ante la prescripción de un fármaco con una indicación paliativa (no curativa) y que podría tener efectos secundarios, el paciente podría realizar un balance beneficio-riesgo que decantaría la balanza hacia una preferencia a soportar el síntoma o a intentar manejarlo con terapias alternativas, a las que no se les atribuye efectos secundarios [6]. En este caso, se estaría identificando correctamente a los pacientes como no iniciadores.

La indicación aguda se observa en las cifras de las prescripciones que son dispensadas una única vez (*Single prescription filled*, en el artículo), donde estos fármacos tienen los valores más altos.

Al igual que en estudios similares, los fármacos de indicación aguda están altamente representados. El volumen de derivados del ácido propiónico, anilidas, inhibidores de la bomba de protones y benzodiacepinas en nuestro estudio es del 70% del total de prescripciones (del 82,55% si se consideran también las penicilinas). La incidencia de problemas relacionados con sintomatología aguda es mayor que la incidencia de patologías crónicas, por lo tanto, la iniciación de los fármacos indicados para tratar las patologías crónicas o sus factores de riesgo presenta una menor incidencia. En conclusión, hay que tener en cuenta que, en los resultados globales de los estudios en los que se basa esta tesis doctoral, los fármacos para indicación aguda tendrán un mayor peso. Será importante tener en cuenta esta consideración para realizar una interpretación correcta de los resultados.

1.2.2. Segundo perfil: Baja prevalencia de no iniciación

El segundo perfil de fármacos presenta cifras más bajas de no iniciación del tratamiento (en torno al 10%) y se puede dividir a su vez en dos sub-perfiles: aquellos utilizados para patología crónica y las penicilinas. Las menores tasas de no iniciación en este perfil de medicamentos podría estar relacionada con la percepción del paciente de las enfermedades como más severas o más preocupantes [6].

En los tratamientos para patología crónica, como los IECAs, las estatinas, los anticolinérgicos, los ISRS y las insulinas, el efecto botiquín es altamente improbable. Por ello, la no iniciación podría estar relacionada con otros motivos, como el rechazo inicial a la enfermedad [1] o la polimedicación [6,7]. En este sentido, este perfil de fármacos muestra cambios en la no iniciación en función del tiempo de seguimiento. Así, se observa una disminución de las cifras de no iniciación a medida que aumentan los períodos de seguimiento (uno, dos o tres meses) tras el mes de prescripción. La disminución pronunciada de las tasas de no iniciación puede reflejar un período de reflexión sobre la toma de la medicación.

En algunas ocasiones se ha detectado una única retirada del fármaco después de la prescripción. Este fenómeno es preocupante puesto que indica, con gran probabilidad, el abandono inmediato del tratamiento. A este respecto, estas tasas son especialmente llamativas en fármacos como los anticolinérgicos y adrenérgicos en combinación con corticosteroides. La explicación de estos datos puede deberse a una mala experiencia con el fármaco debido a que estos fármacos son administrados por vía inhalatoria, dónde pueden presentarse dificultades con la administración o donde, los pacientes, al observar mejoras en el corto plazo tienen la percepción de que ya no existe necesidad y deciden dejarlo.

A diferencia de las patologías agudas, algunas patologías crónicas presentan un impacto únicamente a largo plazo. En estos casos sería necesario explorar qué ocurre con los pacientes no iniciadores en un plazo medio: ¿vuelven a prescribirse dichos fármacos? Y, en caso de que se prescriban por segunda vez, ¿se iniciarán? Sería relevante determinar qué circunstancias llevan a cambiar el comportamiento,

Capítulo 3

así como qué proporción de los pacientes serían no iniciadores “reincidentes”, lo que podría generar problemas de salud a largo plazo.

En el caso de las penicilinas, existe una menor variación en las tasas de no iniciación en función del período de seguimiento. Esto es debido al carácter agudo de las indicaciones para los que son prescritos. Es decir, si no se inicia el tratamiento, la patología para la cual había sido indicado evoluciona, ya sea hacia la resolución o hacia un agravamiento (tal y como se demuestra en el segundo artículo) requiriendo otro tratamiento. Además, en este caso, es improbable que se dé el efecto botiquín (la tasa de no iniciación es del 9,8%), ya que la prescripción de antibióticos está muy controlada y no suelen dispensarse sin receta y la frecuencia entre dos prescripciones es lo suficientemente amplia como para que las dosis que restan del envase obtenido en la prescripción previa hayan caducado.

2. Factores asociados a la no iniciación del tratamiento farmacológico en Atención Primaria

El perfil de paciente no iniciador que muestra el primer artículo de esta tesis es consistente con la mayoría de estudios publicados. En nuestro estudio se trata de un paciente joven, de determinadas nacionalidades (mayor tasa especialmente en población americana), con una patología relacionada con el dolor y/o la salud mental y que es tratado por un médico que no es su médico asignado en un centro docente.

2.1. La edad

La literatura previa ha mostrado que los pacientes jóvenes tienen una mayor probabilidad de no iniciar el tratamiento farmacológico [1-4,8]. Este hecho podría ser debido a una menor prevalencia de patologías crónicas y una mayor prevalencia de indicaciones de tratamientos agudos en la población joven (la edad media de pacientes a los que se les ha iniciado un tratamiento con un derivado del ácido propiónico o una anilida es de 48 y 52, respectivamente, y la edad media de los pacientes a los que se les ha iniciado un tratamiento con un IECA o una insulina es de 66 y 67 años, respectivamente). Otro elemento que podría explicar este hecho es que la población joven rechace la medicación por una percepción de buena salud, que impactaría en la evaluación beneficio-riesgo. En algunos casos, los pacientes pueden preferir abordajes no farmacológicos antes de iniciar un tratamiento con un fármaco crónico. En otros caso, se puede generar una reacción emocional (enfado o frustración) que lleva a la negación del empeoramiento del estado de salud y del tratamiento [7].

2.2. La nacionalidad

La nacionalidad se muestra como el factor con mayor tamaño del efecto en relación con la no iniciación. Todas las nacionalidades, excepto las americanas, tienen menor probabilidad de no iniciación que la población española. Esto podría ser debido a diferencias culturales o a una mayor apreciación del sistema en términos generales por parte de la población inmigrante.

El incremento de la no iniciación en la población americana podría ser explicado, tal y como *Velasco* y *cols* muestran, porque este colectivo encuentra mayores dificultades en la utilización del sistema sanitario español [9]. Por otro lado, se observa que, en el caso de los asiáticos, conforme los pacientes inmigrantes son mayores tienen una mayor probabilidad de no iniciar el tratamiento farmacológico con respecto a los pacientes mayores españoles. Este hecho podría desenmascarar una menor adaptación o confianza por parte de los pacientes mayores debido a barreras culturales, de comunicación y/o de acceso a la atención [10,11].

La nacionalidad también juega un papel en la no iniciación de pacientes con una patología mental. Los pacientes africanos y asiáticos, contrariamente a como ocurre cuando estas patologías no están presentes, muestran una mayor probabilidad de no iniciar. Posiblemente, el papel del estigma sobre la salud mental juega un papel relevante a la hora de explicar este hecho ya que se ha observado un mayor grado de estigma en relación a la salud mental en población inmigrante en Cataluña [12].

2.3. La comorbilidad

Es llamativo el efecto de las patologías relacionadas con el dolor sobre la no iniciación. Estas patologías son, junto con la patología mental, las únicas que aumentan la probabilidad de no iniciar el tratamiento farmacológico. Esto podría deberse a la sobre-representación de los tratamientos analgésicos (como se ha explicado en un punto anterior) pero también a cuestiones relacionadas con la percepción de las patologías y los tratamientos de las personas que experimentan dolor crónico ya que el dolor crónico no suele controlarse satisfactoriamente con tratamientos farmacológicos [6,13]. Por el contrario, los pacientes con patologías crónicas, como la diabetes mellitus y las patologías respiratorias, muestran una mayor probabilidad de iniciar el tratamiento farmacológico. Esto podría deberse a una percepción de patología más severa y con un mayor riesgo de complicaciones a medio-largo plazo o por una mejor cultura del autocuidado.

2.4. El médico prescriptor y/o el tipo de centro de atención

Esta tesis evalúa por primera vez como afectan a la no iniciación algunos factores relacionados con el médico y el centro. No tenemos conocimiento de ningún estudio anterior que haya evaluado el impacto de las características del prescriptor o del centro de Atención Primaria donde se realiza la nueva prescripción. Según nuestro estudio, la no iniciación se incrementa cuando el centro de Atención Primaria es docente y/o cuando el médico prescriptor no es el médico titular. Que el prescriptor sea un médico no titular aumenta de forma relevante el riesgo de no iniciar un tratamiento farmacológico. En este aspecto, la confianza en el médico parece un aspecto crucial a la hora de conseguir los objetivos clínicos como ya se representa en otros estudios [14,15]. Este hecho se acentúa cuando la prescripción se realiza en un centro docente, donde estos médicos no titulares pueden ser residentes, lo que parece que podría aumentar la desconfianza de los pacientes. Sería interesante profundizar en este aspecto y, si fuera necesario, introducir modificaciones en el plan de tutorización de los médicos residentes para incrementar la confianza de los pacientes en ellos.

3. Los costes asociados al comportamiento no iniciador

El segundo artículo presentado en esta tesis evaluó los costes asociados al comportamiento no iniciador, un aspecto que no había sido evaluado previamente a nivel mundial, lo que limita la comparación de los resultados de este artículo con la literatura existente.

3.1. Todos los tratamientos farmacológicos

3.1.1. Costes directos e indirectos: uso de servicios sanitarios y días de baja laboral

Los servicios sanitarios más utilizados por los pacientes incluidos en el presente trabajo eran las visitas a medicina de familia y enfermería de Atención Primaria y los fármacos. Las bajas también destacan en cuanto a su incursión media por paciente. Las visitas a medicina de familia y el número de fármacos son un coste generalmente homogéneo (la mayoría de los pacientes incurren en ello de forma similar). Los días de baja laboral no tienen una misma distribución en todos los pacientes: pocos pacientes realizan bajas durante el período de estudio y la duración de las mismas es muy variable.

En resumen, los costes que generaron una mayor carga para el sistema fueron las visitas al médico de Atención Primaria y los días de baja, por encima del coste de los fármacos, pruebas complementarias y/o visitas al especialista.

Centrándonos en los costes asociados al comportamiento no iniciador, comparando los tres perfiles de pacientes (iniciadores, parcialmente iniciadores y no iniciadores), las diferencias más relevantes se observaron en los fármacos (servicio más frecuentemente utilizado por en pacientes iniciadores y parcialmente iniciadores) y los días de baja laboral (se dan con mayor frecuencia en los parcialmente iniciadores y no iniciadores), dejando en menor medida las visitas a medicina de familia y a enfermería en los centros de Atención Primaria. Los costes restantes (visitas domiciliarias, visitas al especialista, pruebas de laboratorio y test diagnósticos) mostraron diferencias muy pequeñas entre perfiles de pacientes.

3.1.2. Costes totales

Al comparar los costes totales (suma de costes directos e indirectos) en nuestro estudio, los costes derivados del uso de servicios sanitarios y de los fármacos fueron mayores en los pacientes iniciadores. Sin embargo, la pérdida de productividad (días de baja laboral) emergió como el coste diferencial que determinó que el perfil de pacientes que más costes generó al sistema fueran los pacientes parcialmente iniciadores y los no iniciadores. Esto indica que el coste de los fármacos, los servicios sanitarios utilizados y la pérdida de productividad de los

Capítulo 3

pacientes iniciadores es menor que el coste que suponen al sistema estos mismos parámetros en los no iniciadores y/o los parcialmente iniciadores.

Si se tiene en cuenta que las pérdidas en productividad sólo se han identificado en población asalariada, podría pensarse que el impacto de la no iniciación sobre las pérdidas en productividad desde una perspectiva social, más global, se ha infraestimado. Si se pudiera estimar el impacto de la no iniciación en las pérdidas en productividad en la población que realiza trabajos por cuenta propia o trabajos no remunerados, la diferencia de días de baja entre iniciadores y no iniciadores podría ser mayor.

Desde un punto de vista clínico, un elemento que cabe resaltar es que, al contrario que el resto de servicios sanitarios, los pacientes no iniciadores hace un mayor uso de visitas domiciliarias (ya sean de medicina o de enfermería). Este hecho, junto con la diferencia de un mayor número de días de baja en este perfil de pacientes, podría indicarnos un empeoramiento en el estado de salud de estos pacientes. Tal y como se ha dicho anteriormente, los días de baja son un indicador limitado a la población asalariada, de modo que el impacto en salud podría ser más elevado de lo que este indicador representa. Esto nos indica que el estudio de este comportamiento no debería limitarse a los costes puramente económicos, sino también en términos de beneficios para la salud de la iniciación del tratamiento. En el futuro, debería estimarse el efecto de la no iniciación sobre la salud de los pacientes.

Aumentar el conocimiento de las repercusiones negativas sobre la salud de no iniciar un tratamiento farmacológico podría hacer reflexionar a los pacientes y producir cambios que aún están por determinar.

3.2. Grupos farmacológicos

3.2.1. Uso de servicios y días de baja

Se consideró relevante analizar las diferencias en costes en función del perfil de fármacos (tratamientos para patologías crónicas, analgésicos y penicilinas) debido a que las complicaciones derivadas de la falta de adherencia pueden variar en función de la patología. Como se ha comentado anteriormente, debido al gran volumen de fármacos analgésicos, los costes medios de los pacientes iniciadores o parcialmente iniciadores de analgésicos son similares a los del total de la población. Estas coincidencias se mantienen para la mayoría de los costes medios de los dos grupos de fármacos estudiados restantes (crónicos y penicilinas).

Las discordancias en penicilinas aparecen en dos costes fundamentales: 1) no existen diferencias entre los tres perfiles de pacientes en cuanto a las visitas al médico de Atención Primaria (en los grupos restantes los pacientes no iniciadores realizaron menos visitas), y 2) los pacientes no iniciadores son los que están más días de baja, por delante de los parcialmente iniciadores. Esto nos podría indicar

que la no iniciación del antibiótico podría retrasar la recuperación e impactar en los días de baja laboral.

En el caso de los pacientes que utilizan fármacos crónicos, los no iniciadores utilizan menos servicios sanitarios, especialmente visitas al médico de familia o enfermería en el centro de Atención Primaria, al médico especialista y fármacos. Estos datos podrían señalar un perfil de un paciente no adherente al sistema de forma general. Cabe destacar que el posible impacto clínico y económico de la falta de adherencia a la mayoría de estos tratamientos se debería de producir a largo plazo, mientras que este estudio simplemente sigue a los pacientes durante un plazo corto (2 años). Los pacientes no iniciadores de estos fármacos también fueron los que pasaron un mayor número de días de baja, aunque en este caso las diferencias fueron menores con respecto a los iniciadores y apenas hubo diferencias entre los no iniciadores y los parcialmente iniciadores.

3.2.2. Costes totales

En cuanto a costes totales, los pacientes con prescripciones de analgésicos se comportan de forma similar a la totalidad de la muestra. En las penicilinas, el perfil de paciente que mayores costes totales genera al sistema es el paciente no iniciador. Esto es independiente de qué valor económico asignemos a los días de baja, pero las diferencias se acentúan sensiblemente cuando el valor económico del día de baja es el salario medio interprofesional.

Por otro lado, los pacientes con nuevas prescripciones de fármacos para patologías crónicas tienen un perfil considerablemente distinto al de los pacientes restantes. En este caso, si consideramos que el valor económico del día de baja es el salario mínimo interprofesional, los pacientes iniciadores son los que mayor gasto producen al sistema, mientras que si consideramos el sueldo medio como valor económico del día de baja no encontramos diferencias en costes totales entre los tres perfiles de pacientes. Este hecho podría tener su explicación en la media de edad de los pacientes incluidos en el estudio y en el período de seguimiento del mismo. La media de edad de los pacientes es de 61 años, por lo tanto, la probabilidad de que los pacientes puedan generar bajas laborales (coste diferencial) es menor que en el resto de la muestra y grupos farmacológicos. Por otro lado, las complicaciones derivadas de la falta de adherencia a los tratamientos crónicos tienen un carácter mucho menos inmediato que las derivadas de falta de adherencia de un fármaco analgésico y, por supuesto, una penicilina. El haber realizado un seguimiento de dos años no permite recoger la totalidad de los costes derivados de la no iniciación de los tratamientos crónicos requiriéndose estudios a más largo plazo para evaluar su impacto.

3.3. El coste de la baja laboral

El coste de la baja laboral es el parámetro que mayor peso tiene en el cálculo de los costes totales. Además, este es el coste que genera una mayor incertidumbre en cuanto a los resultados finales. Asignar el salario mínimo o medio como valor

Capítulo 3

económico del día baja laboral modifica la interpretación de los resultados de forma significativa. Este punto debe tenerse en cuenta a la hora de valorar la carga que supone la no iniciación para el sistema sanitario y la seguridad social. Aunque el coste mínimo interprofesional y el medio son las estimaciones habituales en evaluación económica de servicios sanitarios, aquellos análisis que pudieran utilizar el sueldo real de cada paciente contarían con mayor precisión en la estimación de sus resultados. Hasta la fecha esto no es factible puesto que las bases de datos utilizadas para el desarrollo de esta tesis no combinen datos sanitarios y salarios, pero no parece descabellado pensar que en un futuro próximo, esto sea una práctica factible.

Los resultados presentados en el segundo artículo de esta tesis muestran que, si consideramos toda la medicación y utilizamos el salario mínimo interprofesional, no existen diferencias entre los costes generados al sistema de un paciente iniciador y no iniciador. Estas diferencias son sustanciales si consideramos el sueldo medio como coste unitario de la pérdida de productividad. Si calculamos cuál debería ser el sueldo mínimo utilizado para que apareciesen diferencias que mostraran que los pacientes no iniciadores generan un mayor coste para el sistema resulta un salario de 8.362€ anuales, mucho más cercano al salario mínimo interprofesional (7.852€ anuales) que al salario medio (23.766€ anuales). Y por lo tanto, asumir que la mayoría de los pacientes asalariados tienen un sueldo por encima de 687€ mensuales, y con ello, que la no iniciación genera costes al sistema, no resulta inverosímil. Aplicar este razonamiento al resto de grupos farmacológicos resulta más sencillo, puesto que tanto en la población incluida en los análisis relativos a penicilinas o en analgésicos, al considerar el coste del sueldo mínimo interprofesional ya demuestra que los pacientes no iniciadores generan mayores gastos que lo iniciadores, mientras que en los pacientes con fármacos crónicos no se demuestran diferencias significativas utilizando el salario medio (probablemente por una cuestión de escaso seguimiento de los pacientes).

4. Impacto de las políticas de copago de medicamentos en la no iniciación del según el perfil de ingresos económicos de los pacientes

Las políticas de copago establecidas en Cataluña en el año 2012 provocaron principalmente dos efectos sobre la no iniciación. Primero, un fenómeno de anticipación que disminuyó la no iniciación y, si consideramos las políticas de copago conjuntamente, un incremento de la no iniciación como consecuencia de la entrada en vigor o modificación del copago farmacéutico que posteriormente fue diluyéndose y retornando a valores similares a los observados al principio del período.

Estas políticas afectaron de forma distinta a los diferentes colectivos sociales, demostrando, tal y como se discutirá a continuación, un mayor efecto en aquellos grupos sociales con menores ingresos. Tampoco afectaron por igual a los distintos grupos farmacológicos.

4.1. Efecto de anticipación

En el período inicial, antes de la publicación de la primera noticia sobre copago farmacéutico, se observa una tendencia general estable (no aumenta ni disminuye según avanza el tiempo) de la no iniciación, con excepciones como la tendencia a la baja de no iniciación de la medicación crónica en rentas más bajas o una tendencia incremental en penicilinas o analgésicos en población en riesgo de exclusión social.

Tras la publicación de la noticia se produjo una disminución de la no iniciación que se conoce como fenómeno de anticipación o almacenamiento (*stockpilling*) [16]. Este efecto consiste en el incremento virtual de la adherencia como consecuencia del incremento de la aportación económica que los pacientes deben abonar por los medicamentos a partir de una fecha concreta. Este efecto supuso, tal y como demuestran *Puig-Junoy* y *cols* [16], un incremento del gasto farmacéutico público.

El efecto de anticipación tuvo un gran impacto en los analgésicos. Esto es razonable ya que son medicamentos presentes frecuentemente en los botiquines domésticos y pueden utilizarse posteriormente sin necesidad de recibir una prescripción médica. Por el contrario, en las penicilinas apenas se observó este efecto. En los medicamentos para patologías crónicas el fenómeno de anticipación no sólo no se dio, sino que fue inverso en población activa con rentas bajas. La acumulación de estos medicamentos no tendría sentido para los pacientes si ya han tomado la decisión de no iniciar la medicación en un corto o medio plazo.

4.2. Efecto puntual y en la tendencia de no iniciación del establecimiento de las políticas de copago farmacéutico

El copago fijo o euro por receta produjo un aumento puntual de la no iniciación en rentas inferiores y/o en la variación semanal en todos los grupos poblacionales. *Puig-Junoy y cols* [16] ya relacionaron la reducción del uso de medicamentos con una reducción de su abuso, sin embargo estos autores simplemente utilizaron el gasto farmacéutico ya que no disponían de datos de adherencia (prescripción y dispensación). Pese a que esta tesis hace referencia a nuevas prescripciones donde el uso racional no debería verse afectado puesto que son primeras prescripciones, este argumento podría explicar parte del incremento de la no iniciación en analgésicos, que dónde se observó un mayor tamaño del efecto. Sin embargo, en el segundo artículo de esta tesis se observa que la no iniciación de analgésicos provoca, en el corto-medio plazo, un incremento en los costes para el sistema debido, principalmente a un incremento en las bajas laborales. Por otro lado, se observó una disminución en la no iniciación de la población pensionista con bajos o medios ingresos en medicación para patologías físicas crónicas y en penicilinas. En este caso, el incremento de la no iniciación no puede explicarse por un uso racional de los medicamentos. En esta línea, un estudio desarrollado en la Comunidad Valenciana demostró una disminución de la adherencia en pacientes con síndrome coronario agudo tras la modificación del co-seguro (o copago farmacéutico en base a nivel de renta) [17].

En este período en el que fue efectivo, el caso de la población en riesgo de exclusión social requiere especial atención. El impacto puntual de la medida produjo un incremento de la no iniciación en toda la medicación en general y en analgésicos y medicamentos para patología crónica en general, pero durante este período se produjo una reducción en la tendencia de no iniciación. Es probable que gran parte de esta población estuviese exenta del pago del euro por receta ya que algunos de los criterios que eximían el pago del copago fijo y el co-seguro eran los mismos. La instauración del euro por receta podría haber provocado por una confusión puntual tras la entrada de la medida que provocase que estas personas no acudieran a la farmacia (incremento puntual) al pensar que deberían abonar la tasa. Este efecto podría haberse revertido en el momento en el que esta población se percató que se encontraba exenta de este copago (disminución en tendencia), demostrando un efecto protector.

La modificación del co-seguro no causó grandes modificaciones puntuales y además durante el período en que coexistieron ambas medidas de copago, la prevalencia de copago permaneció estable o fue disminuyendo ligeramente en la población pensionista a la que se le inició un analgésico, dónde se pudo dar un efecto de almacenamiento real.

En este período, el colectivo en riesgo de exclusión social mostró incrementos en la IMNA. Esto pudo ser provocado por problemas informáticos en la instauración de

este copago, que provocaron la clasificación de niveles de renta distintos a la realidad. Este colectivo, al ser el más vulnerable económicamente, pudo presentar dificultades para hacer frente económicamente a nuevas prescripciones cuando otros colectivos sí lo fueron. Otras razones como la opción de esperar hasta la resolución de los problemas informáticos, la reacción emocional de rabia y/o indefensión podrían haber contribuido a tal aumento de la IMNA.

La derogación del euro por receta provocó una disminución puntual en todos los colectivos a excepción de las rentas altas y una disminución en la tendencia en los pensionistas y la población en riesgo de exclusión social. El efecto más grande se observó en la población en riesgo de exclusión social, en un punto donde los problemas informáticos pudieron haberse solucionado y poniendo de manifiesto el efecto protector de esta medida (libres de copago) sobre la adherencia. En la población activa, la situación al final del período es muy similar a la inicial. Sin embargo, en pensionistas las tendencias de no iniciación son más elevadas que al inicio en grupos farmacológicos como los analgésicos lo que podría achacarse a un uso más responsable de los mismos, pero también en el caso de los medicamentos crónicos, dónde este razonamiento no podría ser utilizado.

4.3. Comparación del efecto del copago fijo y co-seguro

En este contexto resulta complicado comparar ambas políticas de copago farmacéutico. Esto ocurre, en primer lugar, porque el copago fijo no estuvo el tiempo suficiente como para ver sus efectos a largo plazo. En segundo lugar, porque ambas medidas se solaparon, de forma que el impacto inicial del copago no puede ser atribuido al co-seguro, ya que no se pasa de una situación de no pago a co-seguro. Esta situación, sí se da en el estudio desarrollado en la Comunidad Valencia, donde se demuestra un impacto puntual [17]. De todos modos, tal y como indican otros estudios con situaciones similares (dos políticas de copago sucesivas) [18,19], el co-seguro parecería una medida que tendría un menor impacto sobre la adherencia farmacológica.

En cualquier caso, estudios previos han demostrado que estas políticas tienen impacto negativo sobre las poblaciones con recursos económicos limitados [20,21], del mismo modo nuestros resultados demuestran que la exención del copago en poblaciones con muy bajos recursos económicos tiene un efecto protector.

La falta de adherencia tiene efectos perjudiciales para la salud y, desde el punto de vista económico, para el sistema sanitario [22]. La no iniciación parece tener consecuencias similares (**capítulo 2: artículo 2**). Los resultados de esta tesis muestran que la población pensionista es la más afectada por las medidas de copago, especialmente en la medicación para patologías físicas crónicas. Esta población, la más heterogénea en el aspecto económico, pasó de no pagar por la medicación a tener que pagar, inicialmente, un euro por cada prescripción y posteriormente un 10% del coste de cada fármaco. Posiblemente una mayor parte de la no iniciación de estos medicamentos esté explicada por la población con menores recursos. Por ello, el reto se encuentra en la determinación lo más

Capítulo 3

equitativa posible de los grados de cofinanciación según las condiciones socioeconómicas de los pacientes. Como destacan Kazerooni y cols [20] y Chernew y cols [21], la equidad en el acceso podría estar en conflicto ya que, en el contexto del sistema sanitario español, un pensionista con rentas de 80.000€ estaría pagando un 30% menos que un paciente activo con rentas de 12.000€ anuales.

También se debería hacer hincapié en la importancia de la adherencia a los tratamientos crónicos. Pese a que estos medicamentos son percibidos por los pacientes como menos necesarios, se debería establecer la forma para que las políticas de copago no les afectasen de forma más negativa que a otros medicamentos.

5. Limitaciones y fortalezas

Todo estudio de investigación debe interpretarse con cautela y éste no es ninguna excepción. En primer lugar y tal y como se ha destacado en la introducción, tenemos que tener en cuenta que los sistemas de información sanitarios no están, principalmente, diseñados para la investigación. Esto ha llevado a hacer ciertas asunciones que han podido introducir sesgos en los estudios incluidos en esta tesis. Por ejemplo, dado que los sistemas de información no recogen el día exacto de la dispensación sino el mes de facturación, consideramos el mes siguiente al de la prescripción como período de determinación de la no iniciación por lo que el período de seguimiento presenta una horquilla que depende del día del mes en que se hizo la prescripción.

En segundo lugar, no podemos estar seguros de que el paciente que retira la medicación de la farmacia la acabará tomando. Sin embargo, para estimar este error se ha valorado cuántas prescripciones se han retirado una única vez. Este dato nos dice, en los tratamientos crónicos, el tamaño máximo de este error.

Otra limitación se relaciona con la existencia de datos faltantes en la base de datos. Algunas variables con las que hemos trabajado tenían valores perdidos: la edad y el sexo de los médicos, la nacionalidad, el nivel socioeconómico y el grado de copago de los pacientes. Esta limitación se minimizó mediante técnicas de imputación.

La principal limitación del análisis de costes (**capítulo 2: artículo 2**) es la ausencia de registros relacionado con estancias hospitalarias. Los ingresos hospitalarios son costosos por lo que la consideración de estos parámetros podría modificar, en algún caso, los resultados que se ofrecen en el artículo presentado en esta tesis. En cualquier caso, teniendo en cuenta los resultados de otros estudios sobre adherencia [23,24], cabría esperar que estos costes se comportaran como las bajas laborales, siendo superiores en los pacientes no iniciadores. En esta línea, la base de datos no permitía distinguir las visitas en el centro de atención primaria entre programadas y urgencias.

El registro de las bajas laborales también pudo haber generado un sesgo de cálculo de la pérdida de productividad. En España, hasta Julio del 2014, los trabajadores podían pasar hasta tres días consecutivos de baja sin necesidad de entregar un certificado médico al empleador. De este modo, es posible que las bajas laborales de corta duración hayan sido infraestimadas. En otro orden de cosas relacionadas con la pérdida de productividad, debo puntualizar que los motivos de la baja laboral no estaban disponibles en las bases de datos por lo que no puedo afirmar con total seguridad que estén relacionadas con la patología para la cual se emitieron las nuevas prescripciones.

En relación con el impacto de las políticas (**capítulo 2: artículo 3**), he asumido que el nivel de aportación, que depende del nivel de renta, no varía a lo largo de todo el período de estudio. El nivel de renta puede haber variado en algunos pacientes

Capítulo 3

haciendo que pasen de un nivel de aportación a otro. Sin embargo, la base de datos no dispone de este dato y ha tenido que ser calculado a partir de datos de nuevas prescripciones, lo que no permitió calcular el dato de aportación en cada año. Dado el gran volumen de datos y, asumiendo que el salto entre rangos salariales no debería ser muy frecuente, es probable que esto haya tenido un impacto bajo en los resultados.

La gran fortaleza de esta tesis es su elevada representatividad. Esta tesis engloba todas las nuevas prescripciones que han sido emitidas por el sistema de Atención Primaria gestionado por el Instituto Catalán de la Salud durante los años 2011 y 2014. Engloba, por tanto, el 80% de la población de Cataluña (en torno a 5.8 millones de habitantes). En este sentido el comportamiento de la no iniciación ha sido explorado en su práctica totalidad en un sistema público de Atención Primaria.

6. Investigación futura

Esta tesis supone el inicio de la evaluación de un fenómeno de reciente descripción que afecta al sistema sanitario catalán. Quedan pendientes muchos aspectos que deberían ayudar a su comprensión y, como último paso, su corrección, evitando así las consecuencias negativas descritas en esta tesis doctoral.

6.1. Causas de la no iniciación

En esta tesis se ha determinado la magnitud del problema de la no iniciación, el perfil de la población y las consecuencias económicas (y clínicas) de este comportamiento.

Aunque se han determinado algunos factores de riesgo de no iniciación, el uso de grandes bases de datos no permite examinar en profundidad y con riqueza las motivaciones que llevan a un paciente a incurrir en este comportamiento. Por ello, esta tesis se enmarca en un proyecto de métodos mixtos en el que, paralelamente a la investigación que se ha presentado, se está desarrollando un estudio cualitativo que analiza los motivos por los que los pacientes no inician sus tratamientos.

Además, sería de gran interés explorar, mediante metodología cualitativa, las percepciones de los profesionales sanitarios (médicos/as, farmacéuticos/as y enfermeros/as) sobre los motivos de los pacientes no iniciadores.

6.2. Diseño y evaluación de estrategias

Cuando se tenga información detallada sobre la no iniciación al tratamiento farmacológico desde la perspectiva de diversos paradigmas, esta información debería servir para diseñar estrategias que reduzcan las tasas de no iniciación allí donde supongan un beneficio para la población y/o el sistema.

Una vez que esta estrategia haya sido diseñada, se debería evaluar su efectividad y coste-efectividad a través de un ensayo controlado aleatorizado dentro de un mismo sistema o a través de un ensayo ecológico entre dos sistemas con poblaciones similares como podrían ser dos comunidades autónomas españolas en una de las cuales se llevase a cabo la intervención y la otra permaneciese como control.

6.3. Valorar el impacto de las medidas de copago en situaciones similares

Dada la situación que se produjo en Cataluña respecto a las políticas de copago farmacéutico, es complicado aislar el impacto que tuvieron las diferentes políticas de copago de forma específica. El efecto de la política de copago en base a renta ha podido verse condicionado por la presencia del “euro por receta” en Cataluña en el

momento en que se implementó. En próximos estudios se podría analizar qué efecto ha tenido la política de copago en base a renta en un contexto similar en el que no existiera el “euro por receta”. Esto significaría valorar el impacto de la política de copago en base a renta en poblaciones contextualmente similares a las estudiadas en esta tesis y valorar qué política tuvo un mayor impacto. Para ello, podría estudiarse el efecto que tuvo el copago farmacéutico en cualquier otra CCAA española (exceptuando la Comunidad de Madrid y el País Vasco), ya que la entrada en vigor fue coetánea y el contexto y la población son similares.

6.4. Efecto mediático sobre las decisiones de los pacientes acerca de su medicación

En esta tesis hemos observado el efecto que tiene la publicación de noticias en los medios de comunicación en cuanto a las decisiones de los pacientes. La publicación de la posibilidad de la implantación del copago farmacéutico generó un fenómeno de anticipación, es decir, provocó una disminución (virtual) de las tasas de no iniciación y un aumento del gasto farmacéutico. Basándonos en este hecho, sería de gran interés evaluar qué efectos tienen la publicación de noticias sobre medicamentos en los comportamientos de la población. Sobre todo, teniendo en cuenta que, en muchos casos, estas noticias tienen un carácter alarmante y no contextualizan la información que proveen. Esto podría provocar una variación en la adherencia en los tratamientos de pacientes que estaban, anteriormente, cumpliendo un régimen de dosificación correcto.

7. Referencias

1. Pottegård A, Christensen RD, Houji A, Christiansen CB, Paulsen MS, Thomsen JL, et al. Primary non-adherence in general practice: A Danish register study. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2014;70:757–63.
2. Shin J, McCombs JS, Sanchez RJ, Udall M, Deminski MC, Cheetham TC. Primary nonadherence to medications in an integrated healthcare setting. *Am. J. Manag. Care.* 2012;18:426–34.
3. Fischer MA, Choudhry NK, Brill G, Avorn J, Schneeweiss S, Hutchins D, et al. Trouble getting started: predictors of primary medication nonadherence. *Am. J. Med.* 2011;124:1081.e9-22.
4. Tamblyn R, Eguale T, Huang A, Winslade N, Doran P. The incidence and determinants of primary nonadherence with prescribed medication in primary care: a cohort study. *Ann. Intern. Med.* 2014;160:441–50.
5. Møller Pedersen K. Pricing and reimbursement of drugs in Denmark. *Eur. J. Heal. Econ.* 2003;4:60–5.
6. Gil-Girbau M, Aznar-Lou I, Peñarribia-María M, Fernandez A, Fajó-Pascual M, Moreno-Peral P, et al. El problema de la no-iniciación al tratamiento farmacológico: resultados preliminares de un estudio cualitativo. Zaragoza; 2016.
7. Johnson HM, Warner RC, LaMantia JN, Bowers BJ. “I have to live like I’m old.” Young adults’ perspectives on managing hypertension: a multi-center qualitative study. *BMC Fam. Pract.* 2016;17:31.
8. Thengilsdóttir G, Pottegård A, Linnét K, Halldórsson M, Almarsdóttir a. B, Gardarsdóttir H. Do patients initiate therapy? Primary non-adherence to statins and antidepressants in Iceland. *Int. J. Clin. Pract.* 2015;69:597–603.
9. Velasco C, Vinasco AM, Trilla A. Immigrant perceptions of the Spanish National Healthcare System and its services. *Aten. Primaria.* 2015;48:149–58.
10. Saurina C, Vall-Llosera L, Saez M. A qualitative analysis of immigrant population health practices in the Girona Healthcare Region. *BMC Public Health.* 2010;10:379.
11. Suurmond J, Uiters E, de Bruijne MC, Stronks K, Essink-Bot M-L. Negative health care experiences of immigrant patients: a qualitative study. *BMC Health Serv. Res.* 2011;11:10.
12. Aznar-Lou I, Serrano-Blanco A, Fernández A, Luciano J V, Rubio-Valera M. Attitudes and intended behaviour to mental disorders and associated factors in catalan population, Spain: cross-sectional population-based survey. *BMC Public Health.* 2016;16:127.
13. Timmerman L, Stronks DL, Groeneweg JG, Huygen FJ. Prevalence and determinants of medication non-adherence in chronic pain patients: a systematic review. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2016;60:416–31.
14. Bauer AM, Parker MM, Schillinger D, Katon W, Adler N, Adams AS, et al. Associations between antidepressant adherence and shared decision-making, patient-provider trust, and communication among adults with diabetes: diabetes study of Northern California (DISTANCE). *J. Gen. Intern. Med.* 2014;29:1139–47.
15. Jones DE, Carson KA, Bleich SN, Cooper LA. Patient trust in physicians and adoption of lifestyle behaviors to control high blood pressure. *Patient Educ. Couns.* 2012;89:57–62.
16. Puig-Junoy J, Rodríguez-Feijoó S, Lopez-Valcarcel BG. Paying for formerly free medicines in Spain after 1 year of co-payment: changes in the number of dispensed prescriptions. *Appl. Health Econ. Health Policy.* 2014;12:279–87.
17. González López-Valcárcel B, Libroero J, García-Sempere A, Peña LM, Bauer S, Puig-Junoy J, et al. Effect of cost sharing on adherence to evidence-based medications in patients with acute coronary syndrome. *Heart.* 2017;[In Press].
18. Wang PS, Patrick AR, Dormuth CR, Avorn J, Maclure M, Canning CF, et al. The Impact of Cost Sharing on Antidepressant Use Among Older Adults in British Columbia. *Psychiatr. Serv.* 2008;59:377–83.
19. Dormuth CR, Glynn RJ, Neumann P, Maclure M, Brookhart AM, Schneeweiss S. Impact of two sequential drug cost-sharing policies on the use of inhaled medications in older patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Clin. Ther.* 2006;28:964–78.
20. Kazerooni R, Bounthavong M, Watanabe JH. Association of Copayment and Statin Adherence Stratified by Socioeconomic Status. *Ann. Pharmacother.* 2013;47:1463–70.

Capítulo 3

21. Chernew M, Gibson TB, Yu-Isenberg K, Sokol MC, Rosen AB, Fendrick AM. Effects of increased patient cost sharing on socioeconomic disparities in health care. *J. Gen. Intern. Med.* 2008;23:1131–6.
22. Viswanathan M, Golin CE, Jones CD, Ashok M, Blalock SJ, Wines RCM, et al. Interventions to Improve Adherence to Self-administered Medications for Chronic Diseases in the United States. *Ann. Intern. Med.* American College of Physicians; 2012;157:785.
23. Roebuck MC, Liberman JN, Gemmill-Toyama M, Brennan TA. Medication adherence leads to lower health care use and costs despite increased drug spending. *Health Aff. (Millwood)*. 2011;30:91–9.
24. Katon W, Cantrell CR, Sokol MC, Chiao E, Gdovin JM. Impact of antidepressant drug adherence on comorbid medication use and resource utilization. *Arch. Intern. Med.* 2005;165:2497–503.

Capítulo 4

Conclusiones

Capítulo 4: Conclusiones

1. La no iniciación del tratamiento farmacológico en el sistema público de Atención Primaria en Cataluña es un fenómeno de elevada prevalencia, encontrándose en torno al 20% en los tratamientos agudos y en torno al 10% en los tratamientos crónicos.
2. Los principales factores de riesgo de no iniciación del tratamiento farmacológico son ser joven, la nacionalidad americana, presentar una enfermedad que cursa con dolor y haber recibido la prescripción de un médico sustituto o residente en un centro de Atención Primaria docente.
3. La no iniciación del tratamiento farmacológico impacta a corto-medio plazo en la productividad y en el uso de servicios sanitarios, especialmente en los tratamientos analgésicos y/o las penicilinas; este impacto podría indicar un empeoramiento del estado de salud.
4. El copago farmacéutico afectó principalmente a la población en riesgo de exclusión social y a la pensionista, produciendo una disminución de la no iniciación en la primera y un aumento en la segunda.
5. El copago fijo parece tener un mayor impacto sobre la no iniciación que el copago en base al nivel de renta.
6. Las medidas de copago produjeron una disminución en la no iniciación previa a la entrada en vigor del copago fijo.
7. Los efectos provocados en los tratamientos farmacológicos indicados para patologías físicas crónicas fueron los más alarmantes, observándose un aumento de la tendencia de no iniciación a largo plazo.

Anexo I

Publicaciones en
revistas
científicas no
incluidas en esta
tesis doctoral

1. Rubio-Valera M, Peñarrubia-María MT, Fernández-Vergel R, Carvajal Tejadillo AC, Fernández Sánchez A, Aznar-Lou J, March-Pujol M, Serrano-Blanco A. [Impact of pharmaceutical intervention in preventing relapses in depression in Primary Care. *Aten Primaria*. 2016 May;48(5):308-15.
2. Rubio-Valera M, Aznar-Lou J, Vives-Collet M, Fernández A, Gil-Girbay M, Serrano-Blanco A. Reducing the mental health-related stigma of social work students: A cluster RCT. 2016, Apr 7.
3. Aznar-Lou J, Serrano-Blanco A, Fernández A, Luciano JV, Rubio-Valera M. Attitudes and intended behaviour to mental disorders and associated factors in catalan population, Spain: cross-sectional population-based survey. *BMC Public Health*. 2016 Feb 9; 16:127
4. Rubio-Valera M, Fernández A, Evans-Lacko S, Luciano JV, Thornicroft G, Aznar-Lou J, Serrano-Blanco A. Impact of the mass media OBERTAMENT campaign on the levels of stigma among the population of Catalonia, Spain. *Eur Psychiatry*. 2016 Jan;31:44-51.

Anexo I

Anexo II

Publicaciones en prensa

Anexo I

A continuación se detallan las publicaciones en prensa derivadas de los resultados de esta tesis doctoral:

1. Guillén Valera J. El 18% de los pacientes no retira la medicación prescrita (16 de febrero de 2017). *Correo Farmacéutico*, p 1, 18.
2. Abalo D. (1 March 2017). Around one in six patients does not collect newly prescribed treatment. *The Pharmaceutical Journal*. Recuperado de <http://www.pharmaceutical-journal.com/news-and-analysis/news/around-one-in-six-patients-does-not-collect-newly-prescribed-treatment/20202396.article>