

# I PROBLEMI DI ADERENZA ALLE TERAPIE IN CAMPO CARDIOVASCOLARE

---

CREDITS

**Letizia Mancusi**

C.R.E.A. Sanità

**Paolo Misericordia**

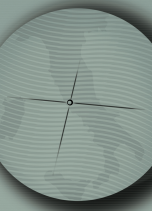
FIMMG

**Barbara Polistena**

Direttore Generale C.R.E.A. Sanità e Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"

**Federico Spandonaro**

Università degli Studi di Roma "Tor Vergata" e Presidente Comitato Scientifico C.R.E.A. Sanità



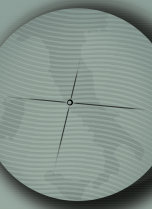
QIIPH - 2019, VOLUME 8, NUMBER 6

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH



# Indice

	<b>EXECUTIVE SUMMARY</b>	
	<b>EXECUTIVE SUMMARY</b> .....	<b>1</b>
	<b>KEY MESSAGE</b>	
	<b>KEY MESSAGE</b> .....	<b>6</b>
<b>1</b>	<b>CAPITOLO 1</b>	
	<b>GLI OBIETTIVI DELLA RICERCA</b> .....	<b>7</b>
<b>2</b>	<b>CAPITOLO 2</b>	
	<b>METODOLOGIA</b> .....	<b>8</b>
<b>3</b>	<b>CAPITOLO 3</b>	
	<b>ADERENZA: DEFINIZIONE, MISURAZIONE E CONSEGUENZE</b> .....	<b>9</b>
<b>4</b>	<b>CAPITOLO 4</b>	
	<b>L'USO DELLA POLIPILLOLA NELLA SEMPLIFICAZIONE DELLA TERAPIA</b> .....	<b>21</b>
<b>5</b>	<b>CAPITOLO 5</b>	
	<b>L'ADERENZA AI TRATTAMENTI IN ITALIA</b> .....	<b>42</b>
<b>6</b>	<b>CAPITOLO 6</b>	
	<b>LA SURVEY SUI MMG</b> .....	<b>54</b>
	<b>ALLEGATO 1</b>	
	<b>NICE CLINICAL GUIDELINE ON MEDICINES ADHERENCE (INVOLVING PATIENT IN DECISIONS ABOUT PRESCRIBED MEDICINES IN DECISIONS AND SUPPORTING ADHERENCE)</b> .....	<b>59</b>
	<b>ALLEGATO 2</b>	
	<b>RICERCA SISTEMATICA DELLA LETTERATURA: QUERY</b> .....	<b>60</b>
	<b>ALLEGATO 3</b>	
	<b>REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA: ARTICOLI ESCLUSI IN FULL-TEXT</b> .....	<b>61</b>
	<b>ALLEGATO 4</b>	
	<b>SURVEY SOMMINISTRATA</b> .....	<b>64</b>
	<b>ALLEGATO 5</b>	
	<b>DESCRIZIONE DEL CAMPIONE</b> .....	<b>67</b>
	<b>ALLEGATO 6</b>	
	<b>ANALISI DESCRITTIVE</b> .....	<b>69</b>



QIIPH - 2019, VOLUME 8, NUMBER 6

# ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

INDICE

## Executive summary

La consapevolezza che l'inadeguata aderenza ai trattamenti farmaceutici sia una delle principali cause di inefficienza dell'investimento pubblico è ormai condivisa: utilizzare risorse che, se usate in modo inappropriato, non produrranno i livelli di beneficio attesi, è certamente uno spreco, che pone problemi di efficienza ma anche di equità (quelle risorse potrebbero essere spese in modo "migliore" per altre terapie).

Non è quindi un caso se, negli ultimi anni, l'attenzione istituzionale verso questa problematica è notevolmente cresciuta: le ricorrenti analisi sul tema pubblicate nell'ambito dei monitoraggi annuali sulla spesa e i consumi farmaceutici, in primis quelle dell'OSMED dell'AIFA, lo testimoniano.

Il fenomeno dell'aderenza ha certamente una eziologia complessa, tanto che, malgrado la consapevolezza dell'importanza del tema, rimangono rare le analisi effettuate sulle determinanti del problema capaci di indicare soluzioni definitive.

Obiettivo primario dello studio è stato, quindi, quello di analizzare quali possano essere le principali criticità connesse al fenomeno della insufficiente aderenza alle terapie farmacologiche, utilizzando, in particolare, una *survey* condotta a livello nazionale sui Medici di Medicina Generale (MMG).

L'universo dei MMG ci è sembrato rappresentasse quello che con maggiore frequenza e rilevanza fronteggia le problematiche di aderenza: per questo è sembrato rilevante raccogliere la loro percezione e i loro suggerimenti sulla questione.

Per la costruzione della *survey* è stato propedeuticamente effettuata una revisione della letteratura sulle determinanti dell'aderenza, di cui il report riassume le evidenze.

Stante gli esiti della *survey* e, in particolare, l'enfasi posta dai MMG sull'importanza della semplificazione delle terapie ai fini della promozione dell'aderenza, si è anche voluto approfondire il tema dell'efficacia delle polipillole in termini di semplificazione delle

terapie e conseguente impatto sulla relativa aderenza e persistenza.

L'attenzione delle analisi si è focalizzata, anche se non esclusivamente, sull'ambito cardiovascolare, che è certamente uno di quelli su cui maggiormente incidono le problematiche di aderenza.

Entrando nello specifico dei risultati della ricerca, iniziamo con l'osservare che la letteratura è concorde nel riconoscere alla aderenza una natura multidimensionale e fortemente comportamentale.

Secondo recenti *review*, la classificazione delle problematiche attinenti alla aderenza andrebbe basata su tre fattori:

- Aderenza ai farmaci (*adherence to medications*): legata alla modalità di assunzione dei farmaci
- Gestione dell'aderenza (*Management of adherence*): che include il processo di monitoraggio e di supporto ai pazienti, messo in piedi dai sistemi di assistenza sanitaria e dalle reti sociali, per il raggiungimento ottimale dell'aderenza ai farmaci
- Discipline connesse all'aderenza (*Adherence-related sciences*): ovvero quelle che cercano di comprendere le cause e/o le conseguenze delle difformità tra quanto prescritto e quanto realmente assunto dai pazienti.

Non sorprende quindi che, malgrado la numerosità delle ricerche sul tema dell'aderenza, ancora persistano dubbi anche sulla sua corretta misurazione.

Esistono, di fatto, diversi metodi di misurazione, ciascuno con i suoi vantaggi e punti deboli; nessuno di essi può essere ad oggi considerato un *gold standard*.

Per aderenza ad un trattamento farmacologico si intende, come anticipato, il raggiungimento di due diversi obiettivi: la corretta assunzione, secondo le modalità prescritte e la corretta implementazione del trattamento, (farmaci, tempi, dosi, modalità di assunzione), nonché la persistenza (costanza

e continuità nell'assunzione del farmaco o dei farmaci prescritti).

Gli indicatori di aderenza utilizzati più frequentemente sono:

1. la percentuale di farmaco assunto rispetto a quello prescritto
2. la proporzione di giorni con il numero corretto di dosi assunte
3. la proporzione di dosi prese nella corretta tempistica, intesa come le assunzioni avvenute entro l'intervallo di tempo definito tra dosi successive dalla prescrizione
4. la distribuzione degli intervalli inter-dose
5. il numero o la percentuale di giorni di mancata assunzione
6. l'intervallo di tempo più lungo o medio tra due dosi successive.

In generale, il grado di aderenza in letteratura viene valutato:

- adeguato quando un paziente assume correttamente almeno l'80% delle dosi prescritte
- inadeguato quando il paziente assume correttamente tra il 40 e l'80% delle dosi prescritte
- sub-terapeutico se le dosi assunte sono inferiori al 40% delle dosi prescritte.

Si consideri che la problematica diventa particolarmente significativa in presenza di una popolazione in progressivo e significativo invecchiamento, come quella italiana, in quanto la popolazione anziana spesso presenta numerose comorbidità e, quindi, schemi di terapia particolarmente complessi.

Nell'ultimo rapporto Osmed relativo all'anno 2018, è stato analizzato l'utilizzo dei farmaci di Classe A-SSN in Italia in età geriatrica (maggiore di 65 anni).

Dalla analisi emerge come, nel corso del 2018, il 98% dei soggetti abbia avuto almeno una prescrizione farmacologica e, per entrambi i generi, ed in tutte le fasce di età anziane, si registra in media l'assunzione di 6,7 sostanze diverse per utilizzatore. Il numero medio di sostanze assunte cresce al crescere dell'età.

Per quanto concerne l'impatto della insufficiente aderenza, esiste ampia evidenza del fatto che essa aumenti proporzionalmente i costi totali sul sistema sanitario.

In uno studio di ampie dimensioni americano si dimostra, ad esempio, che tra lo strato a minor e a maggiore aderenza, la riduzione dei costi totali risulta dell'ordine del

50% nei pazienti affetti da ipertensione, e del 40% nei pazienti affetti da ipercolesterolemia, compensando largamente l'incremento dei costi legati al maggior consumo di farmaci.

In particolare, si rileva una marcata e statisticamente significativa riduzione del tasso di ospedalizzazione al crescere dell'aderenza al trattamento farmacologico.

Per promuovere l'aderenza, in letteratura vengono proposte molteplici strategie di intervento; in particolare si possono individuare quattro categorie di approcci:

- il coinvolgimento attivo e consapevole del paziente nella scelta terapeutica; per inciso questo è l'approccio assunto dal NICE in due linee guida
- l'utilizzo delle nuove tecnologie disponibili, ad esempio per ricordare al paziente i tempi e le modalità di assunzione del trattamento
- l'attivazione di soggetti di prossimità, come il farmacista territoriale o il MMG
- la semplificazione della terapia mediante l'utilizzo di associazioni e polipillole.

Le evidenze sull'efficacia del secondo approccio appaiono deboli; studi recentemente condotti portano i ricercatori a concludere che nessuno dei dispositivi a basso costo considerato sia in grado di garantire una aderenza ottimale ai trattamenti.

Analogamente, i risultati degli studi condotti in ambito cardiovascolare, ad oggetto l'efficacia degli interventi dei farmacisti di comunità, risultano "deboli".

Per quanto concerne la semplificazione della terapia mediante l'utilizzo di polipillole, osserviamo che nella ultima edizione della "WHO Model List of Essential Medicines" viene riportato che: *"Fixed-dose combinations for non-communicable diseases may have advantages over the single medicines given concomitantly, including increased adherence and reduced pill burden. The potential value of fixed-dose combinations of currently listed essential medicines, with regulatory approval and demonstrated bioavailability for the management of chronic non-communicable diseases, is recognized."*

Peraltro, alcune meta-analisi recenti che hanno valutato l'aderenza dei pazienti soggetti a terapie in mono somministrazione giornaliera, verso quelli soggetti a schemi terapeutici che prevedevano la somministrazione del trattamento due volte al giorno, hanno

verificato come la semplificazione (in termini di somministrazioni giornaliere) incrementi significativamente l'aderenza al trattamento.

Al fine di verificare l'efficienza delle polipillole per le MCV in termini di aderenza e persistenza al trattamento, rispetto alla combinazione di più farmaci (*single pill combination* SPC), ovvero di verificare se, grazie ad una maggiore *compliance*, si determini un miglioramento significativo dei parametri di efficacia ed efficienza, si è realizzata una revisione sistematica della letteratura nazionale ed internazionale e a seguire è stata sviluppata una meta-analisi originale, privilegiando l'omogeneità tra i soggetti trattati piuttosto che l'omogeneità tra gli studi, in termini di disegno e randomizzazione. La scelta, pur determinando l'esclusione di alcuni *trial* clinici randomizzati di buona qualità, ha permesso di focalizzare l'attenzione sulla reale semplificazione degli schemi terapeutici, che si ritiene essere il fattore maggiormente importante per una maggiore *compliance* al trattamento.

Altra ragione di esclusione è stata la concomitante presenza negli studi di pazienti in prevenzione primaria, anche se ad alto rischio di MCV, e di pazienti in prevenzione secondaria. Si è ritenuto che i soggetti con precedenti eventi cardiovascolari possano rappresentare un fattore di confondimento in quanto, da una parte più consapevoli dei rischi associati alla patologia e, dall'altra, spesso accompagnati da patologie concomitanti e conseguenti schemi terapeutici di per sé più complessi.

Nelle analisi condotte sono, invece, stati considerati anche studi osservazionali, sia retrospettivi che prospettici: quest'ultima tipologia di studi viene ritenuta normalmente di qualità inferiore rispetto ai *trial* clinici randomizzati ma, pur non permettendo il pieno controllo di fattori di confondimento, sia di tipo strutturale che clinico, hanno il vantaggio di poter reclutare un numero molto più elevato di soggetti e di migliorare nettamente la qualità del confronto tra i bracci dello studio, attraverso tecniche di appaiamento dei soggetti effettuate a posteriori, ad esempio con la tecnica del *propensity score*. Questa tecnica permette di ridurre sensibilmente la variabilità delle caratteristiche dei soggetti tra i due bracci a confronto.

Nella nostra revisione, tre studi di vaste dimensioni, proprio grazie all'utilizzo del *propensity score*, sono riusciti ad individuare coorti omogenee di soggetti in termini di

caratteristiche strutturali come sesso, età, *Body Mass Index*, nonché rispetto a parametri clinici quali comorbidità, livelli di rischio per malattie cardio-vascolari e altro.

Complessivamente, le meta-analisi effettuate evidenziano la capacità delle strategie terapeutiche basate su formulazioni che combinano al loro interno più principi attivi, di indurre una migliore *compliance* al trattamento.

In particolare, rispetto alla *usual care*, si è evidenziato un incremento del 14,4% dei pazienti aderenti e del 13,4% dei soggetti con aderenza al trattamento superiore all'80% in termini di *Proportion of days covered*.

Anche in termini di persistenza, intesa come quota di pazienti che al termine del periodo di osservazione dello studio continuano ad assumere il trattamento, si è evidenziata una migliore *performance* delle *fixed-dose combination* in particolare, ne è stato stimato un potenziale incremento del 10,7%.

Gli studi osservazionali prospettici relativi alle sole formulazioni *fixed-dose combination* implicano risultati che sono in linea con quelli ottenuti nelle meta-analisi di studi a due bracci.

In questo caso le meta-analisi hanno evidenziato una aderenza piena alle FDC (pazienti che hanno assunto sempre il trattamento) del 79,2%, una quota di pazienti che raggiunge il *target* pressorio pari all'82,5%. In termini di pressione arteriosa tra il dato al *baseline* e a fine studio, il *pool* degli studi ha evidenziato una riduzione media di 24,4 mmHg della riduzione della pressione arteriosa sistolica è di 10,9 mmHg della pressione diastolica.

Per confronto si ricorda che il rapporto Osmed 2013 nella sezione "Appropriatezza d'uso dei farmaci: profili prescrittivi e di utilizzazione" riportava nell'ipertensione essenziale il 43,1% di soggetti con una copertura, in termini di prescrizioni ripetute, inferiore all'80%.

In presenza di comorbidità tale percentuale si riduceva, pur rimanendo peraltro sempre al di sopra del 30,0%. Anche in presenza di scompenso cardiaco era del 40,7%.

Come anticipato è stata realizzata una *survey* originale a livello nazionale, rivolta ai MMG, in cui principale obiettivo è stato quello di analizzare la percezione dei medici rispetto alle criticità connesse alla aderenza alle terapie farmaceutiche, nonché raccogliere i suggerimenti, basati sulla loro competenza ed esperienza.

Anche in questo caso l'attenzione si è focalizzata sull'ambito cardiovascolare, sebbene



per completezza si siano indagate alcune questioni anche in modo più generale.

La *survey* ha, inoltre, indagato l'impatto delle politiche proattive implementate a livello regionale, cercando di coglierne opportunità e criticità, con il fine ultimo di individuare e divulgare eventuali *best practice*, contribuendo così al miglioramento delle *performance* in termini di aderenza.

Alla *survey*, che è stata somministrata dal Centro Studi della FIMMG, con metodo CAPI, a tutti gli iscritti alla Federazione, hanno risposto 823 Medici di famiglia.

I principali risultati sono che la fissazione di obiettivi di aderenza a livello regionale o di ASL è fortemente disomogenea sul territorio: la riferisce il 43,8% degli intervistati del Nord-Est, e il 33,1% del Sud e Isole; solo il 55,3% dei medici ne percepisce una utilità. E la percentuale scende al 36,0% tra i medici che appartengono alle Regioni o ASL dove tali obiettivi sono di fatto implementati.

La presenza di disturbi cognitivi/psichiatrici, la complessità della terapia, una scarsa consapevolezza della malattia, la comorbidità, il livello culturale, sono ritenuti dai medici gli elementi che, nell'ordine, possono maggiormente condizionare l'aderenza.

Il timore di effetti collaterali o la loro effettiva (o presunta) insorgenza sembrano, invece, essere i motivi che più frequentemente vengono riferiti dai pazienti per motivare una mancata aderenza alla terapia.

Il *software* gestionale ambulatoriale viene considerato dai medici il miglior supporto al fine di monitorare l'aderenza alla terapia da parte dei pazienti; segue la disponibilità di un infermiere di studio, che è la figura ritenuta più importante oltre il medico per l'*empowerment* dei pazienti.

Il 79,7% degli intervistati ritiene che una maggiore informazione/formazione dei diversi operatori possa contribuire ad un miglioramento dell'aderenza terapeutica e il 56,6% (in particolare gli *under 45*), che sia opportuno utilizzare tecnologie evolute, quali la telemedicina, per monitorare e migliorare l'aderenza alla terapia.

Per quanto riguarda le azioni giudicate più utili per migliorare l'aderenza terapeutica, è "prima" la semplificazione del regime farmacologico, che è stata ricordata sia direttamente che in termini di utilizzo delle associazioni fisse; segue l'educazione

terapeutica e la redazione di uno schema individualizzato da consegnare al paziente per la somministrazione dei farmaci.

In conclusione, vale la pena di sottolineare come, anche da un punto di vista geografico, cosa non comune nel contesto sanitario italiano, si osserva una sostanziale sovrapposibilità delle percezioni e delle opinioni degli intervistati.

Quanto precede fa propendere per ritenere che il tema dell'aderenza abbia radici ben delineate e condivise.

Non di meno, mentre una larga maggioranza degli intervistati ritiene utile la definizione di un *framework* regionale sull'aderenza che ne definisca le priorità, la percezione dell'utilità dell'approccio scende significativamente fra i medici operanti nelle Regioni che hanno effettivamente stabilito obiettivi espliciti in tal senso.

Il combinato disposto delle due risposte sembra poter indicare il rischio di un parziale fallimento delle politiche regionali sinora adottate in tema di aderenza.

Sul versante delle determinanti della non aderenza, la percezione dei medici è sostanzialmente omogenea, e significativamente diversa da quella riferita dagli stessi come percezione dei pazienti.

Per i medici, a parte ovviamente i disturbi cognitivi, è la complessità della terapia la principale determinante, seguita dal livello culturale dei pazienti.

Questi ultimi invece propendono per dare la "colpa" agli effetti avversi temuti o presunti.

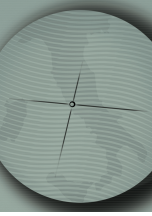
Passando agli aspetti propositivi, al punto della complessità di terapia fa da contraltare l'individuazione della semplificazione della stessa, come azione prioritaria di intervento per il miglioramento dell'aderenza. Segue logicamente l'educazione terapeutica.

Non di meno, la maggioranza dei medici, specialmente i più giovani, sentono il bisogno di una maggiore formazione/informazione sul tema (presumibilmente da allargare agli infermieri che sono la seconda figura professionale, dopo il medico, fra quelle ritenute utili per migliorare l'aderenza); tema che è comunque ritenuto in generale rilevante e, in particolare, nel campo respiratorio e cardiovascolare.

Nella percezione dei medici (in particolare giovani) anche le tecnologie (in primis la telemedicina) possono avere un ruolo nella promozione dell'aderenza.

In definitiva, dalla *survey* sembra emergere





una non completa soddisfazione per le politiche regionali se pur una non completa soddisfazione rispetto a quelli adottati a livello regionale, neppure per quelle dove l'aderenza ha rappresentato un esplicito obiettivo, mentre le priorità che vengono indicate per le politiche sanitarie sono:

- la semplificazione terapeutica (cui si

lega l'uso delle polipillole e della telemedicina)

- la formazione degli operatori
- l'educazione terapeutica (che potrebbe/dovrebbe diventare elemento caratterizzante delle politiche di domanda a livello nazionale e regionale).



## Key message

Senza pretesa di esaustività i punti chiave dell'analisi possono essere così riassunti:

- L'aderenza ha una natura multidimensionale e fortemente comportamentale.
- Il problema dell'aderenza appare particolarmente significativo in presenza di una popolazione anziana che spesso presenta numerose comorbidità e, quindi, schemi di terapia particolarmente complessi.
- Da una meta-analisi effettuata emerge con chiarezza come la semplificazione (in termini di minori somministrazioni giornaliere) incrementi significativamente l'aderenza al trattamento.
- Da una *survey* rivolta ai MMG emerge che:
  - la fissazione di obiettivi di aderenza a livello regionale o di ASL è fortemente disomogenea
  - gli elementi che per gli MMG

maggiormente condizionano l'aderenza sono: la presenza di disturbi cognitivi/psichiatrici, la complessità della terapia, una scarsa consapevolezza della malattia, la comorbidità, il livello culturale

- il timore di effetti collaterali o la loro insorgenza condizionano il paziente nella non aderenza
- il *software* gestionale e la disponibilità di un infermiere in studio sono ritenuti i migliori supporti per monitorare l'aderenza. E' opinione dei MMG che gli elementi chiave per promuovere l'aderenza sono: la semplificazione terapeutica (cui si lega l'uso delle polipillole e della telemedicina) la formazione degli operatori l'educazione terapeutica.



## Gli obiettivi della ricerca

La consapevolezza che l'inadeguata aderenza ai trattamenti farmaceutici sia una delle principali cause di inefficienza dell'investimento pubblico è ormai condivisa: tanto che, negli ultimi anni, l'attenzione istituzionale verso questa problematica è notevolmente cresciuta, come testimoniato dalle ricorrenti analisi sul tema pubblicate nell'ambito dei monitoraggi annuali sulla spesa e i consumi farmaceutici, in primis quelle dell'OSMED dell'AIFA.

Il fenomeno ha certamente una eziologia complessa, tanto che, malgrado la citata consapevolezza dei suoi impatti negativi, rimangono rare le analisi effettuate sulle determinanti del fenomeno.

Obiettivo primario dello studio è stato quello di analizzare le principali criticità connesse alla aderenza alle terapie farmaceutiche, mediante l'implementazione di una *survey* condotta, a livello nazionale, sui Medici di Medicina Generale (MMG).

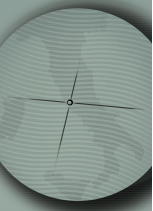
L'attenzione si è focalizzata sull'ambito

cardiovascolare, sebbene per completezza si siano indagate alcune questioni anche in modo più generale.

L'universo dei MMG rappresenta certamente quello che con maggiore frequenza e rilevanza fronteggia le problematiche di aderenza: per questo è sembrato interessante raccogliere la loro percezione e i loro suggerimenti; mediante la *survey*, si sono raccolte anche informazioni relative all'impatto delle politiche proattive implementate a livello regionale, cercando di coglierne opportunità e criticità, con il fine ultimo di individuare e divulgare eventuali best practice, contribuendo così al miglioramento delle performance in termini di aderenza.

Inoltre, stante gli esiti della *survey* e l'enfasi posta dai MMG sulla semplificazione delle terapie quale strumento per promuovere l'aderenza, si è voluto verificare l'evidenza disponibile sugli effetti delle polipillole sull'aderenza e persistenza alla terapia.





## Metodologia

In una prima fase del lavoro si è realizzata una revisione della letteratura finalizzata a rilevare lo stato dell'arte sulla conoscenza dei fattori critici che attengono ai livelli di aderenza in generale e alle terapie cardiovascolari in particolare.

È stata quindi effettuata una revisione sistematica della letteratura e, quindi, elaborata una meta-analisi con la finalità di verificare l'effetto in termini di aderenza e persistenza alla terapia del trattamento con polipillole.

Sulla base di quanto emerso, si è sviluppato congiuntamente con il Centro Studi della Federazione Italiana di Medici di Medicina Generale (FIMMG) un questionario, che è stato somministrato con metodo *Computer Assisted Personal Interviewing* (CAPI) ai MMG iscritti

alla Federazione.

Obiettivo primario della *survey* è stato quello di raccogliere le esperienze sul tema dei MMG, evidenziando proposte utili a perseguire una maggiore aderenza ai trattamenti.

Le risposte sono state elaborate e le analisi descrittive principali sono riportate in Allegato (5 e 6) al report.

In particolare, si è ritenuto utile rilevare quali siano i principali fattori di non aderenza secondo i MMG, fornendo un contributo utile a colmare la carenza di approfondimento in tale ambito; nonché analizzare le eventuali differenziazioni regionali, allo scopo di proporre politiche capaci di incentivare un uso corretto e responsabile dei farmaci.



# Aderenza: definizione, misurazione e conseguenze

## Definizione

L'aderenza al trattamento è generalmente definita come la misura in cui i pazienti assumono i farmaci così come prescritti dai loro medici. Sull'aderenza al trattamento giocano un ruolo molteplici fattori: il comportamento del paziente, l'inerzia terapeutica, la relazione paziente-medico, il tipo di farmaco, forze e sollecitazioni esterne come i media, internet etc. (Figura 3-1).

Come conseguenza della sua natura multidimensionale e della forte componente comportamentale, non sorprende che, dopo più di quattro decenni di ricerche sul tema dell'aderenza, ancora persistano dubbi sulla sua corretta misurazione.

Esistono, infatti, diversi metodi per misurare l'aderenza: ciascuno con i suoi vantaggi e punti deboli; finora nessuno di questi può essere

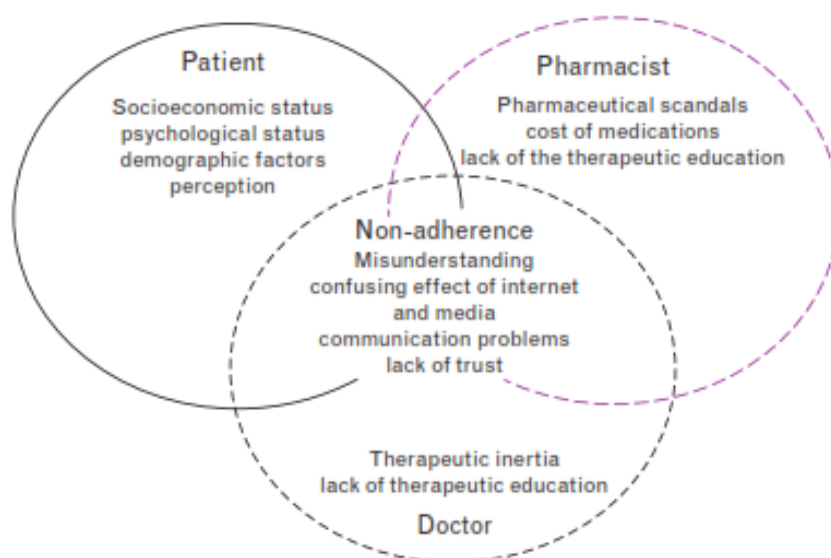
considerato un *gold standard* [2].

Una *review* del 2012 [3], effettuata in risposta alla proliferazione nella letteratura di termini ambigui o non quantificabili relativamente alla definizione di aderenza ai farmaci, ha cercato di mettere ordine, formalizzando il concetto di aderenza al trattamento e identificando le diverse metodologie che si sono susseguite nel tempo anche in relazione alle differenti prospettive di analisi. La nuova base concettuale proposta nella *review*, si basa su tre fattori, capaci di distinguere altrettanti aspetti del problema:

- Aderenza ai farmaci (*adherence to medications*): in tal modo si fa riferimento alle modalità di assunzione dei farmaci da parte del paziente in relazione a quanto prescritto; tale processo può essere descritto come avvio del trattamento (*initiation*),

FIGURA 3-1

## INTERAZIONE DI DETERMINANTI SULLA NON ADERENZA AL TRATTAMENTO



Fonte: [1]

implementazione (*implementation*) e interruzione (*discontinuation*). Per avvio si intende quando il paziente assume la prima dose del farmaco prescritto; per interruzione quando il paziente smette di assumere il farmaco prescritto per qualsiasi motivo; per implementazione la misura della corrispondenza tra quanto assunto effettivamente dal paziente rispetto al regime posologico prescritto dall'avvio fino all'ultima dose assunta; infine, si definisce persistenza il periodo di tempo tra l'avvio e l'ultima dose assunta (Figura 3-2)

- **Gestione dell'aderenza (*Management of adherence*):** descrive il processo di monitoraggio e di supporto ai pazienti, messo in piedi dai sistemi di assistenza sanitaria e dalle reti sociali, per il raggiungimento ottimale dell'aderenza ai farmaci; l'obiettivo è quello di ottenere il migliore e appropriato utilizzo da parte dei pazienti dei farmaci prescritti, al fine di massimizzarne il potenziale beneficio e minimizzarne i rischi
- **Discipline connesse all'aderenza (*Adherence-related sciences*):** si intendono le discipline che cercano

di comprendere le cause e/o le conseguenze delle difformità tra quanto prescritto e quanto realmente assunto dai pazienti; la complessità di questo ambito di analisi, così come la sua ricchezza, deriva dal fatto che opera trasversalmente tra molte discipline, tra cui, ma non solo, la medicina, la farmacia, l'infermieristica, le scienze comportamentali, la sociologia, la farmacologia, la biostatistica e l'economia.

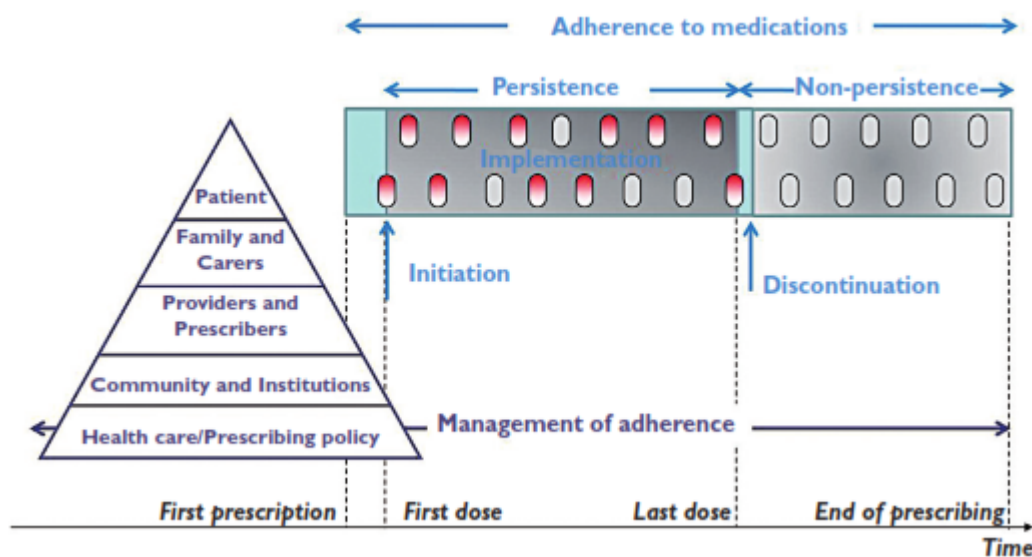
### Misurazione

Per aderenza ad un trattamento farmacologico si intende, come anticipato, il raggiungimento di due diversi obiettivi: la corretta assunzione, secondo le modalità prescritte e la corretta implementazione del trattamento, (farmaci, tempi, dosi, modalità di assunzione), nonché la persistenza (costanza e continuità nell'assunzione del farmaco o dei farmaci prescritti).

Pertanto, un paziente può assumere correttamente i farmaci prescritti, ma essere scarsamente persistente (corretta assunzione del farmaco nei tempi e nelle modalità prescritte, ma con frequenti interruzioni del

FIGURA 3-2

ILLUSTRAZIONE DEL PROCESSO DI ADERENZA AI FARMACI E DEL PROCESSO DI GESTIONE DELL'ADERENZA



Fonte: [3]

Note: blu scuro = aderenza ai farmaci / blu chiaro processo di gestione dell'aderenza

trattamento); ovvero, può assumere in modo non corretto i farmaci, ma essere persistente (per esempio assunzione di dose ridotta del farmaco, ma con continuità di assunzione nel tempo); ovviamente, può anche evidenziare entrambe le problematiche.

La corretta “quantificazione” del livello di aderenza ai farmaci costituisce la base sia per le “discipline connesse all’aderenza” che per il “processo di gestione dell’aderenza”.

L’avvio, come la sospensione, del trattamento sono azioni intrinsecamente discontinue, mentre l’attuazione del regime posologico è continua. Questa differenza preclude il fatto che sia possibile, attraverso un singolo indicatore, quantificare tutte e tre le variabili.

L’avvio del trattamento è espresso in termini di tempo tra la prescrizione fino alla assunzione della prima dose. È quindi una variabile *time-to-event* con un’origine temporale ben definita (prescrizione) e un punto finale che è la prima dose assunta. Il punto finale non sarà osservato per quei pazienti che non prendono mai la prima dose entro il periodo studiato; in tal caso il punto finale è censurato.

La persistenza è il tempo dall’avvio del trattamento fino alla sua eventuale sospensione. Anche questa è una variabile *time-to-event* con un’origine temporale ben definita (avvio del trattamento) e un punto finale che rappresenta il momento dell’interruzione del trattamento stesso. Il punto finale sarà censurato se il punto finale non viene osservato durante il periodo studiato.

Entrambe le variabili esitano in dati *time-to-event* ed è condiviso che questi dovrebbero essere analizzati e interpretati utilizzando l’analisi di sopravvivenza standard; nello specifico le curve di Kaplan-Meier, la persistenza mediana o la proporzione di pazienti aderenti.

La stima del grado di implementazione del trattamento richiede invece il confronto di due serie temporali: il regime prescrittivo (dosaggio e quantità) del farmaco e le modalità di assunzione dal paziente, sempre in termini di dosi e quantità, del farmaco prescritto. La stima di questo parametro può variare da una singola statistica riassuntiva, a un confronto longitudinale. Le statistiche riassuntive, all’interno di un periodo temporale definito, utilizzate più frequentemente sono:

1. la percentuale di farmaco assunto rispetto a quello prescritto

2. la proporzione di giorni con il numero corretto di dosi assunte
3. la proporzione di dosi prese nella corretta tempistica, intesa come le assunzioni avvenute entro l’intervallo di tempo definito tra dosi successive dalla prescrizione
4. la distribuzione degli intervalli inter-dose
5. il numero o la percentuale di giorni di mancata assunzione
6. l’intervallo di tempo più lungo o medio tra due dosi successive.

La stima del grado di aderenza come proporzione/percentuale (modalità di stima 1,2,3) in letteratura viene valutata [4]:

- adeguata quando un paziente assume correttamente almeno l’80% delle dosi prescritte
- inadeguata quando il paziente assume correttamente tra il 40 e l’80% delle dosi prescritte
- sub-terapeutica se le dosi assunte sono inferiori al 40% delle dosi prescritte.

#### *Self-reported adherence: scale di misurazione*

Di seguito si riportano due strumenti utilizzati per la valutazione del grado di aderenza dei pazienti, che si basano sulle risposte dei pazienti a specifiche domande. La prima scala, *Morisky Medication Adherence Scale* (MMAS) [5], di cui esiste una versione italiana validata, indaga solo l’ambito relativo al trattamento farmacologico; la seconda, *Hill-Bone Compliance Scale* (HBCS) [7], indaga invece anche ambiti comportamentali.

#### *MMAS - Morisky Medication Adherence Scale*

La MMAS, inizialmente basata su 4 domande si è poi evoluta sino ad arrivare ad 8. La versione italiana del MMAS-4 è basata su una serie di semplici domande, con le seguenti possibilità di risposta: SI (0 punti) – NO (1 punto). Le domande del MMAS-4 sono le seguenti:

1. Si è mai dimenticato di assumere i farmaci? SI - NO
2. È occasionalmente poco attento nell’assunzione dei farmaci? SI - NO
3. Quando si sente meglio, a volte, interrompe la terapia? SI - NO
4. Quando si sente peggio, a volte,



interrompe la terapia? SI - NO

Il punteggio totale ottenuto permette di suddividere velocemente il campione analizzato in livelli di aderenza terapeutica:

- alta (4 punti)
- media (2-3 punti)
- bassa (0-1 punti).

La MMAS-8 è, invece, basata su 8 domande, di cui le prime sette ancora con due varianti di risposta SI (0 punti) – NO (1 punto); l'ultima, invece, con quattro varianti di risposta e conseguentemente di punteggio (da 0 a 4 punti). Si riporta in Figura 3-3 lo schema dell'MMAS-8 della versione in italiano validata [6], in base al punteggio ottenuto le classi di aderenza terapeutica sono:

- punteggio < 6 poco aderente
- punteggio da 6-8 mediamente aderente
- punteggio > 8 molto aderente.

#### HBCS - Hill-Bone Compliance Scale

La *Hill-Bone Compliance Scale* è stata concepita per la verifica dei corretti

comportamenti nell'ambito del controllo dell'ipertensione. La scala valuta i comportamenti dei pazienti in tre ambiti:

- la riduzione dell'apporto di sodio
- il rispetto degli appuntamenti
- l'assunzione dei farmaci prescritti.

La scala è composta da 14 domande (Figura 3-4), e per ognuna sono previste quattro modalità di risposta: i punteggi totali variano, quindi, da un minimo di 14, che individua la massima *compliance*, ad un massimo di 54.

La validità del contenuto della scala è stata valutata tramite una revisione della letteratura specifica e da un panel di esperti: la valutazione è stata effettuata in merito all'adeguatezza dello strumento ma anche alla validità in caso di scarsa alfabetizzazione. Lo studio specifico di validazione [7] ha evidenziato come i punteggi che identificavano alta *compliance* fossero correlati significativamente con un maggiore controllo della pressione sanguigna.

Della HBCS non è stata reperita in letteratura una versione italiana validata.

FIGURA 3-3

MMAS-8: VERSIONE ITALIANA

Qualche volta dimentica di prendere la pillola per ... (patologia principale)	SI (0)	NO (1)
Nelle ultime 2 settimane, ci sono stati dei giorni in cui non ha preso le medicine per...?	SI (0)	NO (1)
Ha mai ridotto o smesso di prendere le medicine senza dirlo al suo medico, perché si sentiva male quando le prendeva?	SI(0)	NO(1)
Quando viaggia o esce di casa, a volte si dimentica di portare con sé i farmaci?	SI(0)	NO(1)
Ha preso ieri le sue medicine per...?	SI (1)	NO(0)
Quando sente che la sua malattia (es. pressione sanguigna) è sotto controllo, a volte smette di prendere le sue medicine	SI (0)	NO (1)
L'assunzione quotidiana dei farmaci è un vero e proprio disagio per alcune persone. Si sente mai infastidito o sente di avere delle difficoltà nell'attenersi al piano di trattamento della sua malattia (es. pressione sanguigna)?	SI (0)	NO (1)
Le capita di avere difficoltà a ricordarsi di prendere tutti i suoi farmaci per la sua malattia?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mai/molto raramente (4)</li> <li>• raramente (3)</li> <li>• a volte (2)</li> <li>• spesso (1)</li> <li>• sempre (0)</li> </ul>	

Fonte: [6]

FIGURA 3-4

## HBCS

HILL-BONE HIGH BLOOD PRESSURE COMPLIANCE SCALE						
(NA=not applicable / DK=don't know)	None of the time	Some of the time	Most of the time	All the time	NA	DK
1. How often do you forget to take your HBP medicine?	1	2	3	4	8	9
2. How often do you decide not to take your HBP medicine?	1	2	3	4	8	9
3. How often do you eat salty food?	1	2	3	4	8	9
4. How often do you shake salt, fondor, or aromat on your food before you eat it?	1	2	3	4	8	9
5. How often do you eat fast food? (KFC, McDonalds, fat cook, fish and chips)	1	2	3	4	8	9
6. How often do you get the next appointment before you leave the clinic?	1	2	3	4	8	9
7. How often do you miss scheduled appointments?	1	2	3	4	8	9
8. How often do you leave the dispensary without obtaining your prescribed pills? (due to long line, closure of the clinic, forgot)	1	2	3	4	8	9
9. How often do you run out of HBP pills?	1	2	3	4	8	9
10. How often do you skip your HBP medicine 1-3 days before you go to the clinic?	1	2	3	4	8	9
11. How often do you miss taking your HBP pills when you feel better?	1	2	3	4	8	9
12. How often do you miss taking your HBP pills when you feel sick?	1	2	3	4	8	9
13. How often do you take someone else's HBP pills?	1	2	3	4	8	9
14. How often do you miss taking your HBP pills when you care less?	1	2	3	4	8	9

Fonte: [7]

### Invecchiamento della popolazione e aderenza al trattamento

In relazione alla costanza e alla continuità di assunzione nel tempo dei trattamenti prescritti, gioca un ruolo importante anche la gestione della terapia.

Questo fattore diventa particolarmente significativo in presenza di una popolazione in progressivo e significativo invecchiamento, come quella italiana.

La popolazione anziana spesso presenta, infatti, più di una patologia cronica (ipertensione, osteoporosi, polmonite, insufficienza cardiaca, etc.), con la conseguenza di richiedere l'assunzione di più farmaci durante l'arco della giornata, a cui si aggiungono spesso e stagionalmente anche i farmaci per patologie in acuto.

Si tratta di un problema che diventerà sempre più importante con il progressivo invecchiamento della popolazione: secondo i dati disponibili, gli ultra 65enni, ora il 25% (14 milioni) in Italia, nel 2040 supereranno il 30% e i 3 milioni di ultra 80enni di oggi nel 2050 saranno triplicati.

Nell'ultimo rapporto Osmed relativo all'anno 2018, è stato analizzato l'utilizzo dei farmaci in Italia in età geriatrica.

Dalla analisi emerge come, nel corso del 2018, il 98% dei soggetti abbia avuto almeno

una prescrizione farmacologica; definendo questi soggetti come "utilizzatori", si evidenzia un maggiore consumo negli uomini rispetto alle donne (3.332 vs 2.862 DDD/1000 utilizzatori/die rispettivamente).

L'andamento, sia come dosi prescritte, che come spesa nella popolazione anziana, cresce all'aumentare dell'età, fino alla fascia 80-84 anni, per poi ridursi lievemente nella fascia di utilizzatori con età superiore agli 85 anni (Figura 3-5). I maggiori consumi si rilevano nei soggetti di età compresa tra 80 e 84 anni e negli ultra 85enni (3.825 e 3.769 DDD/1000 utilizzatori die) con una spesa per utilizzatore rispettivamente di € 782 e 740. Le differenze tra i generi permangono in tutte le fasce d'età, con gli uomini che risultano consumare e spendere di più delle donne.

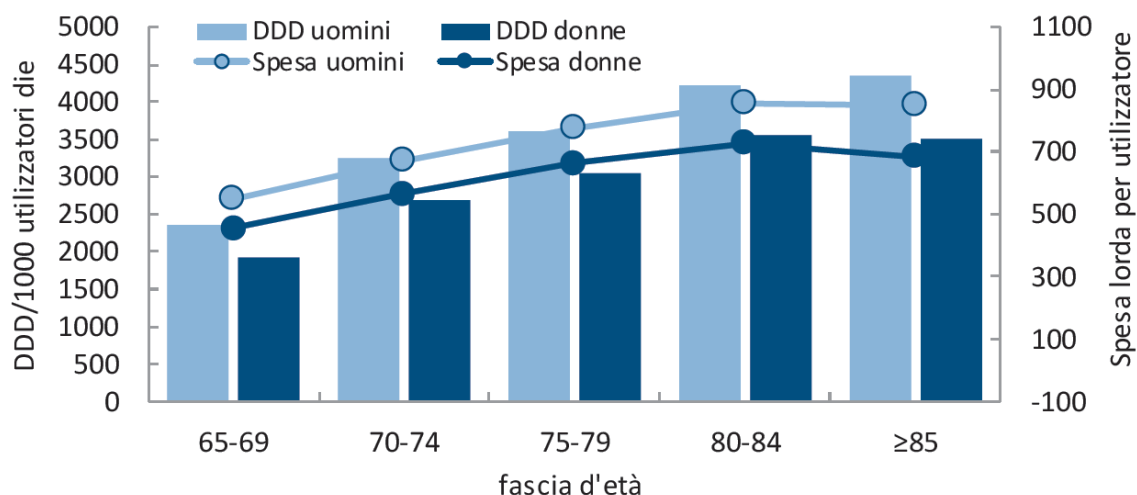
Al fine di verificare la frequenza di politerapie negli anziani, è stato utilizzato come *proxy* il numero medio di sostanze prescritte per utilizzatore.

In entrambi i generi, ed in tutte le fasce di età studiate, si registra in media l'assunzione di 6,7 sostanze diverse per utilizzatore.

Inoltre, sia negli uomini, che nelle donne, il numero medio di sostanze assunte cresce al crescere dell'età: in particolare per i maschi si passa da un valore medio pari a 5,3 sostanze nella fascia di età 65-69 anni a 7,8,1 sostanze diverse nei soggetti con età superiore o uguale

FIGURA 3-5

ANDAMENTO DELLA PRESCRIZIONE ANNO 2018 NELLA POPOLAZIONE DI ETÀ ≥65 ANNI  
(DDD/1000 UTILIZZATORI/DIE E SPESA PER UTILIZZATORE)



Fonte: [8]

agli 85anni. Un andamento simile è stato riscontrato anche nel genere femminile con 5,6 sostanze diverse assunte nella fascia di età 65-69 anni e 7,7 differenti principi attivi nelle donne con età superiore o uguale gli 85 anni.

La distribuzione degli utilizzatori per numero di sostanze ha evidenziato come oltre il 65% degli utilizzatori anziani abbia ricevuto prescrizioni di almeno 5 sostanze nel corso dell'anno e che il 22,1% dei soggetti di età pari a o superiore ai 65 anni assuma almeno 10 principi attivi diversi.

Le categorie terapeutiche maggiormente prescritte nella popolazione geriatrica sono risultate quella dei farmaci per l'apparato cardiovascolare, dei medicinali antimicrobici per uso sistemico e dei medicinali per l'apparato gastrointestinale e metabolismo.

In particolare, troviamo nei primi 10 posti per consumo gli antitrombotici, i farmaci per il controllo dell'assetto lipidico e gli antiipertensivi.

L'analisi sui consumi geriatrici Osmed conferma la complessità dei pazienti anziani da un punto di vista della gestione delle pluri-patologie e, quindi, delle poli-terapie.

Quanto descritto pone l'attenzione su un ulteriore aspetto legato all'aderenza: in particolare il rischio di errori nel trattamento da seguire e/o di dimenticanza dell'assunzione del farmaco nelle persone anziane, che devono

assumere nell'arco della giornata più farmaci; questo induce rischi sia di un sotto-trattamento che di un sovra-trattamento; senza considerare che non sono scevri di criticità anche i rischi di inversione nell'ordine dei farmaci da assumere.

#### L'impatto della mancata aderenza al trattamento

La scarsa aderenza alle modalità prescrittive è la principale causa di mancata efficacia della terapia farmacologica e rappresenta pertanto un fattore "modificabile", ritenuto fondamentale per il miglioramento dello stato di salute del paziente (esito clinico), nonché per l'ottimizzazione nel consumo delle risorse sanitarie.

Uno studio retrospettivo condotto negli Stati Uniti [9] su un campione di 15.085 soggetti sotto i 65 anni di età, affetti da patologie croniche (diabete, ipertensione, ipercolesterolemia e insufficienza cardiaca) e in trattamento farmacologico, ha indagato l'impatto della aderenza al trattamento sul sistema sanitario in termini di costi sanitari legati alla patologia, costi dei farmaci e tasso di ospedalizzazione.

L'aderenza al trattamento è stata valutata, mediante l'integrazione dei flussi sanitari ed amministrativi, come rapporto tra i giorni di disponibilità del/dei farmaco/i prescritti ed il

tempo di osservazione (12 mesi). Si consideri che, i pazienti per ciascuna patologia in studio, sono stati stratificati in 5 categorie in base al loro grado di aderenza (1-19%, 20-39%, 40-59%, 60-79% o 80-100%).

Lo studio evidenzia, per tutte le patologie in esame, una netta riduzione dei costi totali sul sistema sanitario al crescere dell'aderenza dei pazienti al trattamento.

In particolare, tra lo strato a minor e a maggiore aderenza, la riduzione dei costi totali è risultata del 46% nei pazienti affetti da diabete (Figura 3-6), del 25% nei pazienti affetti da ipertensione (Figura 3-7), e del 38% nei pazienti affetti da ipercolesterolemia (Figura 3-8). Tale riduzione ha ampiamente compensato l'incremento dei costi legati al maggior consumo di farmaci: per il diabete il costo del trattamento si incrementa di 1.198 dollari tra la fascia con aderenza inferiore al 20% e quella con aderenza superiore all'80%, mentre i costi sanitari legati alla patologia si riducono fra le stesse categorie di 8.809 dollari.

Rispetto al tasso di ospedalizzazione per tutte le patologie analizzate si rileva una marcata e statisticamente significativa riduzione al crescere dell'aderenza al trattamento; tale tasso si riduce dall'83 al 75% nella insufficienza cardiaca, dal 55 al 30% per il diabete, dal 44

al 27% per l'ipertensione, dal 26 al 16% per i pazienti affetti da ipercolesterolemia.

Per quanto il rischio di ospedalizzazione sia legato a molteplici fattori, come la gravità della patologia ed eventuali comorbilità, lo studio evidenzia comunque una netta e significativa correlazione con il grado di aderenza dei pazienti ai trattamenti prescritti, sebbene non ne quantifichi in termini economici il peso.

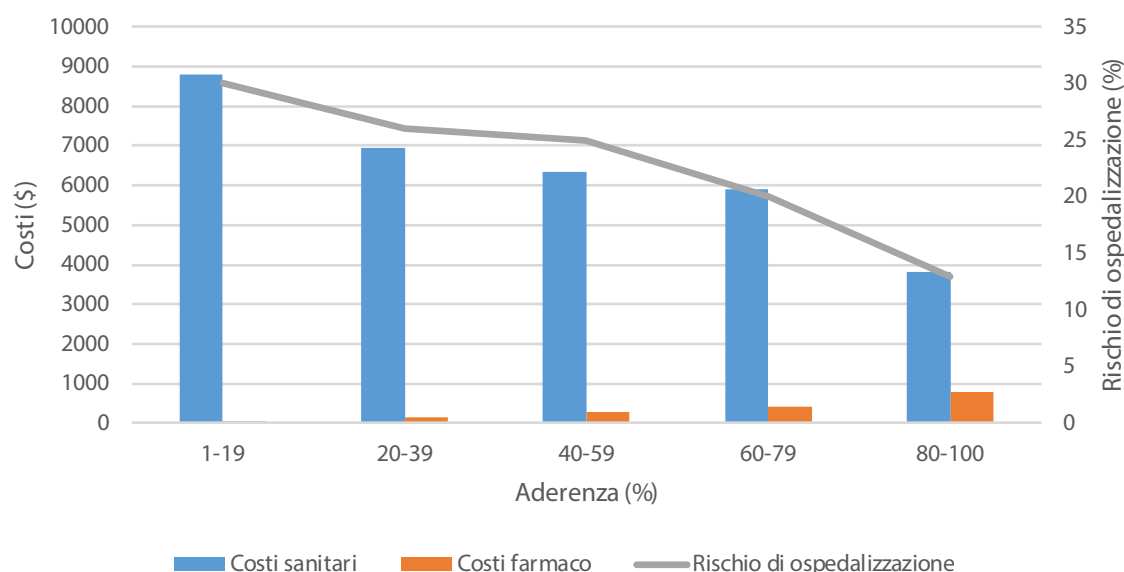
### Strategie per Incrementare il miglioramento dell'aderenza: altre metodologie

Sono molteplici le strategie proposte in letteratura al fine di incrementare l'aderenza al trattamento; in particolare si possono individuare tra grandi categorie di approcci:

1. il coinvolgimento attivo e consapevole del paziente nella scelta terapeutica; l'approccio è assunto dal NICE in due linee guida che indicano una serie di consigli pratici sulle modalità attraverso le quali i professionisti possono agevolare i pazienti nel prendere decisioni consapevoli, coinvolgendoli nella decisione che riguarda la prescrizione farmacologica e supportandoli nel seguire

FIGURA 3-6

#### DIABETE: ADERENZA E COSTI



Fonte: [9]

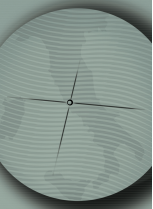
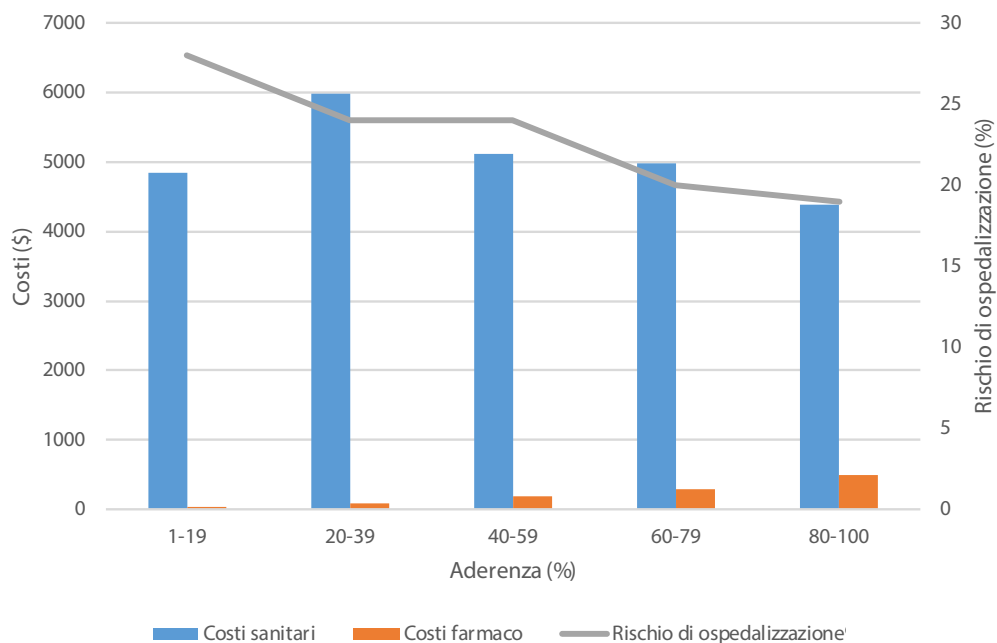


FIGURA 3-7

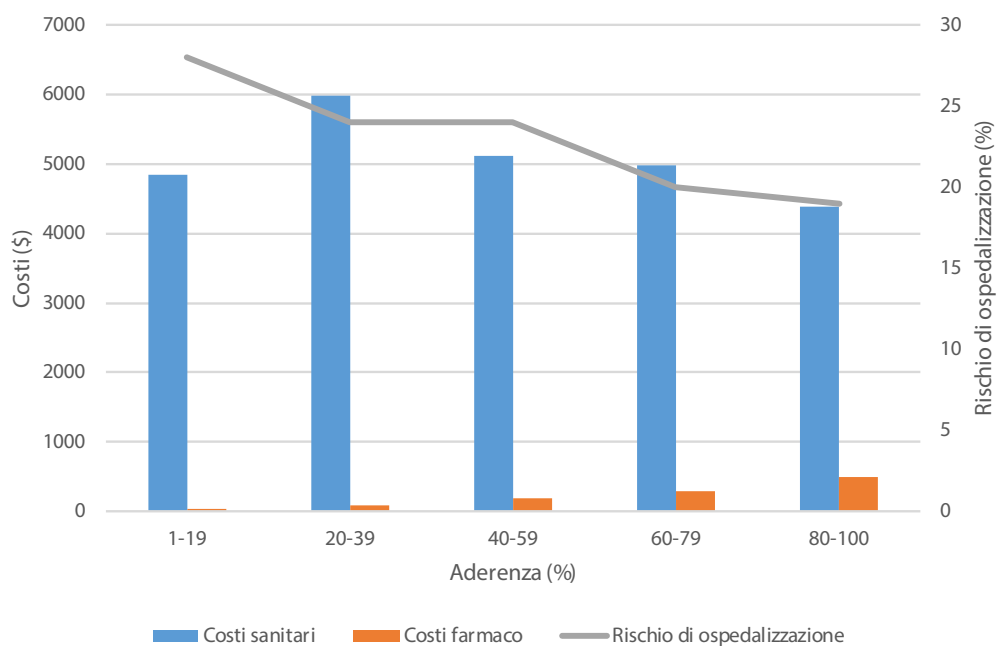
IPERTENSIONE: ADERENZA E COSTI



Fonte: [9]

FIGURA 3-8

IPERCOLESTEROLEMIA: ADERENZA E COSTI



Fonte: [9]

correttamente la terapia prescritta; le figure impegnate nella prescrizione e distribuzione di farmaci, così come in attività di monitoraggio e controllo dei trattamenti farmacologici, sono numerose e appartenenti a differenti categorie professionali, spaziando dai MMG, agli specialisti, farmacisti e assistenti sanitari

2. l'utilizzo delle nuove tecnologie disponibili per ricordare al paziente i tempi e le modalità di assunzione del trattamento (ad esempio SMS o MMS su *smartphone* o *devices* che ricordano al paziente con segnali visivi e/o sonori i tempi di assunzione della terapia e che sono in grado di fornire in remoto, al personale sanitario, notizie in tempo reale riguardo alla corretta assunzione del farmaco)
3. l'attivazione di soggetti di prossimità, come il farmacista territoriale
4. la semplificazione della terapia mediante l'utilizzo di associazioni e polipillole.

Per quanto riguarda il primo approccio si rimanda all'Allegato 1, dove vengono riportate per esteso i principi chiave delle linee guida specifiche elaborate dal NICE.

In relazione al secondo e terzo approccio si riportano di seguito i risultati degli studi e *reviews* reperiti in letteratura, mentre il quarto è trattato in esteso nel capitolo 4 del presente lavoro.

### REMIND *Randomized Clinical Trial* [10,11])

Lo studio è stato condotto negli USA a partire dal marzo 2014, sono stati arruolati 53.480 soggetti in trattamento cronico (trattamenti che prevedevano da uno a tre farmaci per die), per depressione o patologie cardiovascolari o altre patologie croniche.

Il follow-up è stato di 12 mesi. Lo studio nei due gruppi di pazienti aveva quattro bracci sperimentali finalizzati a verificare l'effetto sull'aderenza di tre tecnologie diverse, verso nessun intervento.

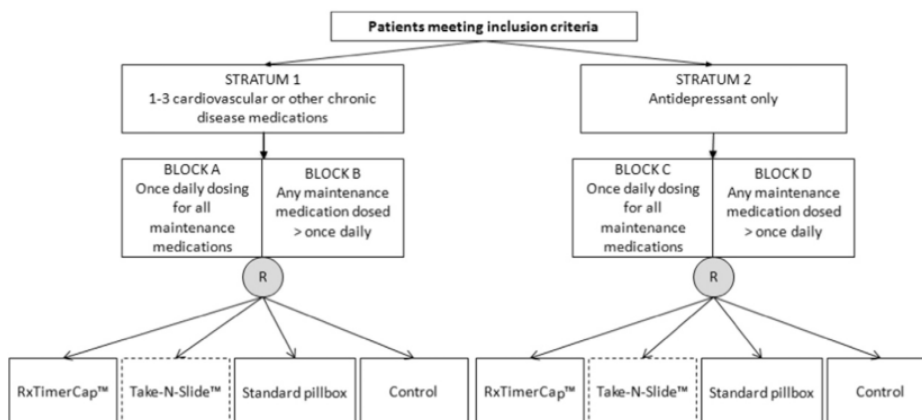
Si riporta in Figura 3-9 il disegno dello studio ed in Figura 3-10 la consistenza dei bracci sperimentali

I 4 bracci sperimentali con randomizzazione 1:2:2:2 si riferivano:

- *Control*: nessun intervento finalizzato all'incremento dell'aderenza
- *Pillbox*: contenitore di plastica organizzato per i giorni della settimana senza alcun segnale di avvertimento relativo ai tempi di assunzione o alla mancata assunzione del farmaco/i (costo medio 2,5 dollari)
- *RxTimerCap™* (*digital timer cap* nello schema): è un contenitore per pillole con un timer digitale nel tappo che segnala il tempo intercorso dall'ultima volta in cui è la confezione è stata aperta; il tappo funziona come un cronometro, dal momento in cui è stato aperto in modo da segnalare quando è stato assunto l'ultimo trattamento; si

FIGURA 3-9

#### REMIND - RANDOMIZED CLINICAL TRIAL DISEGNO DELLO STUDIO

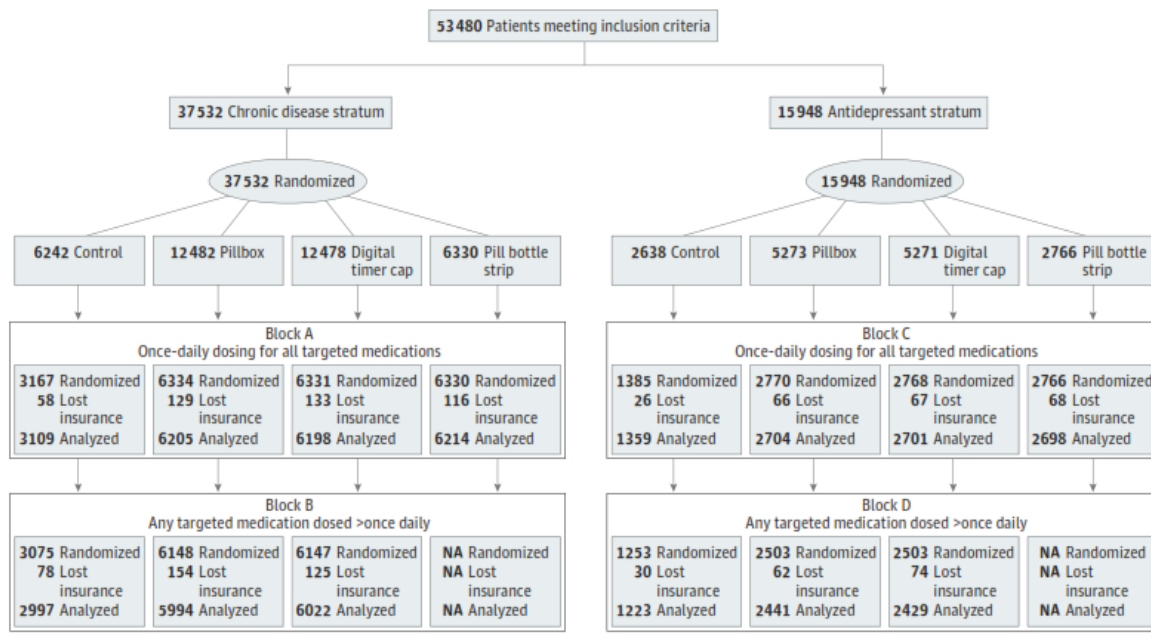


Fonte: [10,11]



FIGURA 3-10

REMIND RANDOMIZED CLINICAL TRIAL DIMENSIONE DEL CAMPIONE



Fonte: [10,11]

resetta e si riavvia nel momento in cui la confezione viene richiusa (costo 14,95 dollari per un pacchetto di due contenitori)

- *Take-N-Slide™* (pill bottle strip nello schema): è una striscia brevettata che può essere fissata su qualsiasi tipo di confezione e per ogni giorno della settimana presenta dei pulsanti che possono essere manualmente fatti scorrere dal rosso al verde nel momento dell'assunzione del farmaco; il dispositivo fornisce quindi solo segnali visivi che ricordano ai pazienti se hanno o non hanno preso i farmaci; il dispositivo può essere rimosso e riutilizzato su una nuova confezione; questo device è stato utilizzato solo per i soggetti con un solo farmaco per die (costo meno di 5 dollari per pacchetto di 10 strisce).

L'indicatore di aderenza utilizzato è stato l'MPR (*Medical Possession Ratio*), ovvero il rapporto tra i giorni di terapia effettivi sui giorni nell'intervallo di tempo considerato (12 mesi nello studio in esame).

L'aderenza al *baseline* non risultava

significativamente diversa tra i bracci sperimentali e con un MPR compreso tra il 53 ed il 60%.

A dodici mesi non è stata riscontrata alcuna differenza statisticamente significativa nelle probabilità di aderenza ottimale tra il controllo e uno qualsiasi dei dispositivi.

La conclusione dei ricercatori è che nessuno dei dispositivi a basso costo utilizzato fosse in grado di garantire una aderenza ottimale ai trattamenti.

*Cochrane Review: "Mobile phone-based interventions for improving adherence to medication prescribed for the primary prevention of cardiovascular disease in adults" 2018 [12]*

Obiettivo della *review* è quello di stabilire se vi sono evidenze sulla efficacia dei messaggi inviati su telefono mobile e finalizzati ad incrementare l'aderenza al trattamento in soggetti adulti in prevenzione primaria per malattie cardio vascolari.

La ricerca sistematica di letteratura è stata effettuata nel giugno 2017, includendo trials clinici randomizzati con una durata minima del *follow-up* di 12 mesi.



Complessivamente sono quattro gli studi [13-16] che rispondevano ai criteri di inclusione relativi ad un totale di 2.492 partecipanti randomizzati. Due studi sono stati condotti in Paesi ad alto reddito (Canada, Spagna) e due in paesi a reddito medio-alto (Sud Africa, Cina).

Gli interventi risultano diversificati ed in particolare: un *trial* focalizzava l'attenzione sulla aderenza ai trattamenti antiipertensivi con invio di SMS. Un secondo prevedeva il monitoraggio della pressione sanguigna con *feed-back* tramite *smartphone*. Due studi riguardavano interventi mirati sia alle variazioni dello stile di vita, che alla adesione al trattamento farmacologico. Uno di questi prevedeva messaggi di testo, opuscoli informativi e schede/questionario da compilare da parte dei partecipanti; il secondo prevedeva un intervento multicomponente comprendente messaggi di testo, una valutazione del rischio cardiovascolare computerizzata, nonché la possibilità di consulenza di persona.

Data la eterogeneità tra le tipologie di intervento non è stata condotta una meta-analisi ma sono stati descritti sia la qualità che i risultati degli studi.

Complessivamente le prove di efficacia degli interventi basati sull'utilizzo del cellulare rispetto agli esiti oggettivi (pressione sanguigna e colesterolo) sono state valutate di bassa qualità; in particolare, uno studio ha evidenziato un effetto marginale nella riduzione del colesterolo LDL (differenza media -9,2 mg / dl, intervallo di confidenza (CI) al 95% -17,70 a -0,70, 304 partecipanti), mentre il secondo non ha evidenziato alcun beneficio (MD 0,77 mg / dL, 95% CI -4,64 a 6,18, 589 partecipanti). Uno studio (1.372 partecipanti) basato sul messaggio di testo ha mostrato una leggera riduzione della pressione arteriosa sistolica (SBP) per il braccio di intervento che forniva messaggi di testo di sola informazione (MD -2,2 mmHg, 95% CI -4,4 a -0,04); per contro tale evidenza è incerta per il secondo braccio di intervento che forniva interattività aggiuntiva (MD -1,6 mmHg, 95% CI -3,7 a 0,5). Uno studio ha esaminato l'effetto del monitoraggio della pressione del sangue combinato con la messaggistica *smartphone* e ha riportato moderati benefici dell'intervento su SBP e pressione diastolica (DBP) (SBP: MD -7,10 mmHg, 95% CI -11,61 a -2,59; DBP: -3,90 mmHg, IC 95% da -6,45 a -1,35; 105 partecipanti). Sono state rilevate prove contrastanti rispetto alla aderenza ai trattamenti e ai consigli sullo stile di vita con interventi multicomponente. Uno studio ha riscontrato

grandi benefici per SBP e DBP (SBP: MD -12,45 mmHg, 95% CI -15,02 -9,88; DBP: MD -12,23 mmHg, 95% CI -14,03 -10,43; 589 partecipanti), mentre il secondo non ha dimostrato effetti benefici su SBP o DBP (SBP: MD 0,83 mmHg, 95% CI -2,67 a 4,33; DBP: MD 1,64 mmHg, 95% CI -0,55 a 3,83; 304 partecipanti).

Le prove relative agli effetti degli interventi effettuati tramite telefono cellulare per aumentare l'aderenza ai farmaci prescritti per la prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari sono quindi state ritenute di bassa qualità; alcuni studi hanno riportato piccoli benefici, mentre altri non hanno evidenziato alcun effetto. Sulla base di questa revisione vi è attualmente incertezza sull'efficacia di questi interventi.

Sono stati individuati anche sei ulteriori studi in corso, condotti in una serie di contesti diversi, tra cui Paesi a basso reddito. È possibile che tali studi permettano di valutare con maggior precisione l'effetto degli interventi tramite telefono cellulare rispetto alla aderenza ai trattamenti in prevenzione primaria.

*A multifaceted pharmacist intervention to improve antihypertensive adherence: a cluster-randomized, controlled trial (HAPPY trial)[17]*

Lo studio, *Hypertension Adherence Program in Pharmacy (HAPPY)*, è stato condotto in Australia dal luglio 2009 al gennaio 2010. Si tratta di uno studio prospettico controllato, non in cieco, randomizzato a *cluster*.

Obiettivo dello studio è stato quello di valutare l'intervento del farmacista di comunità rispetto all'incremento dell'aderenza al trattamento con farmaci antipertensivi al fine di migliorare il controllo della pressione arteriosa (PA). Sono stati arruolati soggetti adulti con ipertensione primaria che avevano ricevuto prescrizione di antipertensivi nei sei mesi precedenti. Per i pazienti nel braccio sperimentale l'intervento in studio consisteva in un pacchetto comprendente:

- un monitor per la misurazione della PA con la capacità di memorizzare e scaricare le letture della PA nei sei mesi di *follow-up*
- formazione da parte del farmacista sull'auto-monitoraggio della PA
- colloquio motivazionale e formazione da parte del farmacista di aiuto ai pazienti finalizzato a migliorare l'aderenza al farmaco e raggiungere l'obiettivo pressorio

- revisione di farmaci in uso per identificare e risolvere, ove necessario, possibile ipertensione indotta da farmaci (ad esempio a causa di farmaci antinfiammatori non steroidei, farmaci complementari, etc.)
- rinvio a un medico a discrezione del farmacista;
- promemoria (via SMS, telefono o posta a scelta del paziente) da parte del farmacista 3 giorni prima dell'esaurimento dei farmaci antipertensivi forniti.

I pazienti nel braccio di controllo seguivano la terapia usuale.

L'aderenza è stata misurata usando la scala Morisky [5] ed il *Tool for Adherence Behaviour Screening* (TABS) [18].

Complessivamente sono stati arruolati 354 soggetti (176 nel gruppo di controllo e 178 nel gruppo sperimentale). Le proporzioni di pazienti aderenti (punteggio Morisky = 0) sono aumentate in entrambi i gruppi, gruppo sperimentale dal 60% al 73 ± 5% (P = 0,003) e UCG dal 57,2% al 63,6% (P = 0,1). Sebbene una percentuale significativamente maggiore nel gruppo sperimentale fosse aderente a 6 mesi, non è stata rilevata differenza statisticamente significativa tra i gruppi nell'aderenza misurata con il punteggio TABS.

## Bibliografia

- [1] Hamdidouche, I., et al., Drug adherence in hypertension: from methodological issues to cardiovascular outcomes. *J Hypertens*, 2017. 35(6): p. 1133-1144.
- [2] Rudd, P., In search of the gold standard for compliance measurement. *Arch Intern Med*, 1979. 139(6): p. 627-8.
- [3] Vrijens, B., et al., A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol*, 2012. 73(5): p. 691-705.
- [4] Mazzaglia, G., et al., Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation*, 2009. 120(16): p. 1598-605.
- [5] Morisky, D.E., L.W. Green, and D.M. Levine, Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*, 1986. 24(1): p. 67-74.
- [6] Fabbri, G., et al., Adherence to anti-Parkinson drug therapy in the "REASON" sample of Italian patients with Parkinson's disease: the linguistic validation of the Italian version of the "Morisky Medical Adherence Scale-8 items". *Neurol Sci*, 2013. 34(11): p. 2015-22.
- [7] Kim, M.T., et al., Development and testing of the Hill-Bone Compliance to High Blood Pressure Therapy Scale. *Prog Cardiovasc Nurs*, 2000. 15(3): p. 90-6.
- [8] AIFA, OSMED, VV.AA.
- [9] Sokol, M.C., et al., Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care*, 2005. 43(6): p. 521-30.
- [10] Choudhry, N.K., et al., Rationale and design of the Randomized Evaluation to Measure Improvements in Non-adherence from Low-Cost Devices (REMIND) trial. *Contemp Clin Trials*, 2015. 43: p. 53-9.
- [11] Choudhry, N.K., et al., Effect of Reminder Devices on Medication Adherence: The REMIND Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*, 2017. 177(5): p. 624-631.
- [12] Palmer, M.J., et al., Mobile phone-based interventions for improving adherence to medication prescribed for the primary prevention of cardiovascular disease in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018. 6: p. Cd012675.
- [13] Bobrow, K., et al., Efficacy of a text messaging (SMS) based intervention for adults with hypertension: protocol for the StAR (SMS Text-message Adherence support trial) randomised controlled trial. *BMC Public Health*, 2014. 14(1): p. 28.
- [14] Liu, Z., et al., Mobile Phone-Based Lifestyle Intervention for Reducing Overall Cardiovascular Disease Risk in Guangzhou, China: A Pilot Study. *International journal of environmental research and public health*, 2015. 12(12): p. 15993-16004.
- [15] Logan, A.G., et al., Effect of home blood pressure telemonitoring with self-care support on uncontrolled systolic hypertension in diabetics. *Hypertension*, 2012. 60(1): p. 51-7.
- [16] Párraga-Martínez, I., et al., Effectiveness of a combined strategy to improve therapeutic compliance and degree of control among patients with hypercholesterolaemia: a randomised clinical trial. *BMC Cardiovascular Disorders*, 2015. 15(1): p. 8.
- [17] Stewart, K., et al., A multifaceted pharmacist intervention to improve antihypertensive adherence: a cluster-randomized, controlled trial (HAPPY trial). *J Clin Pharm Ther*, 2014. 39(5): p. 527-34.
- [18] George, J., et al., Development and validation of the Beliefs and Behaviour Questionnaire (BBQ). *Patient Educ Couns*, 2006. 64(1-3): p. 50-60.

# L'uso della polipillola nella semplificazione della terapia

## DEFINIZIONE E FUNZIONI

La polipillola (*polypill*) è definibile come una formulazione farmaceutica in forma di compressa o capsula che combina al suo interno più farmaci attivi. La polipillola viene comunemente concepita come trattamento farmacologico di "combinazione" di più farmaci in dose fissa (*fixed-dose combination* - FDC), per lo più finalizzata alla prevenzione, tanto primaria che secondaria, di patologie cronico-degenerative.

Generalmente i farmaci contenuti in una data polipillola sono finalizzati al trattamento di una singola condizione patologica di base, o ad un gruppo di condizioni patologiche correlate, e questo sostanzialmente definisce con precisione il *pool* di potenziali pazienti per i quali una data combinazione di farmaci/dosaggi è destinata ed appropriata.

Il termine polipillola è stato coniato nel contesto della prevenzione delle malattie cardiovascolari [1, 2], ma da tale termine viene utilizzato anche in altri contesti, inclusi quello dei farmaci combinati preesistenti alla sua definizione.

Schemi terapeutici complessi, che prevedono nell'arco della giornata l'assunzione di molteplici farmaci e, conseguentemente, un rischio effettivo di errori nei tempi e nelle modalità di assunzione, si riscontrano, in particolare, per i pazienti in terapia per l'HIV, la salute mentale, il post-trapianto, le malattie cardiovascolari, la malaria, la tubercolosi, ed ultimamente anche l'HCV ed altre patologie tipicamente cronico-degenerative. Per il trattamento di tali patologie, le formulazioni di farmaci in FDC sono, pertanto, considerate un pilastro terapeutico e trattamenti di elezione, tanto da essere inseriti nella lista WHO<sup>1</sup> dei farmaci essenziali.

Per quanto riguarda le malattie cardiovascolari (MCV), sia in prevenzione primaria che

secondaria, nella ultima edizione della "WHO Model List of Essential Medicines" viene riportato quanto segue: "*Fixed-dose combinations for non-communicable diseases may have advantages over the single medicines given concomitantly, including increased adherence and reduced pill burden. The potential value of fixed-dose combinations of currently listed essential medicines, with regulatory approval and demonstrated bioavailability for the management of chronic non-communicable diseases, is recognized.*"

La potenzialità della formulazione in polipillola in termini di prevenzione delle MCV viene pertanto ampiamente riconosciuta, ed in particolare in funzione dell'attenzione da dare alla maggiore aderenza al trattamento che queste tipologie di farmaci garantirebbero; allo stesso tempo va notato che nella lista citata non è presente ancora alcuna delle combinazioni ad oggi disponibili sul mercato mondiale.

Nel 2001 WHO, insieme al *Wellcome Trust*, ha sponsorizzato e promosso un incontro internazionale finalizzato alla implementazione a livello globale della prevenzione, sia primaria che secondaria, nelle MCV; l'incontro è esitato nella fissazione dell'esigenza di trattare, entro il 2025, almeno il 50% dei pazienti che, a livello globale, risultano affetti da MCV o ad alto rischio per eventi cardiovascolari. In tale incontro, inoltre, è stato ampiamente riconosciuto il ruolo delle formulazioni in FDC nella promozione dell'aderenza alla terapia, e dell'accessibilità ai trattamenti, derivanti dalla capacità di semplificazione terapeutica [3].

Non va poi sottaciuto, che i trattamenti con polipillole sono spesso destinati a patologie ad elevata prevalenza negli anziani, i quali registrano una maggiore difficoltà di gestione del loro regime terapeutico: in questi casi l'importanza della semplificazione risulta ancora maggiore.

Si può quindi concludere che obiettivo

<sup>1</sup><http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en>

primario della formulazione in polipillola è quello di ridurre il numero di compresse o capsule (generalmente somministrate per via orale) che devono essere assunte durante la giornata, funzionale ad una semplificazione degli schemi terapeutici di trattamento e finalizzata a rendere più agevole per i pazienti la gestione del trattamento stesso, esitando in una maggiore *compliance* sia in termini di aderenza che di persistenza.

La meta-analisi di Weeda et al. del 2016 [4], effettuata su 26 studi che valutavano la aderenza in mono somministrazione giornaliera contro schemi terapeutici che prevedevano la somministrazione del trattamento due volte al giorno, ha effettivamente verificato come la semplificazione (in termini di somministrazioni giornaliere) incrementi significativamente l'aderenza al trattamento. La meta-regressione ha evidenziato come i pazienti con MCV in mono somministrazione giornaliera risultino più aderenti al trattamento rispetto a quelli che assumevano due somministrazioni giornaliere ( $p < 0,002$  sia in termini di corretta assunzione che di persistenza). Gli autori concludono, quindi, che la frequenza del trattamento durante la giornata può essere un fattore importante per determinare una migliore aderenza alla terapia, suggerendo che questo fattore dovrebbe essere tenuto nel dovuto conto dai prescrittori.

## DISPONIBILITÀ

Nonostante la lunga storia delle FDC per le MCV, ed i numerosi *trials* clinici condotti negli anni al fine di dimostrare efficacia e sicurezza delle diverse formulazioni in combinazione, ad oggi la penetrazione sul mercato di tali formulazioni viene per lo più ritenuta insufficiente.

Secondo diversi autori [5, 6] le cause che influiscono negativamente sulla diffusione nelle MCV delle FDC sono diverse e riconducibili tanto a perplessità da parte della comunità scientifica, quanto ad un livello relativamente basso di investimenti da parte delle case farmaceutiche.

In particolare, secondo gli autori citati, le principali perplessità verso le FDC della comunità scientifica sono:

- la poca flessibilità dei trattamenti, intesa come la impossibilità di un "aggiustamento" del dosaggio dei singoli principi attivi
- la tollerabilità, nel senso che in caso un paziente manifestasse eventi avversi

tali da richiedere la sospensione della terapia, risulterebbe complesso riuscire a identificare la correlazione di causalità più probabile con un determinato principio attivo prima di riprendere la terapia

- l'impatto negativo che la prescrizione di una FDC avrebbe sulla motivazione del paziente a migliorare il proprio stile di vita.

Sempre secondo gli autori citati, per quanto riguarda le case farmaceutiche gli investimenti non sarebbero adeguati alla sfida a causa:

- dei rischi legati alla proprietà intellettuale
- delle politiche sanitarie che a livello internazionale non risultano adeguatamente incisive rispetto al diritto dei pazienti all'accesso ai farmaci cardiovascolari per prevenzione primaria
- della carente garanzia di contratti di pre-purchasing che possano mitigare il rischio finanziario.

La Tabella 4-1 riporta gli esiti della revisione effettuata da Webster nel 2017 [3]: sostanzialmente le formulazioni contengono una vasta gamma di antiipertensivi disponibili sia in singola, doppia o tripla combinazione con aggiunta di statine (atorvastatina o rosuvastatina). La molteplicità di versioni e combinazioni, sia come dosaggio, che come componenti, consente un buon livello di flessibilità nella prescrizione e nell'uso. Altre formulazioni dovrebbero entrare sul mercato a breve aumentando ulteriormente la flessibilità nella prescrizione che, come già indicato, rappresenta una delle barriere alla diffusione nell'uso delle polipillole.

Come caso esemplificativo delle difficoltà di accesso, in Figura 4-1 viene riportato il percorso clinico e regolatorio della Trinomia, ad oggi la formulazione FDC autorizzata al commercio nel maggior numero di Paesi [3].

Come risulta evidente dalla Figura 4-1, l'accesso nella Comunità Europea (EU) è stato offerto largamente dopo vari Paesi del Centro e Sud America, e la penetrazione di questa tipologia di farmaco sembra ancora estremamente limitata, sia per preparazioni disponibili e commercializzate, che per Stati membri di approvazione. Per quanto concerne l'Italia, la commercializzazione della formulazione con Atorvastatina 20mg è avvenuta a due anni dalla approvazione da parte di EMA,

TABELLA 4-1

## MCV: POLIPILLOLE DISPONIBILI E PAESI DI APPROVAZIONE

Trattamento**	Casa farmaceutica	Paesi
Polycap (simvastatina, atenolo, tiazide, ramipril, aspirina)	Cadila Pharmaceuticals	India e Zambia
Trinomia (atorvastina o simvastatina, ramipril, aspirina)	Ferrer	Argentina, Austria, Belgio, Bosnia, Bulgaria, Cile, Repub. Ceca, Rep. Dominicana, Ecuador, El Salvador, Finlandia, Francia, Germania, Grecia, Guatemala, Honduras, Islanda, Italia, Kosovo, Macedonia, Messico, Moldavia, Nicaragua, Paraguay, Polonia, Portogallo, Romania, Serbia, Spagna, Svezia, Ucraina, Uzbekistan
Triveram (perinodopril, amlodipina, atorvastatina)	Servier	Austria, Belgio, Bulgaria, Croazia, Rep. Ceca, Cipro, Estonia, Finlandia, Francia, Germania, Grecia, Ungheria, Irlanda, Italia, Latvia, Lituania, Lussemburgo, Malta Olanda, Polonia, Portogallo, Romania, Slovacchia, Slovenia
Ramitorva (aspirina, amlodipine, atorvastatina)	Zydus Cadila Healthcare	India
Starpill (aspirin, losartan, atenolol, atorvastatin)	Cipla	India
Atamra CV kit (atorvastatina, ramipril, clopidogrel)	Amra Remedies	India
CV-Pill kit (ramipril, metoprololo, atorvastatina, aspirina)	Torrent Pharmaceuticals	India
RIL-AA (ramipril, atorvastatina, aspirina)	East West Pharma	India
ZYCAD-4 kit (ramipril, metoptololo, atorvastatina, aspirina)	Zydus Cadila Healthcare	India
Heart Pill (ramipril, atorvastatina, aspirina)	Excella Pharma	India
Polypill-V (aspirina, atorvastatina, idroclorotiazide, valsartan)	Alborz Darou Pharmaceuticals	Iran
Polypill-E (aspirina, atorvastatina, idroclorotiazide, enalapril)	Alborz Darou Pharmaceuticals	Iran
Iltria* (aspirina, atorvastatina, ramipril)	Ferrer	Francia
Sincronia* (aspirina, atorvastatina, ramipril)	Newline Pharma/Ferrer	Spagna

\*Integrazione rispetto a Webster

\*\*i farmaci presenti in tabella potrebbero non essere attualmente in commercio

Fonte:[3]

mentre più rapida è risultata l'approvazione della formulazione con Atorvastatina 40mg.

## EFFICIENZA ED EFFICACIA

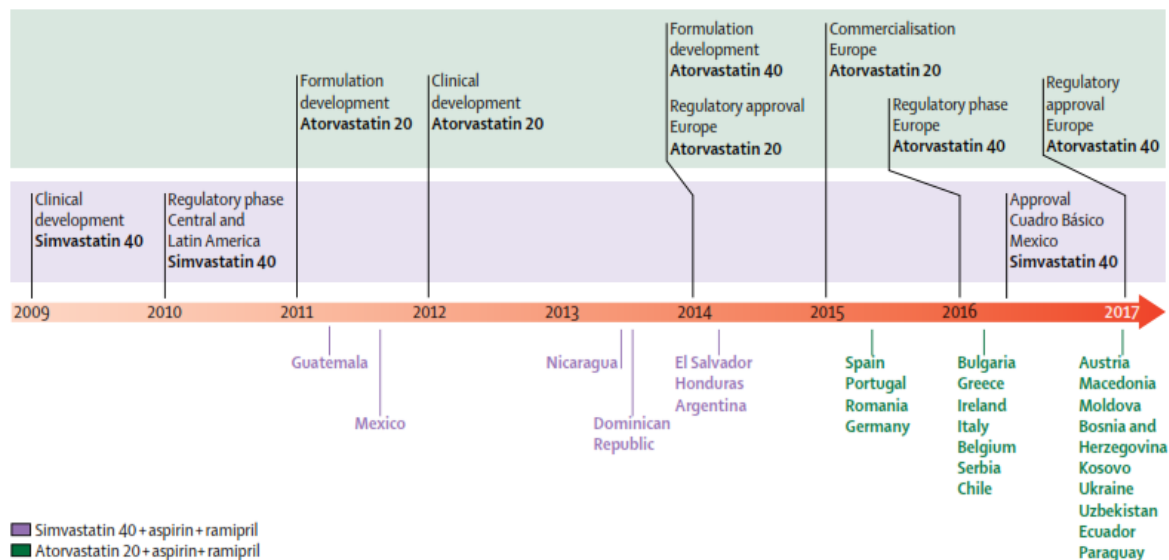
Al fine di verificare l'efficienza delle polipillole per le MCV in termini di aderenza

e persistenza al trattamento, rispetto alla combinazione di più farmaci (*single pill combination* SPC), ovvero di verificare se, grazie ad una maggiore *compliance*, si determini un miglioramento significativo dei parametri di efficacia ed efficienza, si è realizzata una revisione sistematica della letteratura nazionale ed internazionale; a seguire è stata sviluppata



FIGURA 4-1

MILESTONES CLINICHE E NORMATIVE NELLO SVILUPPO DI TRINOMIA\*



\*Farmaco attualmente non in commercio

Fonte:[4]

una meta-analisi.

In particolare, sono state consultate le seguenti banche dati:

- MEDLINE
- *Cochrane Library*.

La revisione sistematica è stata effettuata per fasi successive:

- Fase I: reperimento e selezione delle revisioni di letteratura esistenti
- Fase II: *update* al 20 giugno 2019 degli studi successivi le *reviews* selezionate (la ricerca è stata effettuata sul periodo 1/1/2010 -20/6/2019)

Si riporta di seguito una breve descrizione delle due reviews assunte come riferimento iniziale (Fase I).

La *Cochrane Review, 2014* [2] considera 9 *trials* clinici effettuati tra il 2009 ed il 2013 finalizzati alla valutazione delle formulazioni in FDC contenenti almeno un antiipertensivo ed una statina sia in prevenzione primaria che secondaria verso placebo o *usual care* [7-15]. Relativamente agli *outcomes* analizzati, la *review* conclude che:

- per quanto concerne gli effetti sulla pressione arteriosa, si evidenzia una riduzione media nella pressione sistolica e diastolica di 7,02mmHg e 3,65mmHg rispettivamente; una sostanziale eterogeneità tra gli studi

implica, però, di considerare con cautela i risultati della meta-analisi

- rispetto all'assetto lipidico, gli studi considerati evidenziano una riduzione media del livello di colesterolo LDL di 0,81mmol/L; gli autori rilevano che la eterogeneità osservata tra gli studi dipende dai differenti dosaggi dei principi attivi e dalle differenze tra i gruppi di pazienti considerati nei diversi studi
- in relazione alla mortalità, ed agli eventi CV intercorrenti, la *review* non rileva differenze tra i farmaci FDC ed i comparatori, pur evidenziando come solo due dei nove studi considerati riportino correttamente tali *outcomes* con evidente rischio di *bias*; per quanto concerne gli eventi avversi sette dei nove studi risultano esaustivi e nessun EA serio viene riportato; per quanto riguarda gli eventi avversi comuni si rileva una maggiore frequenza (di circa il 20%) nei soggetti trattati con FDC
- per quanto concerne, infine, l'aderenza al trattamento, gli autori rilevano come il confronto tra FDC ed *usual care* sia riportata in un solo studio (UMPIRE), nel quale la terapia combinata a dose fissa ha migliorato l'aderenza rispetto

ad una strategia multi-farmaco del 33% (IC 95%: 26%-41%).

Gli autori concludono che gli effetti, sulla mortalità o sugli eventi cardiovascolari, della polipillola sono incerti; che la riduzione della pressione arteriosa e dei parametri lipidici sono inferiori rispetto a quanto riportato negli studi singoli; che si evidenziano modesti incrementi di eventi avversi rispetto al placebo. I risultati della *review* sono però condizionati dalla presenza di *bias*, alcune imprecisioni nei risultati rispetto alla mortalità, sia per tutte le cause che specifica per eventi cardiovascolari. Va ancora rilevata l'eterogeneità nei fattori di rischio cardiovascolari, dovuta prevalentemente alla presenza di studi sia in prevenzione primaria che secondaria. Pur con i dovuti caveat, la *review* conclude che la terapia combinata a dose fissa può essere una terapia alternativa per il controllo dei fattori di rischio nella prevenzione delle MCV, essendoci però necessità di ulteriori studi per consolidare i risultati.

Obiettivo specifico della *Cochrane Review 2017* [7], *update* della precedente, è stato quello di verificare le evidenze di efficacia ed efficienza disponibili rispetto all'utilizzo di terapie con polipillole nelle MCV, in termini di mortalità per tutte le cause, eventi cardiovascolari fatali e non fatali, eventi avversi, effetti sulla pressione arteriosa, dell'assetto lipidico, dell'aderenza al trattamento, del tasso di discontinuazione, e della qualità della vita, oltre che dei costi.

Sono stati inclusi solo *trials* clinici randomizzati che utilizzassero un farmaco FDC contenente almeno un componente antiipertensivo ed un componente ad azione sull'assetto lipidico versus *usual care*, placebo o un comparatore attivo monocomponente, nella popolazione adulta (18 anni e più), con o senza preesistente MVC.

Rispetto ai nove *trials* randomizzati identificati nella precedente Chocrane Rewiev, ne sono stati inclusi quattro ulteriori, per un totale di 13 studi selezionati [17-20]. Complessivamente gli studi considerati riguardano 9.059 soggetti. Dei 13 *trials* inclusi, 8 risultavano relativi a popolazione senza precedenti MCV; il *follow-up* mediano risultava compreso tra le 6 settimane ed i 23 mesi. Gli studi più recenti risultavano essere generalmente più vasti dei precedenti, con *follow-up* più lunghi e con meno rischi di *bias*. I maggiori rischi di *bias* sono stati rilevati in relazione al fatto che gli studi risultino in aperto sia rispetto ai

pazienti che agli sperimentatori.

Ricordando che i gruppi di controllo consideravano placebo, terapia tradizionale o farmaco attivo, gli effetti del trattamento combinato a dose fissa sulla mortalità (FDC = 1,0% rispetto a controllo = 1,0%, RR 1,10, IC 95% 0,64 a 1,89, I<sup>2</sup> = 0%, 5 studi, N = 5300) ed eventi cardiovascolari fatali e non fatali (FDC = 4,7% contro controllo = 3,7%, RR 1,26, IC 95% da 0,95 a 1,66, I<sup>2</sup> = 0%, 6 studi, N = 4517) secondo la *review* risultano incerti (prove di bassa qualità). La bassa frequenza di questo tipo di eventi influenza certamente i risultati, che devono essere considerati con cautela. Gli eventi avversi rilevati risultano comuni sia nel gruppo di intervento (32%) che nel gruppo di confronto (27%): viene precisato che nella terapia a combinazione a dose fissa risulta più probabile che venga riferito un evento avverso (confronto con placebo). Le differenze medie nella pressione sanguigna sistolica tra il braccio sperimentale ed il braccio di controllo sono risultate, in media, di -6,34 mmHg (95% CI -9,03 to -3,64, 13 *trials*, 7.638 partecipanti, evidenza considerata di qualità moderata). Le differenze medie riscontrate tra il trattamento con FDC ed il braccio di controllo relativamente ai livelli di colesterolo totale e colesterolo HDL sono stare pari a -0,61 mmol/L (95% CI -0,88 versus -0,35, analisi relativa a 11 *trials*, 6.565 partecipanti, con evidenza considerata di bassa qualità) e -0,70 mmol/L (95% CI -0,98 versus -0,41, analisi relativa a 12 *trials*, 7.153 partecipanti, evidenza di moderata qualità), rispettivamente. Gli autori evidenziano un elevato grado di eterogeneità nei confronti relativi alla pressione sanguigna e l'assetto lipidico (I<sup>2</sup> ≥ 80%), suggerendo di valutati con cautela i risultati.

La terapia con FDC ha evidenziato un incremento dell'aderenza al trattamento rispetto ad una strategia con polifarmaco o *usual care* del 44% (IC 95%: 26%-65%) (analisi relativa a 4 *trials*, con 3.835 partecipanti; l'evidenza è considerata dagli autori di moderata qualità).

Per quanto riguarda l'aderenza si riportano nella Figura 4-2 i risultati principali delle meta-analisi.

Si è quindi proceduto a realizzare una metanalisi originale, sviluppata in termini di pressione arteriosa e assetto lipidico (in articolare i livelli di colesterolo LDL), con l'obiettivo principale di aggiornare quelle reperite in letteratura e di verificare l'impatto della semplificazione sulla *compliance* dei pazienti.



Selezione degli studi e criteri ed esclusione

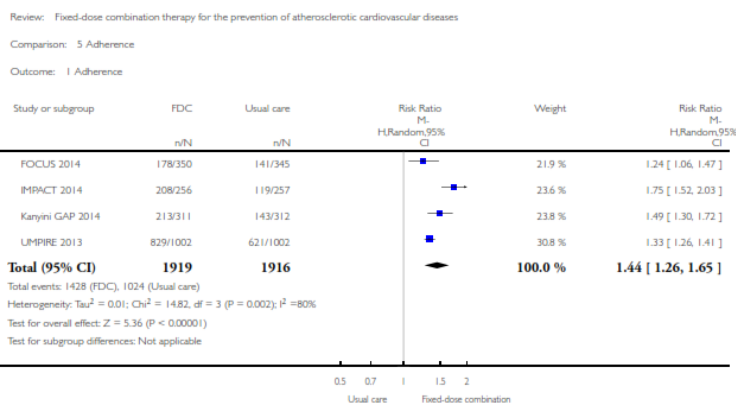
La ricerca è stata effettuata conformemente

alla terminologia prevista dalla *National Library of Medicine's MeSH (Medical Subject Headings)* e a specifiche parole chiave.

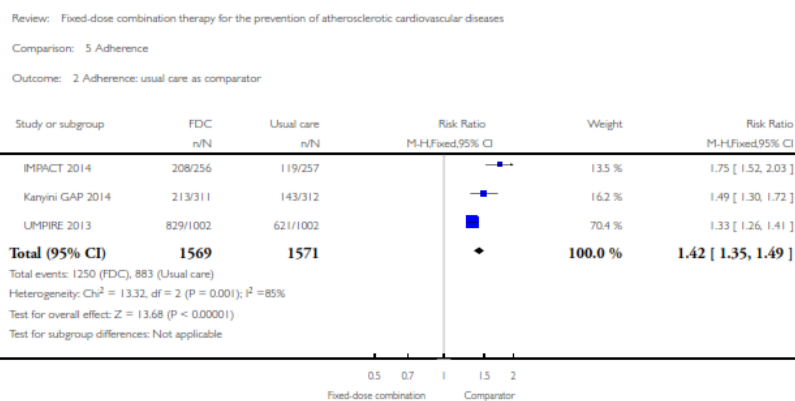
FIGURA 4-2

COCHRANE REVIEW 2017: ADERENZA META-ANALISI

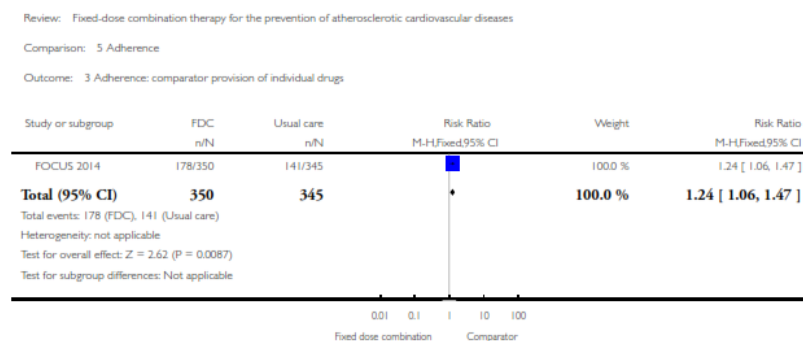
Analysis 5.1. Comparison 5 Adherence, Outcome 1 Adherence.



Analysis 5.2. Comparison 5 Adherence, Outcome 2 Adherence: usual care as comparator.



Analysis 5.3. Comparison 5 Adherence, Outcome 3 Adherence: comparator provision of individual drugs.



Fonte: [7]

I “concetti” principali di ricerca sono stati: *Drug Combinations; Polypill; Fixed Dose Combination, Cardiovascular Multimorbidity; Adherence; Compliance; Cardiovascular Risk Factors; Global Cardiovascular Risk; High-Risk Primary Prevention; Secondary prevention.*

La ricerca è stata completata il 20.06.2019.

Poiché obiettivo della meta-analisi è, prioritariamente, quello di verificare se la semplificazione dello schema terapeutico, in termini di riduzione del numero di compresse giornalmente assunte, determini un significativo miglioramento della compliance al trattamento, sono stati esclusi (vedi Allegato 3 per dettagli):

- gli studi verso placebo o verso un singolo principio attivo
- gli studi che ricomprendevano sia pazienti in prevenzione primaria che secondaria (questo perché si ritiene che un precedente evento cardiovascolare possa determinare una maggiore consapevolezza dell'importanza del trattamento e quindi migliorare di per sé la compliance rappresentando, ai fini dell'analisi, un fattore di confondimento).

Sono stati invece inclusi ed analizzati a parte gli studi osservazionali *real-world* prospettici ad un solo braccio realizzati negli ultimi anni, perché giudicati di buona qualità e capaci di fornire utili informazioni sulla pratica clinica corrente.

Il processo di revisione e selezione degli studi individuati in fase di ricerca è avvenuto in accordo ai criteri PRISMA [8], fornendo evidenza e descrizione delle fasi di selezione, esclusione ed inclusione per analisi qualitativa e sintesi quantitativa.

Complessivamente sono stati individuati 571 riferimenti (258 da letteratura pubblicata e 45 da letteratura grigia). La Figura 4-3 riporta lo schema del processo di revisione e selezione della letteratura, il dettaglio è reperibile in Allegato 2.

#### Pooled-data: modelli utilizzati

Le evidenze di letteratura reperite, al fine delle stime dei parametri di interesse, sono state combinate con un modello di meta-analisi utilizzando Meta XL (© Epigear International 2011-2016), version 5.3; per la stabilizzazione della varianza è stata utilizzata la trasformata in doppio arcoseno [9]. Il grado di eterogeneità nelle stime dei parametri è stato valutato con la statistica  $I^2$ ; per livelli di eterogeneità elevati

( $I^2 > 50\%$ ) sono stati utilizzati modelli a effetti casuali (*inverse variance heterogeneity model o random model*). Eventuali bias di pubblicazione sono stati verificati attraverso l'*LKF index*: tale indice, espresso in termini di asimmetria tra gli studi, verifica la consistenza degli eventi nei due gruppi a confronto, piuttosto che il peso degli studi stessi sul totale.

#### Trial clinici selezionati

Si riportano di seguito gli studi selezionati per l'analisi di efficienza ed efficacia delle polipillole FDC (*Fixed Dose Combination*) nella prevenzione primaria, *real-world* prospettici, ed a seguire i risultati delle meta-analisi effettuate.

Per quanto concerne la prevenzione primaria delle MCV, complessivamente sono stati selezionati 15 studi, di cui si riportano le caratteristiche in termini di soggetti coinvolti, popolazione in studio, Paesi partecipanti, tipologia di polipillola, comparatore e outcomes previsti (Tabella 4-2). In Tabella 4-3 vengono invece riportati il disegno dello studio, le caratteristiche dei soggetti partecipanti al *base-line* ed i risultati.

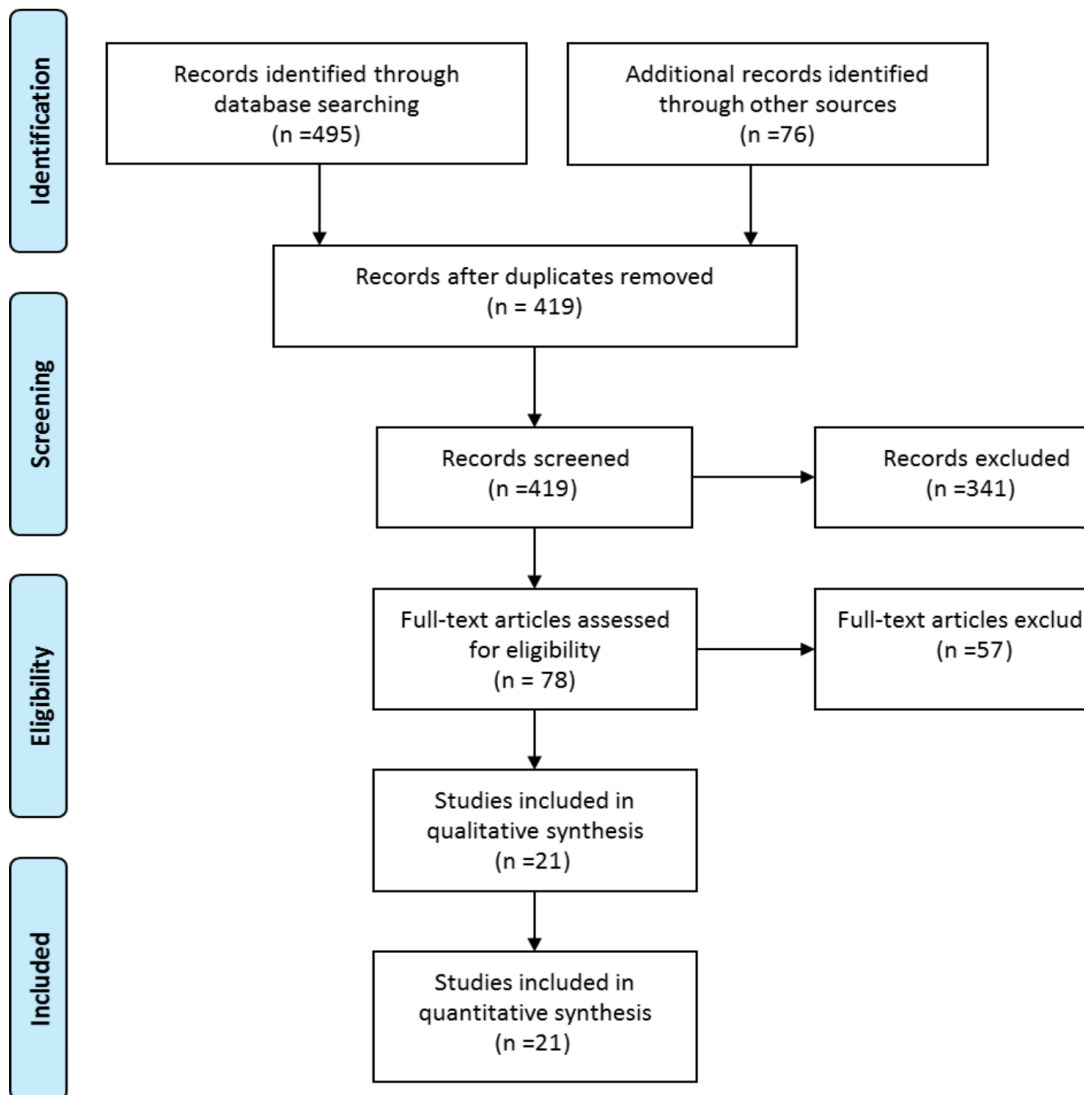
Come evidente dalla tabella gli studi risultano molto diversi tra loro, sia in termini di disegno sperimentale che rispetto al numero di soggetti coinvolti. Per gli studi con un disegno sperimentale randomizzato il numero di soggetti coinvolti risulta molto inferiore agli studi retrospettivi, la cui fonte dei dati è prevalentemente costituita dai flussi sanitari istituzionali (consumi farmaceutici, ospedalizzazione etc.).

Come già evidenziato, si è preferito rischiare che la fonte di eterogeneità derivasse dalla diversa natura degli studi selezionati, privilegiando invece l'omogeneità dei soggetti coinvolti, sia come patologia di base (tutti i soggetti sono in prevenzione primaria), che come tipologia di farmaci a confronto: il braccio attivo (FDC) è sempre comparato con una multiterapia SPC (*Single Pill Combination*). Nella maggioranza degli studi selezionati i principi attivi in FDC sono presenti nel braccio di controllo nella stessa combinazione come singoli farmaci (SPC).

La meta-analisi effettuate, alla luce della menzionata diversità tra gli studi, si pongono l'obiettivo di verificare un eventuale positivo e significativo effetto delle FDCs in termini di aderenza al trattamento, derivante dalla semplificazione dello schema terapeutico che questi farmaci

FIGURA 4-3

REVISIONE E SELEZIONE DELLA LETTERATURA



Fonte: Schema PRISMA come da Moher et al, 2019 [8]

comportano. Le meta-analisi sui parametri di efficacia, effettuate sostanzialmente sui valori della pressione arteriosa, non hanno in questo lavoro l'obiettivo di dimostrare una maggiore efficacia delle FDC, quanto di confortare l'ipotesi che ad una maggiore aderenza al trattamento si determini di concerto un miglioramento più marcato dei parametri di efficacia.

#### Risultati (studi con controllo)

In termini di aderenza complessiva al

trattamento (ovvero di percentuale di pazienti aderenti), i soggetti coinvolti negli studi ricompresi nella meta-analisi risultano in totale 48.948, di cui il 53,5% trattati con FDC. I risultati della meta-analisi, espressi in termini di differenza tra i tassi di aderenza, evidenziano un miglioramento complessivo al trattamento del 14,4% (CI 95%: 0,06-28,3%;  $P < 0,001$ ) (Figura 4-4). L'LKF *index*, pari a -0,72, evidenzia la non asimmetria tra i risultati degli studi.

Nei soggetti con aderenza  $\geq 80\%$  l'aderenza viene espressa in termini di

TABELLA 4-2

POLIPILLOLA IN PREVENZIONE PRIMARIA: STUDI SELEZIONATI							
Studio	Numero partecipanti	Popolazione in studio	Paesi coinvolti	Polipillola (farmaci e dosaggio)	Comparatore	Outcomes	Follow-up
CRUCIAL 2011 Zamorano, 2011 [10]	1.461	Rischio elevato CV prevenzione primaria e secondaria	Costa Rica, Croazia, Repubblica Ceca, Repubblica Dominicana, Indonesia, Giordania, Kuwait, Libano, Malesia, Messico, Panama, Filippine, Corea del Sud, Russia, Taiwan, Tailandia, Turchia, Emirati Arabi, Venezuela	Amlodipina (5-10mg) Atorvastatina (10mg)	Usual Care	Mortalità tutte le cause, pressione arteriosa, assetto lipidico, predicted risk, eventi avversi	12 mesi
Sri Lanka Polypill Study 2011 Solima, 2011 [11]	216	Over 40 maschi Over 50 femmine No precedenti MCV 10 anni di rischio MCV $\geq 20\%$	Sri Lanka	Red Heart Pill: aspirina (75mg) simvastatina (20mg) linsipril(10mg) hydrochlorothiazide 12,5mg)	Usual care	Effetto sui fattori di rischio (pressione arteriosa, assetto lipidico) sicurezza, tollerabilità e discontinuazione	3 mesi
Jafar, 2016 [12]	100	Over 40	Singapore	ARB/HTCZ FDC	Usual care	Pressione arteriosa Stile di vita Qualità della vita Aderenza	3 mesi
Saito, 2016 [13]	3.431	Tutte le età	Giappone	AZ+OLM (FDC)	Usual care	Non persistenza	12 settimane
Bartlett, 2017 [14]	3.651	Tutte le età	Australia	Ezetimiba (FDC)	Ezetimife (SPC)	Aderenza e persistenza	12 mesi
Drake, 2017 [15]	1.891		Olanda	a-blocker plus an antimuscarinic (FDC)	a-blocker plus an antimuscarinic (SPC)	Aderenza e persistenza	12 mesi
Lauffenburger, 2017 [16]	484.493	$\geq 18$ anni	USA	Anti ipertensivi FDC	Antiipertensivi (SPC) Singola pillola	Persistenza e aderenza	12 mesi
Tung, 2017 [17]	5.680	$\geq 18$ anni	Taiwan	angiotensin II receptor blocker e dihydropyridine calcium channel blocker (FDC)	angiotensin II receptor blocker e dihydropyridine calcium channel blocker (SPC)	Aderenza Persistenza Eventi cardiovascolari maggiori Ospedalizzazione Qualità della vita	24 mesi
Visco, 2017 [18]	39	18-75 anni	Italia	Perindopril (5 or 10 mg) e Amlodipine (5 or 10 mg) (FDC)	Perindopril (5 or 10 mg) e Amlodipine (5 or 10 mg) (SPC)	Pressione arteriosa	3 mesi
Bramlage, 2018 [19]	81.958	$\geq 18$ anni	Germania	ramipril/amlodipine (R/A) o candesartan/amlodipine (C/A) (FDC)	ramipril/amlodipine (R/A) o candesartan/amlodipine (C/A) (SPC)	Persistenza Aderenza Costi	15 mesi

TABELLA 4-2 (CONTINUA)

POLIPILLOLA IN PREVENZIONE PRIMARIA: STUDI SELEZIONATI							
Studio	Numero partecipanti	Popolazione in studio	Paesi coinvolti	Polipillola (farmaci e dosaggio)	Comparatore	Outcomes	Follow-up
Degli Esposti, 2018 [20]	24.020	≥ 18 anni	Italia	Perindopril/amlodipina (FDC)	Perindopril/amlodipina (SPC) Retrospectivo di coorte verifica dopo switch da SPC a FDC	Persistenza	12 mesi
Ho, 2018 [21]	17.568	≥ 18 anni	Taiwan	Antiipertensivi (FDC)	Antiipertensivi (SPC)	Parametri clinici Mortalità Ospedalizzazione Ictus Stent ortocoronarico	12 mesi
Verma, 2018 [22]	13.350	≥ 66 anni	Canada	ACEI or ARB plus diuretico (FDC)	ACEI or ARB plus diuretico (SPC)	Aderenza Mortalità Ospedalizzazione IMA Ictus MCV	5 anni
Ischida, 2019 [23]	47.891	≥ 18 anni	Giappone	Antiipertensivi (FDC)	Antiipertensivi (SPC)	Aderenza	12 mesi
Wang, 2019 [24]	10.836	≥ 65 anni	USA	Antiipertensivi doppia o tripla combinazione (FDC)	Antiipertensivi doppia o tripla combinazione (SPC)	Aderenza	12 mesi

PDC (*proportion of days covered*) ed è calcolata come rapporto tra i giorni con disponibilità di farmaco (si intendono i farmaci acquistati o consegnati ai pazienti, numero di compresse nella disponibilità) ed i giorni totali in *follow-up*.

Complessivamente gli studi reperiti ricomprendono 199.943 soggetti di cui il 49,1% trattati con FDC. I risultati evidenziano un significativo incremento dei soggetti con aderenza superiore all'80% in caso di trattamento con FDC: complessivamente si stima un incremento del 13,4% (IC 95%: 0,4-22,4%;  $p < 0,001$ ) in rapporto ai soggetti trattati con SPC (Figura 4-5). L'LKF *index* pari a 0,38 non evidenzia asimmetria tra gli studi.

Per contro, anche se il dato è riportato in soli tre studi [13, 19, 24], nel braccio trattato con FDC all'aumentare dei soggetti con alta aderenza si evidenzia un trend in riduzione dei soggetti scarsamente aderenti, PDC minore dell'80% e maggiore del 50% e PDC minore del 50%, con una differenza tra i tassi di aderenza ( $PDC_{FDC} - PDC_{SPC}$ ) pari a meno 2,8% (IC 95%: -10,8-+5,2%;  $p = ns$ ) e meno 3,6% (IC 95%: -6,7 - -0,4%;  $p = 0,06$ ) rispettivamente.

Per quanto concerne la persistenza, intesa

come quota di pazienti che al termine del periodo di osservazione dello studio continuano ad assumere il trattamento, i soggetti persistenti risultano consistentemente più elevati nel gruppo trattato con FDC rispetto al gruppo trattato con SPC: in particolare, si stima un potenziale incremento del 10,7% (IC 95%: 9,8-11,5%;  $p < 0,001$ ) (Figura 4-6). I periodi di osservazione risultano sovrapponibili: 12 mesi per Drake [15] e Luffenburgher [16] e 15 mesi per Bramlage [19]. Complessivamente i soggetti ricompresi negli studi selezionati sono pari a 185.019 di cui il 49,1% trattati con FDC.

Rispetto ai valori di pressione arteriosa sistolica (SBP), pur nella se la meta-analisi evidenzia una differenza media di maggiore entità a favore delle formulazioni in FDC, non si raggiunge la significatività statistica (WMD -0,84; IC 95%: -4,055 - 2,374) (Figura 4-7).

Più netti e statisticamente significativi sono i risultati relativi alla pressione arteriosa diastolica (DBP): oltre ad evidenziarsi una eterogeneità tra gli studi molto bassa ( $I^2 = 19\%$ ), la differenza media pesata tra le due formulazioni risulta di -2,726 (IC 5%: -3,52 - -1,931), a netto favore delle FDC (Figura 4-8).

TABELLA 4-3

 POLIPILLOLA IN PREVENZIONE PRIMARIA, STUDI SELEZIONATI:  
 CARATTERISTICHE DELLA POPOLAZIONE IN STUDIO E OUTCOMES

Studio	Disegno dello studio	Caratteristiche della popolazione in studio	Outcomes (risultati)
CRUCIAL 2011 Zamorano, 2011 [10]	Randomizzato per cluster (centro sperimentale) in aperto	Età 60,0 (10,0) braccio attivo 60,3 (10,0) braccio di controllo Maschi 406 (53,4) braccio attivo 332 (50,5) braccio di controllo SBP 150,3 (14,9) braccio attivo 144,3 (14,5) braccio di controllo Colesterolo LDL 119,4 (27,2) braccio attivo 118,0 (28,0) braccio di controllo	Target BP (140/90 mmHg) + target LDL (<100 mml) 49,6 braccio attivo 26,5 braccio di controllo Target BP (140/90 mmHg) 58,2% braccio attivo 47,5% braccio di controllo Target LDL (<100 mml) 82,7% braccio attivo 52,7% braccio di controllo SBP/DBP braccio attivo -19,8 (17,1) / -10,5 (10,2) Braccio di controllo -10,0 (16,4) / -5,3 (9,5) Colesterolo LDL braccio attivo -25,6 (27,4) braccio di controllo 2,7 (31,3)
Sri Lanka Polypill Study 2011 Solimann, 2011 [11]	Studio randomizzato versus usual practice	FDC Età 59,0 ± 6,9 Maschi 25 (23,8) SBP 165,7 ± 19,2 SPC Età 59,2 ± 7,4 Maschi 30 (30,6) SBP 164,7 ± 17,3	SBP -28,8 ± 24,9 (FDC) vs -26,9 ± 25,7 (SPC) SBP 136,8 (20,8) (FDC) vs 138,1 (19,3) (SPC)
Jafar, 2016 [12]	Studio non randomizzato a due bracci paralleli	FDC Età 66 (10,3) Maschi 22 (44,0) SBP 158,0 (11,9) DBP 94,6 (5,7) SPC Età 58,48 (8,3) Maschi 25 (50,0) SBP 160,66 (15,7) DBP 96,86 (11,5)	SBP 142,79 (13,3) (FDC) vs 140,17 (12,9) (SPC) DBP 80,82 (11,7) (FDC) vs 86,86 (10,5) (SPC) (P<0,0001) Aderenza (PDC) 95,3 % (FDC) vs 83,8 % (SPC) (P=0,01)
Saito, 2016 [13]	Studio di coorte prospettico (propensity score per due bracci di confronto)	FDC Età 68,8±12,3 Maschi 49,6% SBP 153,1±17,6 DBP 84,5±12,7 SPC Età 67,7± 12,1 Maschi 49,3% SBP 153,2± 16,8 DBP 84,6± 11,9	SBP 136,8±15,1 (FDC) vs 140,8± 15,7 (SPC) (P<0,0001) DBP 75,9±10,2 (FDC) vs 78,6± 11,2 (SPC) (P<0,0001) Tasso di non persistenza 6,7% FDC vs 10,1% (SPC) (P=0,0074) Proportion of days covered (PDC) 58,1% FDC vs 46,5% (SPC) (P=0,0005)
Bartlett, 2017 [14]	Studio retrospettivo di coorte	FDC Età 63 (55; 70) Maschi 48% Terapia singola Età 63 (IQR 55-70) Maschi 3196 (55,7%) SPC Età 65 (IQR 57- 72) Maschi 2182 (59,8%)	MPR media (95% CI) FDC 0,97 (0,95; 0,99) vs SPC 0,99 (0,98; 1,01) Proporzione soggetti aderenti: MPR ≥ 0,8 FDC 79,1% vs SPC 83,6%
Drake, 2017[15]	Studio retrospettivo di coorte	FDC Età 70,46 (9,11) SPC Età 72,77 (9,68)	Persistenza a 12 mesi 62,1% FDC vs 38,1% SPC
Lauffenburger, 2017 [16]	Studio retrospettivo di coorte	FDC Età 49,3 (10,6) Maschi 48% Single therapy Età 46,8 (12,7) Maschi 48,3% SPC Età 52,5 (11,4) Maschi 84,3%	Persistenza di terapia FDC 51,2% vs SPC 43% Aderenza (PDC≥80%) FDC 51,3% vs SPC 42,1%



TABELLA 4-3 (CONTINUA)

POLIPILLOLA IN PREVENZIONE PRIMARIA, STUDI SELEZIONATI: CARATTERISTICHE DELLA POPOLAZIONE IN STUDIO E OUTCOMES			
Studio	Disegno dello studio	Caratteristiche della popolazione in studio	Outcomes (risultati)
Tung, 2017 [17]	Studio retrospettivo di coorte	ARB+CCB (FDC) Età 60,28±14,56 Maschi 617 (54,31) ARB+CCB (SPC) Età 60,70±14,89 Maschi 2490 (54,80)	Persistenza ARB+CCB (FDC) 293,79±78,49 ARB+CCB (SPC) 275,13±90,22 PDC, % of patients (FDC) <50% 12,48, 50% to <80% 22,55, ≥80% 64,97 PDC, % of patients (SPC) <50% 18,95, 50% to <80% 24,16, ≥80% 56,88
Visco, 2017 [18]	Randomizzato 2:1 Perindopril (5 or 10 mg) e Amlodipine (5 or 10 mg) (SPC)	Età 61,79±2,28 (FDC) 64,23 ±2,45 (SPC) Maschi 69% (FDC) 69% (SPC) SBP 155,00±4,34 (FDC) DBP 92,27±2,94 (FDC) SBP 151,54±5,75 (SPC) DBP 85,85±2,83 (SPC)	BP Target (<140/90 mmHg) SBP (FDC: 61,54 vs SPC: 69,23%; n.s.) DPB (FDC: 80,77 vs SPC: 84,62%; n.s.).  SBP 143,9±2,49 (FDC) DBP 78,35±2,17 (FDC) SBP 143,7±4,00 (SPC) DBP 80,62±2,90 (SPC)
Braml, 2018 [19]	Studio retrospettivo di coorte	Ramipril/amlodipine FDC vs Ramipril/amlodipine SPC Età 63,4 ± 14,1 vs 68,9 ± 14,1 years; (P < 0,001) Maschi 56,2% vs 49,9%; (P < 0,0001) candesartan/amlodipine FDC vs candesartan/amlodipine SPC Età 65,5 ± 13,1 vs 70,0 ± 13,3 anni; (P < 0,001) Maschi 49,5% vs 43,8%; (P < 0,0001)	Ramipril/amlodipine FDC vs Ramipril/amlodipine SPC SBP: -8,7 vs -9,1 mm Hg; DBP: -4,1 vs 4,1 mm Hg candesartan/amlodipine FDC vs candesartan/amlodipine SPC SBP: -8,4 and -7,5 mm Hg; DBP: -3,7 e -3,5 mm Hg Persistenza Ramipril/amlodipine FDC vs Ramipril/amlodipine SPC 65,7% vs 48,6 (P<0,001) candesartan/amlodipine FDC vs candesartan/amlodipine SPC 55,5% vs 43,1 (P<0,001) Aderenza (MPR>90%) Ramipril/amlodipine FDC vs Ramipril/amlodipine SPC 37,7% vs 20% (P<0,001) candesartan/amlodipine FDC vs candesartan/amlodipine SPC 62,9% vs 40,1 (P<0,001) Aderenza (MPR 80-90%) Ramipril/amlodipine FDC vs Ramipril/amlodipine SPC 14,4 vs 12,9% (P<0,001) candesartan/amlodipine FDC vs candesartan/amlodipine SPC 21,7% vs 18,1% (P<0,001)
Degli Esposti, 2018 [20]	Studio retrospettivo di coorte Verifica dopo switch da SPC a FDC vs no switch	Precedentemente trattati con perindopril e amlodipine (SPC) con shift a perindopril/amlodipine (FDC) Età 67,9 ± 10,5 Maschi 62,9 Precedentemente trattati con perindopril o amlodipine in monotherapy (SPT) con shift a perindopril/amlodipine (FDC) Età 65,7 ± 11,7 maschi 50,8	Aderenza Precedentemente trattati con perindopril e amlodipine (SPC) con shift a perindopril/amlodipine (FDC) pre 70,9 post 79,8 (P<0,0001) Precedentemente trattati con perindopril o amlodipine in monotherapy (SPT) con shift a perindopril/amlodipine (FDC) pre 58,2 post 71,5 Totale soggetti con shift a perindopril/amlodipine (FDC) pre 59,3 post 72,2

### Studi osservazionali selezionati

Passando agli studi osservazionali prospettici ad un braccio, si consideri che ne sono stati selezionati 6 pubblicati tra il 2016 ed il 2019; l'insieme degli studi è relativo ad un totale di 10.945 soggetti. Nella tabella 4-4 si

riportano gli studi selezionati e in tabella 4-5 le caratteristiche degli studi e gli *outcomes*.

### Risultati (studi osservazionali)

L'analisi seguente si riferisce a studi



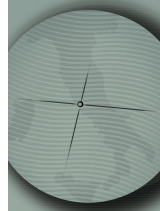


TABELLA 4-3 (CONTINUA)

POLIPILLOLA IN PREVENZIONE PRIMARIA, STUDI SELEZIONATI: CARATTERISTICHE DELLA POPOLAZIONE IN STUDIO E OUTCOMES			
Studio	Disegno dello studio	Caratteristiche della popolazione in studio	Outcomes (risultati)
Ho, 2018 [21]	Studio di coorte retrospettivo (due bracci sperimentali FDC:SPC =3:1 individuati con propensity score di 13.176 vs 4.392 soggetti)	Età media pazienti in studio 58 anni Maschi: braccio sperimentale 6968 (52,9) braccio di controllo 2352 (53,6)	Aderenza (PDC): braccio sperimentale 58,01% vs 46,96%; braccio di controllo (P < 0,001) Major adverse cardiovascular events (MACE): hazard ratio [HR]: 0,85; 95% confidence interval [CI]: 0,74-0,97; P = 0,017
Verma, 2018 [22]	Studio di coorte retrospettivo (due bracci sperimentali bilanciati individuati con propensity score di 6.675 soggetti ciascuno)	Età: braccio sperimentale 71 (IQR 68-77); braccio di controllo 71 (IQR 68-77) Maschi: braccio sperimentale 44,9% braccio di controllo 41,2%	Aderenza (PDC) braccio sperimentale 0,70 (0,19-0,98), braccio di controllo 0,42 (0,11-0,91) CV event rate: braccio sperimentale 2,4 (198/8.227); braccio di controllo 2,4 (149/6.306)
Ischida, 2019 [23]	Studio retrospettivo di coorte	Età 70,1 ± 11,5 Maschi 27.293 (57,0%) (parametri riportati solo per la popolazione totale)	Aderenza (PDC): 1 pillola 94,4%, 2 pillole 91,4%, 3 pillole 89,7%, 4 pillole 87,7%, cinque pillole 86,1%
Wang, 2019 [24]	Studio retrospettivo di coorte	Tripla combinazione in singola pillola (FDC) Età 70,73 (8,49) Maschi 44,4% Tripla combinazione FDC con due principi attivi+ singola pillola Età 72,54 (9,01) Maschi 40,7% Tripla combinazione singola pillola (SPC): Età 72,32 (9,53) Maschi 44,8%	Aderenza (PDC): Tripla combinazione in singola pillola (FDC) 20,5% bassa aderenza (20-50%), 35,2% media aderenza (>50-≤80%), 44,4% alta aderenza (> 80%) Tripla combinazione FDC con due principi attivi+ singola pillola 43,6% bassa aderenza (20-50%), 26,1% media aderenza (>50-≤80%), 30,3% alta aderenza (> 80%) Tripla combinazione singola pillola (SPC): 33,5% bassa aderenza (20-50%), 24,9% media aderenza (>50-≤80%), 41,7% alta aderenza (> 80%)

FIGURA 4-4

QUOTA DI SOGGETTI ADERENTI AL TRATTAMENTO (FDC VS SPC)

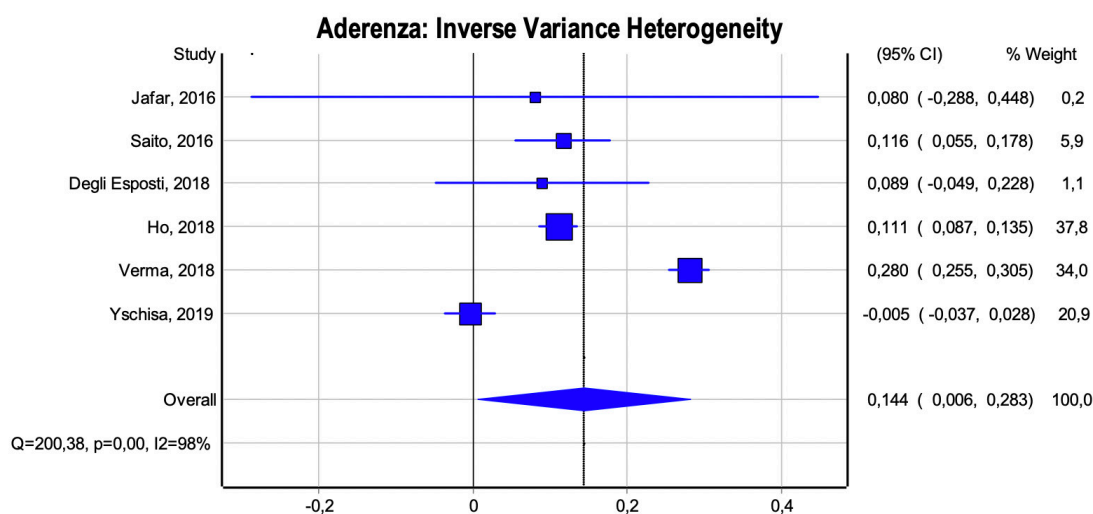


FIGURA 4-5

QUOTA DI SOGGETTI CON PDC > 80% (FDC VS SPC)

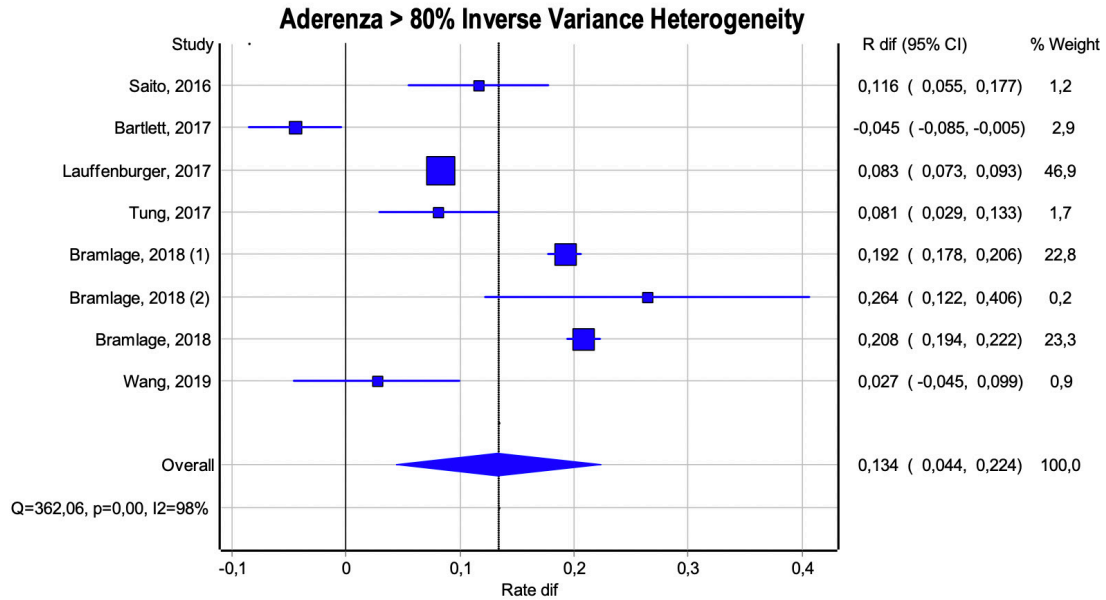
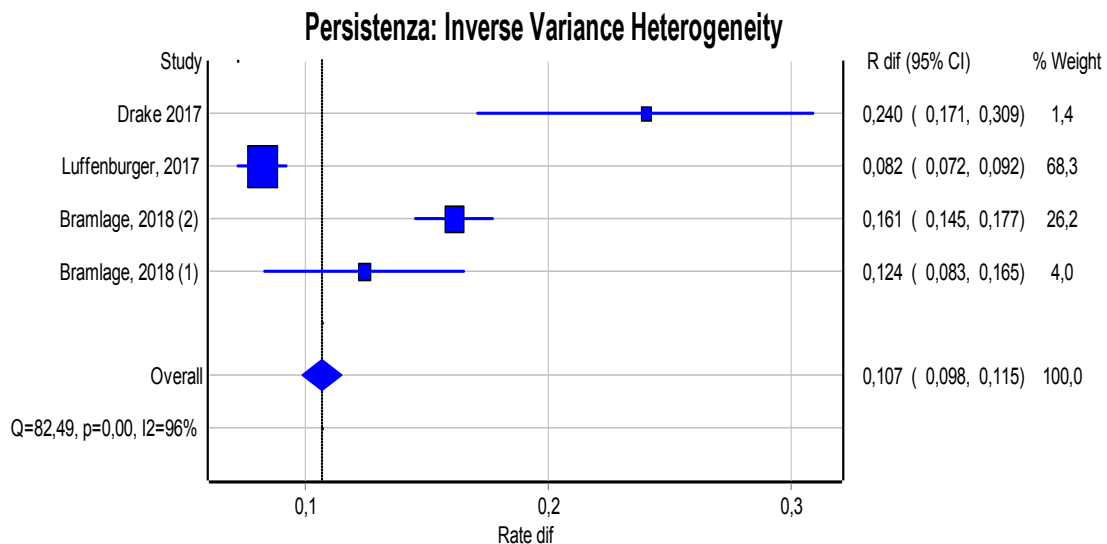


FIGURA 4-6

PERSISTENZA DI TRATTAMENTO (FDC VS SPC)



osservazionali prospettici ad un solo braccio sperimentale, dove le formulazioni FDCs in studio non hanno comparatore.

In relazione all'aderenza complessiva, intesa come quota di pazienti che hanno assunto sempre il trattamento, gli studi considerati hanno arruolato 9.572 soggetti.

Il *pool* degli studi selezionati evidenzia una aderenza complessiva del 79,2% (IC 95%: 57,7-96,8%) (Figura 4-9). Il test LFK indica una asimmetria pressoché nulla, pur evidenziandosi una eterogeneità molto elevata tra gli studi (I2=100%). Tale eterogeneità è dovuta da una parte dallo

FIGURA 4-7

## PRESSIONE ARTERIOSA SISTOLICA (FDC VS SPC)

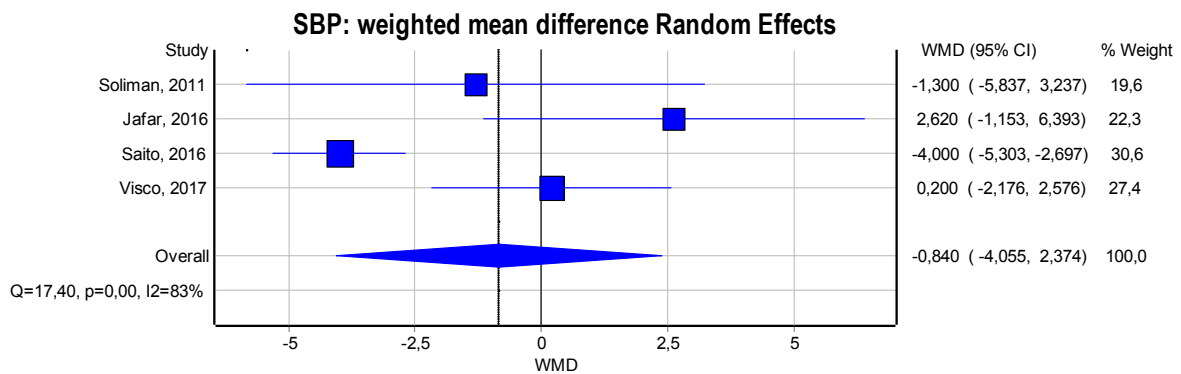
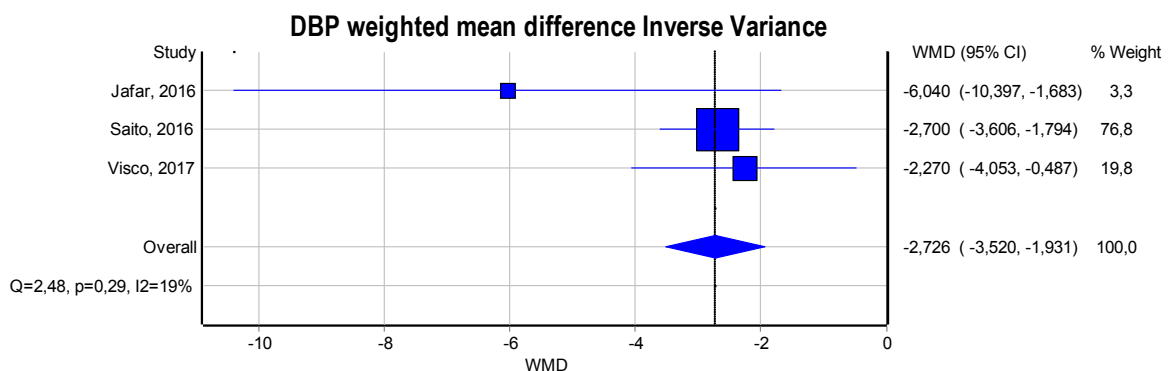


FIGURA 4-8

## PRESSIONE ARTERIOSA DIASTOLICA (FDC VS SPC)



studio di Fleig [27] che mostra una aderenza molto più bassa degli altri studi e pari al 47,2%, così come dai due studi asiatici [29, 30] che rilevano una aderenza quasi totale (90% e 97,9%).

Complessivamente sono quattro gli studi che prevedono la verifica dei soggetti che a fine studio raggiungono valori pressori in target (SBP/DBP  $\leq$  140/90) per un totale di 8.767 soggetti arruolati. Il pool dei risultati degli studi selezionati evidenzia una quota di pazienti in *target* pari all'82,5% (IC 95%: 80,6-84,4) (Figura 4-10). Anche in questo caso si evidenzia una marcata eterogeneità, se pur con un indice LFK che non indica asimmetria tra i risultati degli studi. Come è evidente dalla figura, la maggior fonte di eterogeneità è attribuibile allo studio di Flaig [27] dove la quota di soggetti in target risulta nettamente inferiore.

La meta-analisi è stata quindi ripetuta escludendo lo studio di Flaig [27], evidenziando una eterogeneità tra gli studi molto inferiore ( $I^2=67\%$ ) ed una stima della quota di pazienti che raggiunge i valori target dell'85,6% (IC 95%: 83,5-87,8) (Figura 4-11).

Sono in totale tre gli studi selezionati che riportano i valori medi di pressione arteriosa SBP/DBP al *baseline* e al termine dello studio e la relativa deviazione standard, per complessivi di 5.369 soggetti arruolati.

Sia la pressione sistolica che diastolica evidenziano significative riduzioni in rapporto al dato al *baseline*: in particolare la meta-analisi stima in -24,4 mmHg la riduzione media della SBP (IC 95%: -29,0 - -19,7;  $p<0,001$ ) e in -10,9 mmHg (IC 95%: -12,67 - -9,12;  $p<0,001$ ) la riduzione media della DBP (Figure 4-12 e 4-13). In entrambi i casi il test LFK non evidenzia asimmetria.

TABELLA 4-4

STUDI OSSERVAZIONALI PROSPETTICI AD UN BRACCIO: STUDI SELEZIONATI							
Studio	Numero partecipanti	Popolazione in studio	Paesi coinvolti	Polipillola (farmaci e dosaggio)	Disegno dello studio	Outcomes	Follow-up
EMERALD Study Vlachopoulos, 2016 [25]	2.269	≥ 18 anni	Grecia	perindopril/ amlodipine FDC	Osservazionale prospettico	Aderenza Pressione arteriosa	4 mesi
Liakos, 2017 [26]	1.907	≥ 18 anni	Grecia	perindopril/ amlodipine FDC	Osservazionale prospettico	Aderenza Pressione arteriosa	4 mesi
Fleig, 2018 [27]	1.814	≥ 18 anni	Germania	perindopril/ amlodipine (3.5/2.5 o 7.0/5.0 mg) (FDC)	Osservazionale prospettico	Aderenza Pressione arteriosa	12 settimane
SORS Study Castellano, 2019 [28]	1.193	≥ 18 anni	Messico	Acido acetil-salicilico 100 mg; ramipril 5 or 10 mg, e simvastatina 40 mg (FDC)	Osservazionale prospettico	Pressione arteriosa Colesterolo LDL Rischio di MCV	12 mesi
CHINA STATUS II study Huo, 2019 [29]	985	≥ 18 anni	Cina	valsartan/ amlodipine (FDC)	Osservazionale prospettico	Pressione arteriosa Aderenza Tollerabilità	12 mesi
Ihm, 2019 [30]	2.777	≥ 19 anni	Korea	irbesartan / atorvastatina (FDC)	Osservazionale prospettico multicentrico di Fase IV	Pressione arteriosa Colesterolo LDL Tollerabilità Aderenza	3 mesi

## RIFLESSIONI FINALI

Nella revisione di letteratura e nelle meta-analisi effettuate si è privilegiata l'omogeneità tra i soggetti trattati piuttosto che l'omogeneità tra gli studi, in termini di disegno e randomizzazione. Questa scelta ha determinato l'esclusione di trial clinici randomizzati che, pur di buona qualità, sono stati però ritenuti fuori target rispetto agli obiettivi preposti. In particolare, in questi studi le formulazioni in FDC venivano comparate o a placebo o a terapie con un singolo principio attivo, non

determinando quindi una reale semplificazione degli schemi terapeutici, che si ritiene essere fattore importante ai fini di una maggiore compliance al trattamento.

Altra ragione di esclusione è stata la concomitante presenza negli studi di pazienti in prevenzione primaria, anche se ad alto rischio di MCV, e di pazienti in prevenzione secondaria. Si è ritenuto che i soggetti con precedenti eventi cardiovascolari possano rappresentare un fattore di confondimento in quanto, da una parte più consapevoli dei rischi associati alla patologia e, dall'altra, spesso accompagnati da

TABELLA 4-5

STUDI OSSERVAZIONALI PROSPETTICI AD UN BRACCIO, STUDI SELEZIONATI CARATTERISTICHE DELLA POPOLAZIONE IN STUDIO E OUTCOMES			
Studio	Disegno dello studio	Caratteristiche della popolazione in studio	Outcomes (risultati)
EMERALD Study Vlachopoulos, 2016[25]	Osservazionale prospettico	Età 65,3 ± 15,4 Maschi 52,4% SBP/DBP= 158,4 ± 13,6/ 89,9 ± 8,7	Aderenza: 98,3% ha assunto sempre/quasi sempre il trattamento Il 76,9% ha assunto sempre il trattamento SBP/DBP = 130(±7,9) /77,7(±6,3) (P<0,0001) Target BP (140/90 mmHg) = 88,5%
Liakos, 2017 [26]	Osservazionale prospettico	Età 65,2 ± 10,9 Maschi 1127 (59,1) SBP/DBP= 156,5 ± 15,0/ 89,9 ± 9,6	Aderenza: ha assunto sempre il trattamento 77.7%; 95% CI 75.9–79.6) Ha assunto quasi sempre il trattamento 14.2%; 95% CI 12.6–15.7 SBP/DBP = 130,8 ± 8,4/ 78,2 ± 6,4 (P<0,0001) Target BP (140/90 mmHg) = 1549 (81,5%)
Fleig, 2018 [27]	Osservazionale prospettico	Età 62,8 ± 12,8 Maschi 973 (54,0%) SBP/DBP= 161,9 ± 14,4/ 94,2 ± 9,2	Aderenza: ha assunto sempre il trattamento 47,2% Tra i pazienti mai trattati prima ha assunto sempre il trattamento il 51,7% (n = 395/ 764) Target BP (140/90 mmHg) = 1223 su 1770 69,1%
SORS Study Castellano, 2019 [28]	Osservazionale prospettico	Età 54.3 (14.5) Maschi 207 (53.1) SBP/DBP= 146,9 (17,5) / 89,1 (10,4)	SBP/DBP = 128 (12,6)/ 80,4 (8,7) mmHG (P<0,0001)
CHINA STATUS Il study Huo, 2019 [29]	Osservazionale prospettico	Età 60,3±11,5 Maschi 482 (53,9) SBP/ DBP=133,5/78,8	Aderenza: ha assunto sempre il trattamento 90% SBP/DBP=129,9/76,2 mmHG
lhm, 2019 [30]	Osservazionale prospettico	Età 63,23±10,67 Maschi 493 (52,95) SBP/DBP= 130,89±14,85/ 79,94±11,31	Aderenza: ha assunto sempre il trattamento 97.9%±5.79% SBP/DBP = -7,03±14,82/ -4,40±10,09 mmHg (-4,4%) (Riduzione nei pazienti che hanno raggiunto una BP al di sotto del target) Target BP (140/90 mmHg) = 801 su 931 86%

patologie concomitanti e conseguenti schemi terapeutici di per sé più complessi.

Nelle analisi condotte sono, invece, stati considerati anche studi osservazionali, sia retrospettivi che prospettici: quest'ultima tipologia di studi viene ritenuta normalmente di qualità inferiore rispetto ai trial clinici randomizzati ma, pur non permettendo il pieno controllo di fattori di confondimento, sia di tipo strutturale che clinico, hanno il vantaggio di

poter reclutare un numero molto più elevato di soggetti e di migliorare nettamente la qualità del confronto tra i bracci dello studio, attraverso tecniche di appaiamento dei soggetti effettuate a posteriori, ad esempio con la tecnica del propensity score. Questa tecnica permette di ridurre sensibilmente la variabilità delle caratteristiche dei soggetti tra i due bracci a confronto.

Nella nostra revisione, tre studi di

FIGURA 4-9

QUOTA DI PAZIENTI ADERENTI

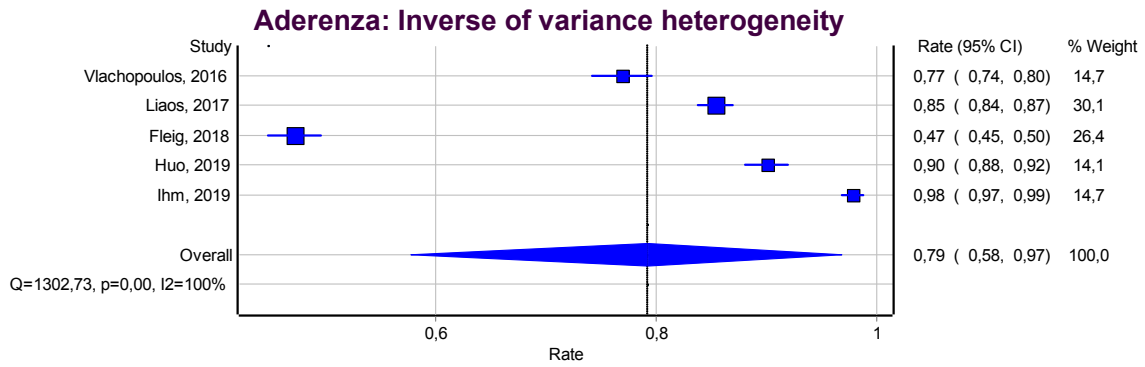


FIGURA 4-10

PAZIENTI IN TARGET (SBP/DBP ≤ 140/90)

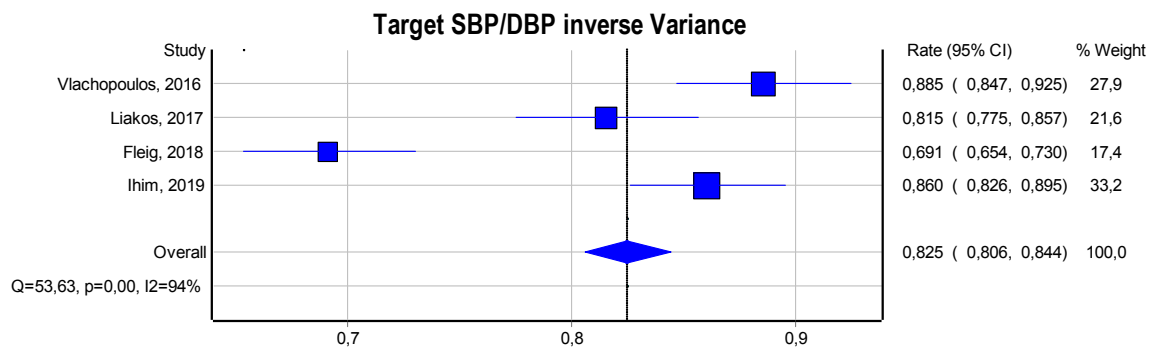
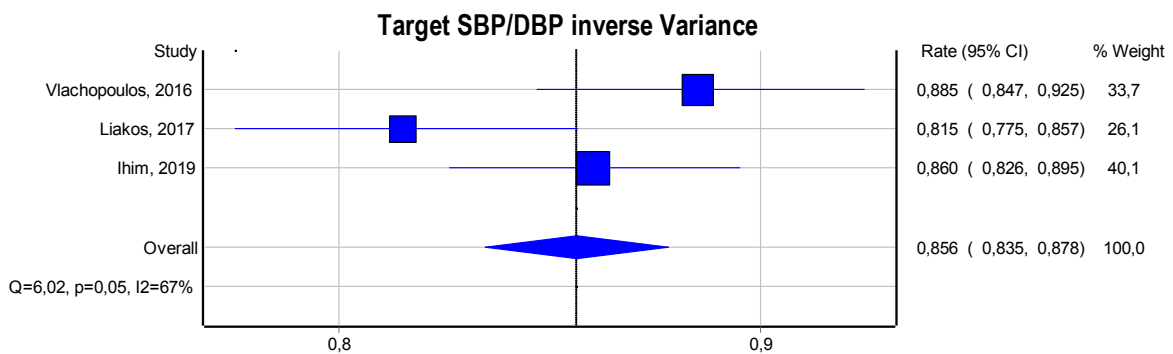


FIGURA 4-11

PAZIENTI IN TARGET (SBP/DBP ≤ 140/90) (\*)



(\*) Dalla meta-analisi è stato escluso lo studio di Flaig [38]



FIGURA 4-12

## SBP DIFFERENZE MEDIE (FINE STUDIO VS BASELINE)

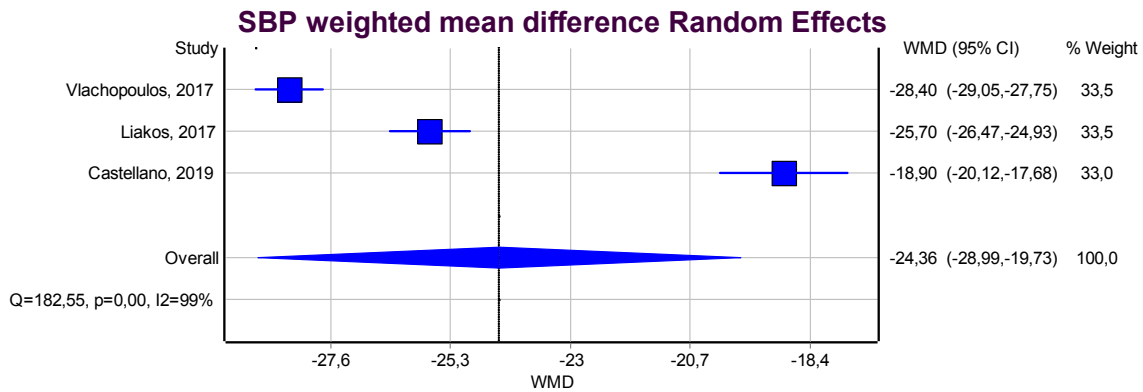
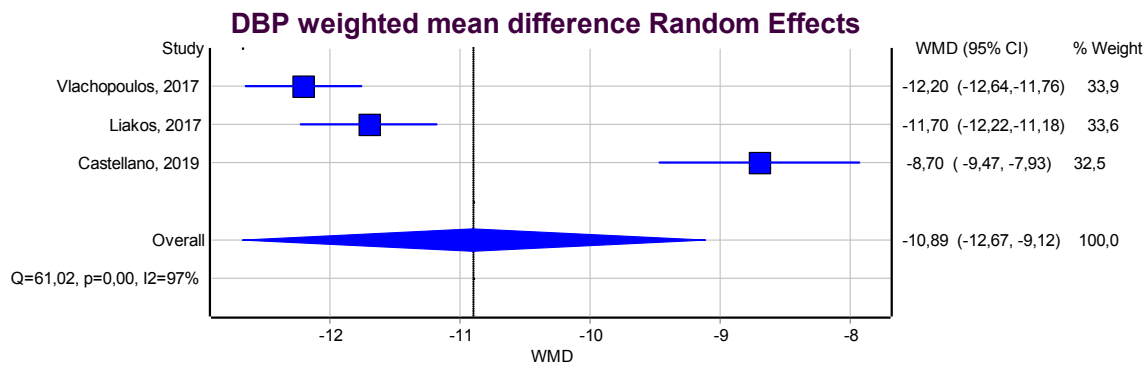


FIGURA 4-13

## DBP DIFFERENZE MEDIE (FINE STUDIO VS BASELINE)



vaste dimensioni [13, 21, 22], proprio grazie all'utilizzo del *propensity score*, sono riusciti ad individuare coorti omogenee di soggetti in termini di caratteristiche strutturali come sesso, età, BMI, nonché rispetto a parametri clinici quali comorbidità, livelli di rischio per MVC e altro.

Complessivamente, le meta-analisi effettuate evidenziano la capacità delle strategie terapeutiche basate su formulazioni che combinano al loro interno più principi attivi, di indurre una migliore compliance al trattamento.

In particolare, rispetto alla *usual care*, si è evidenziato un incremento del 14,4% (IC 95%: 0,06-28,3%;  $P<0,001$ ) dei pazienti aderenti e del 13,4% (IC 95%: 0,4-22,4%;  $p<0,001$ ) dei soggetti con aderenza al trattamento superiore all'80% in termini di PDC.

Anche in termini di persistenza, intesa come quota di pazienti che al termine del

periodo di osservazione dello studio continuano ad assumere il trattamento, si è evidenziata una migliore *performance* delle FDC. In particolare la meta-analisi stima la quota di soggetti persistenti nel braccio trattato con FDC superiore del 10,7% (IC 95%: 9,8-11,5%;  $p<0,001$ ) rispetto al braccio trattato con SPC; si noti, peraltro, che i tre studi posti a confronto risultavano avere un periodo di *follow-up* sovrapponibile (12-15 mesi).

Gli studi osservazionali prospettici relativi alle sole formulazioni FDC implicano risultati che sono in linea con quelli ottenuti nelle meta-analisi di studi a due bracci.

In questo caso le meta-analisi relative alle sole formulazioni FDCs hanno evidenziato una aderenza piena (pazienti che hanno assunto sempre il trattamento) del 79,2% (IC 95%: 57,7-96,8%), una quota di pazienti che raggiunge il target pressorio (SBP/DBP  $\leq$  140/90) pari

all'82,5% (IC 95%: 80,6-84,4). In termini di pressione arteriosa tra il dato al *baseline* e a fine studio, il *pool* degli studi ha evidenziato

una riduzione media di 24,4 mmHg della SBP ( $p < 0,001$ ) e di 10,9 mmHg ( $p < 0,001$ ) della DBP.

## Bibliografia

- [1] Wald, N.J. and M.R. Law, A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *Bmj*, 2003. 326(7404): p. 1419.
- [2] de Cates, A.N., et al., Fixed-dose combination therapy for the prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014(4): p. Cd009868.
- [3] Webster, R., J.M. Castellano, and O.K. Onuma, Putting polypills into practice: challenges and lessons learned. *The Lancet*, 2017. 389(10073): p. 1066-1074.
- [4] Weeda, E.R., et al., Impact of once- or twice-daily dosing frequency on adherence to chronic cardiovascular disease medications: A meta-regression analysis. *Int J Cardiol*, 2016. 216: p. 104-9.
- [5] Huffman, M.D., D. Xavier, and P. Perel, Uses of polypills for cardiovascular disease and evidence to date. *Lancet*, 2017. 389(10073): p. 1055-1065.
- [6] Castellano, J.M., H. Bueno, and V. Fuster, The cardiovascular polypill: clinical data and ongoing studies. *International Journal of Cardiology*, 2015. 201: p. S8-S14.
- [7] Bahiru, E., et al., Fixed-dose combination therapy for the prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. 3: p. Cd009868.
- [8] Moher, D., et al., Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*, 2009. 6(7): p. e1000097.
- [9] Barendregt, J.J., et al., Meta-analysis of prevalence. *J Epidemiol Community Health*, 2013. 67(11): p. 974-8.
- [10] Zamorano, J., et al., Proactive multiple cardiovascular risk factor management compared with usual care in patients with hypertension and additional risk factors: the CRUCIAL trial. *Curr Med Res Opin*, 2011. 27(4): p. 821-33.
- [11] Soliman, E.Z., et al., A Polypill for primary prevention of cardiovascular disease: a feasibility study of the World Health Organization. *Trials*, 2011. 12: p. 3.
- [12] Jafar, T.H., et al., Management of hypertension and multiple risk factors to enhance cardiovascular health - a feasibility study in Singapore polyclinics. *BMC Health Serv Res*, 2016. 16: p. 229.
- [13] Saito, I., et al., Medication-taking behavior in hypertensive patients with a single-tablet, fixed-dose combination in Japan. *Clin Exp Hypertens*, 2016. 38(2): p. 131-6.
- [14] Bartlett, L.E., N. Pratt, and E.E. Roughead, Does tablet formulation alone improve adherence and persistence: a comparison of ezetimibe fixed dose combination versus ezetimibe separate pill combination? *Br J Clin Pharmacol*, 2017. 83(1): p. 202-210.
- [15] Drake, M.J., et al., A retrospective study of treatment persistence and adherence to alpha-blocker plus antimuscarinic combination therapies, in men with LUTS/BPH in the Netherlands. *BMC Urol*, 2017. 17(1): p. 36.
- [16] Lauffenburger, J.C., J.E. Landon, and M.A. Fischer, Effect of Combination Therapy on Adherence Among US Patients Initiating Therapy for Hypertension: a Cohort Study. *J Gen Intern Med*, 2017. 32(6): p. 619-625.
- [17] Tung, Y.C., et al., Medication compliance and clinical outcomes of fixed-dose combinations vs free combinations of an angiotensin II receptor blocker and a calcium channel blocker in hypertension treatment. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2017. 19(10): p. 983-989.
- [18] Visco, V., et al., Larger Blood Pressure Reduction by Fixed-Dose Compared to Free Dose Combination Therapy of ACE Inhibitor and Calcium Antagonist in Hypertensive Patients. *Transl Med UniSa*, 2017. 16: p. 17-23.
- [19] Bramlage, P., S. Schmidt, and H. Sims, Fixed-dose vs free-dose combinations for the management of hypertension-An analysis of 81 958 patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2018. 20(4): p. 705-715.
- [20] Degli Esposti, L., et al., Modifications in drug adherence after switch to fixed-dose combination of perindopril/amlodipine in clinical practice. Results of a large-scale Italian experience. The amlodipine-perindopril in real settings (AMPERES) study. *Curr Med Res Opin*, 2018. 34(9): p. 1571-1577.
- [21] Ho, C.T., et al., Clinical outcomes in hypertensive patients treated with a single-pill fixed-dose combination of renin-angiotensin system inhibitor and thiazide diuretic. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2018. 20(12): p. 1731-1738.
- [22] Verma, A.A., et al., Fixed-dose combination

- antihypertensive medications, adherence, and clinical outcomes: A population-based retrospective cohort study. *PLoS Med*, 2018. 15(6): p. e1002584.
- [23] Ishida, T., et al., Treatment patterns and adherence to antihypertensive combination therapies in Japan using a claims database. *Hypertens Res*, 2019. 42(2): p. 249-256.
- [24] Wang, X., et al., Medication Adherence to Antihypertensive Triple-Combination Therapy Among Patients Enrolled in a Medicare Advantage Plan. *J Manag Care Spec Pharm*, 2019. 25(6): p. 678-686.
- [25] Vlachopoulos, C., et al., Effectiveness of perindopril/amlodipine fixed dose combination in everyday clinical practice: results from the EMERALD study. *Curr Med Res Opin*, 2016. 32(9): p. 1605-10.
- [26] Liakos, C.I., D.P. Papadopoulos, and V.T. Kotsis, Adherence to Treatment, Safety, Tolerance, and Effectiveness of Perindopril/Amlodipine Fixed-Dose Combination in Greek Patients with Hypertension and Stable Coronary Artery Disease: A Pan-Hellenic Prospective Observational Study of Daily Clinical Practice. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2017. 17(5): p. 391-398.
- [27] Fleig, S.V., et al., Effectiveness of a Fixed-Dose, Single-Pill Combination of Perindopril and Amlodipine in Patients with Hypertension: A Non-Interventional Study. *Adv Ther*, 2018. 35(3): p. 353-366.
- [28] Castellano, J.M., et al., Clinical Effectiveness of the Cardiovascular Polypill in a Real-Life Setting in Patients with Cardiovascular Risk: The SORS Study. *Arch Med Res*, 2019. 50(1): p. 31-40.
- [29] Huo, Y., et al., China Study of valsartan/amlodipine fixed-dose combination-based long-term blood pressure management in hypertensive patients: a one-year registry (China STATUS III). *Curr Med Res Opin*, 2019: p. 1-9.
- [30] Ihm, S.H., et al., Efficacy of a fixed dose combination of irbesartan and atorvastatin (Rovelito(R)) in Korean adults with hypertension and hypercholesterolemia. *Drug Des Devel Ther*, 2019. 13: p. 633-645.
- [31] Yusuf, S., et al., Comparison of Risk Factor Reduction and Tolerability of a Full-Dose Polypill (With Potassium) Versus Low-Dose Polypill (Polycap) in Individuals at High Risk of Cardiovascular Diseases. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, 2012. 5(4): p. 463-471.
- [32] Thom, S., et al., Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk of CVD: the UMPIRE randomized clinical trial. *Jama*, 2013. 310(9): p. 918-29.
- [33] Selak, V., et al., Effect of fixed dose combination treatment on adherence and risk factor control among patients at high risk of cardiovascular disease: randomised controlled trial in primary care. *Bmj*, 2014. 348: p. g3318.
- [34] Patel, A., et al., A pragmatic randomized trial of a polypill-based strategy to improve use of indicated preventive treatments in people at high cardiovascular disease risk. *Eur J Prev Cardiol*, 2015. 22(7): p. 920-30.
- [35] Castellano, J.M., et al., A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. *J Am Coll Cardiol*, 2014. 64(20): p. 2071-82.
- [36] Lafeber, M., et al., The evening versus morning polypill utilization study: the TEMPUS rationale and design. *Eur J Prev Cardiol*, 2014. 21(4): p. 425-33.
- [37] Lim, W.H., et al., Comparison of dual antiplatelet therapy prescribed as one-pill versus two-pill regimen. A pooled analysis of individual patient data from the three MR-CAPCIS trials. *Thromb Haemost*, 2016. 116(1): p. 78-86.
- [38] Neutel, J.M., et al., The use of a single-pill calcium channel blocker/statin combination in the management of hypertension and dyslipidemia: a randomized, placebo-controlled, multicenter study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2009. 11(1): p. 22-30.
- [39] Grimm, R., et al., Simultaneous treatment to attain blood pressure and lipid goals and reduced CV risk burden using amlodipine/atorvastatin single-pill therapy in treated hypertensive participants in a randomized controlled trial. *Vasc Health Risk Manag*, 2010. 6: p. 261-71.
- [40] Group, P.C., et al., An international randomised placebo-controlled trial of a four-component combination pill ("polypill") in people with raised cardiovascular risk. *PloS one*, 2011. 6(5): p. e19857-e19857.



# L'aderenza ai trattamenti in Italia

Il rapporto Osmed 2018 nella sezione "Indicatori di aderenza e persistenza" effettua un monitoraggio, attraverso il database amministrativo delle prescrizioni dei farmaci di classe A-SSN dispensati sul territorio nazionale, dell'utilizzo dei farmaci per alcune terapie croniche.

L'analisi si è concentrata sui nuovi utilizzatori di almeno 45 anni.

L'aderenza è stata valutata attraverso l'indicatore *Medical Possession Rate* (MPR), definito come il rapporto tra il numero di giorni di terapia dispensati (calcolati in base alle DDD) e il numero di giorni nell'intervallo temporale tra l'inizio della prima prescrizione e la conclusione teorica dell'ultima prescrizione.

Si definisce poi:

- bassa aderenza al trattamento: copertura terapeutica inferiore al 40% del periodo di osservazione (12 mesi)
- alta aderenza al trattamento: copertura terapeutica maggiore o uguale all'80% nel periodo di osservazione
- persistenza: tempo intercorrente fra l'inizio e l'interruzione di un trattamento farmacologico prescritto.

Le analisi che seguono hanno, come punto di forza, quello di essere effettuate su un campione ampio di pazienti ma il limite di non considerare le caratteristiche cliniche dei pazienti e le ospedalizzazioni. Ulteriori limiti sono legati all'impossibilità di stimare l'effettiva assunzione del farmaco dispensato ma anche il potenziale effetto distorsivo legato all'acquisto privato da parte dei pazienti.

## Farmaci antidepressivi

La popolazione in studio comprende 123.618 soggetti nuovi utilizzatori di antidepressivi con una età mediana di 69 anni e una maggiore prevalenza di donne rispetto agli uomini (67,4% vs 32,6%).

La percentuale di soggetti con alta e bassa aderenza al trattamento con antidepressivi è

rispettivamente del 16,7% e del 40,1%.

L'aderenza più elevata si rileva nei soggetti di età compresa tra i 45 e i 54 anni (19,4%) e decresce all'aumentare dell'età. I soggetti con alta aderenza uomini sono più rispetto alle donne (18,3% vs 15,9% rispettivamente) (Tabella 5-1).

Per quel che concerne la persistenza al trattamento emerge che, a 96 giorni dall'inizio della terapia, la probabilità di interrompere il trattamento è del 50%, con una lieve differenza tra gli uomini (100 giorni) e le donne (94 giorni) (Figura 5-1).

Analizzando il dato per fasce di età si passa da un massimo di 112 giorni per i soggetti con un'età compresa tra i 45 e i 54 anni a un minimo di 73 giorni per i soggetti di 85 anni e oltre.

## Statine

La popolazione analizzata è pari 191.276 soggetti nuovi utilizzatori di statine con una età mediana di 65 anni e una maggiore prevalenza di donne rispetto agli uomini (52,7% vs 47,3%).

La percentuale di soggetti con alta e bassa aderenza al trattamento con statine è rispettivamente del 20,6% e 41,6%.

L'aderenza più elevata si rileva nei soggetti over 85 (22,5%) mentre i pazienti tra i 65 e gli 84 anni sono quelli che risultano meno aderenti (20,7% quelli con alta aderenza). I soggetti con alta aderenza uomini sono più rispetto ai soggetti ad alta aderenza donne (26,2% vs 15,6%) (Tabella 5-2).

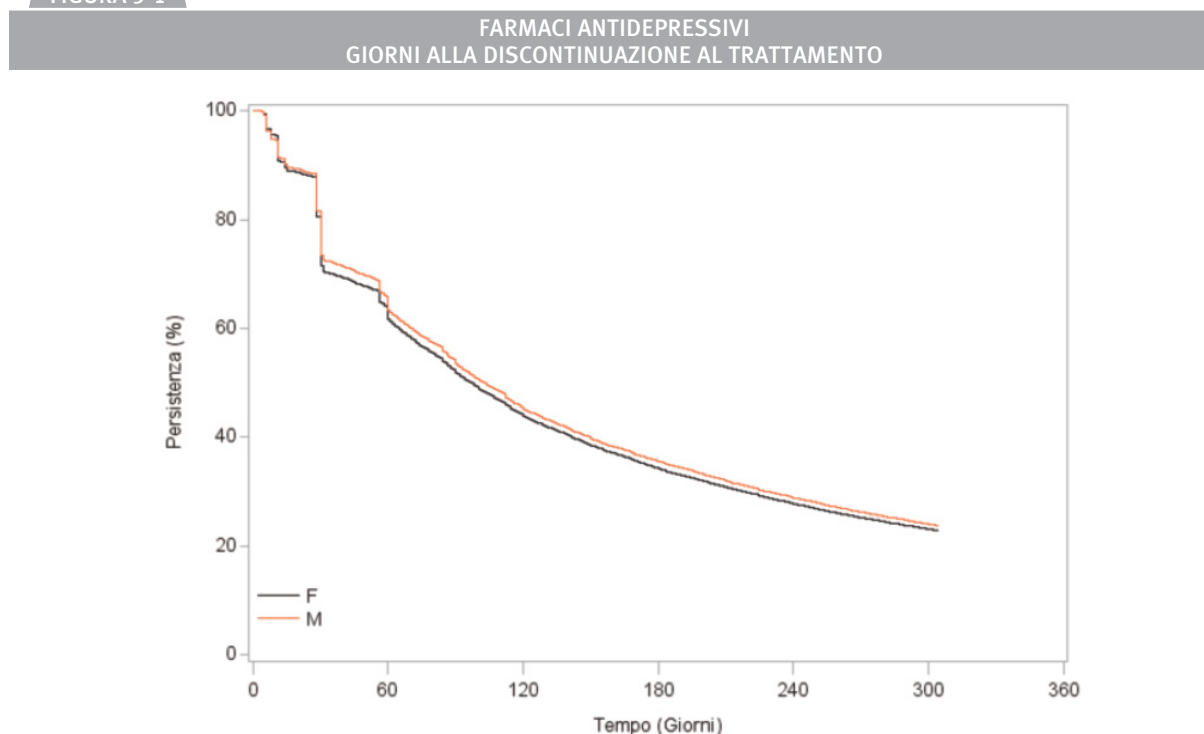
Per quel che concerne la persistenza emerge come, a 150 giorni dall'inizio della terapia, la probabilità di interrompere il trattamento è del 50%, con una marcata differenza tra uomini (180 giorni) e donne (130 giorni) (Figura 5-2). Il tempo mediano all'interruzione del trattamento raggiunge un picco massimo nella fascia di età 55-64 anni, sia per gli uomini (190 giorni) che per le donne (138 giorni).

TABELLA 5-1

FARMACI ANTIDEPRESSIVI ADERENZA AL TRATTAMENTO NELLA POPOLAZIONE DI ETÀ ≥45 ANNI		
Età	Bassa Aderenza (%)	Alta Aderenza (%)
45-54 anni	35,0	19,4
55-64 anni	35,7	18,8
65-74 anni	37,5	17,6
75-84 anni	42,6	14,7
≥85 anni	54,7	11,2
Donne	40,7	15,9
Uomini	38,8	18,3
<b>Totale</b>	<b>40,1</b>	<b>16,7</b>

Fonte: [1]

FIGURA 5-1



Fonte: [1]

### Farmaci antiosteoporotici

La popolazione analizzata è pari 18.111 soggetti nuovi utilizzatori di antiosteoporotici con una età mediana di 62 anni e una netta prevalenza di donne rispetto agli uomini (88,9% vs 11,1%).

La percentuale di soggetti con alta e bassa aderenza al trattamento con antiosteoporotici è rispettivamente del 29,8% e 14,1%.

L'aderenza più elevata si rileva nei soggetti

over 85 (33,5%) mentre quelli tra i 45 e i 54 anni sono quelli che risultano meno aderenti (28,8% quelli con alta aderenza). I soggetti con alta aderenza uomini sono più rispetto ai soggetti ad alta aderenza donne (38,8% vs 28,7%) (Tabella 5-3).

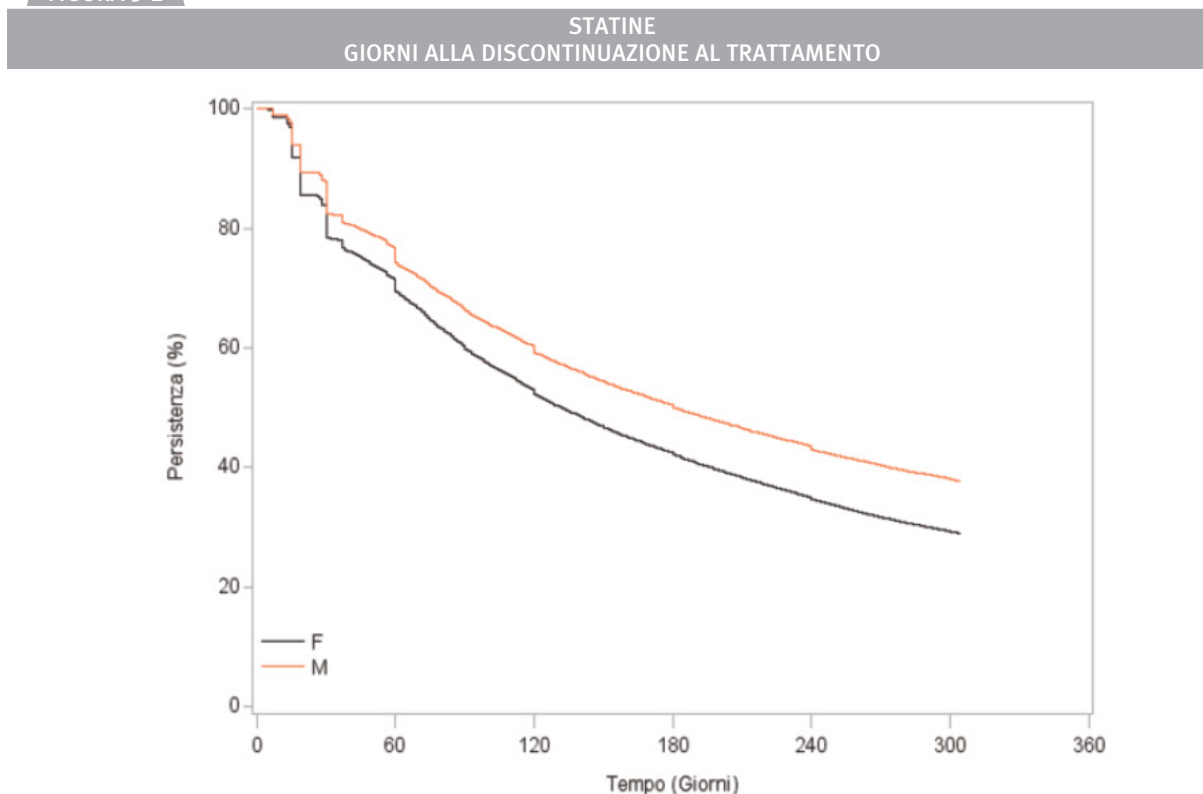
Per quel che concerne la persistenza al trattamento, si osserva che a 182 giorni dall'inizio della terapia, la probabilità di interrompere il trattamento è del 50% (184 giorni per le donne e 175 giorni per gli uomini) (Figura

TABELLA 5-2

STATINE ADERENZA AL TRATTAMENTO NELLA POPOLAZIONE DI ETÀ ≥45 ANNI		
Età	Bassa Aderenza (%)	Alta Aderenza (%)
45-54 anni	40,4	21,7
55-64 anni	41,0	20,8
65-74 anni	42,1	19,7
75-84 anni	42,3	20,7
≥85 anni	41,1	22,5
Donne	46,2	15,6
Uomini	36,4	26,2
<b>Totale</b>	<b>41,6</b>	<b>20,6</b>

Fonte: [1]

FIGURA 5-2



Fonte: [1]

5-3). I soggetti over 85 anni interrompono il trattamento più precocemente (149 giorni) rispetto ai soggetti più giovani.

#### Farmaci antipertensivi

La popolazione analizzata è pari 270.497 soggetti nuovi utilizzatori di antipertensivi con

una età mediana di 63 anni e una prevalenza di donne maggiore rispetto agli uomini (52,9 % vs 47,1%).

La percentuale di soggetti con alta e bassa aderenza al trattamento con antipertensivi è rispettivamente del 23,8% e 32,9%.

L'aderenza più elevata si rileva nei soggetti tra i 65 e i 74 anni (25,0%) mentre quelli over 85 sono quelli che risultano meno aderenti

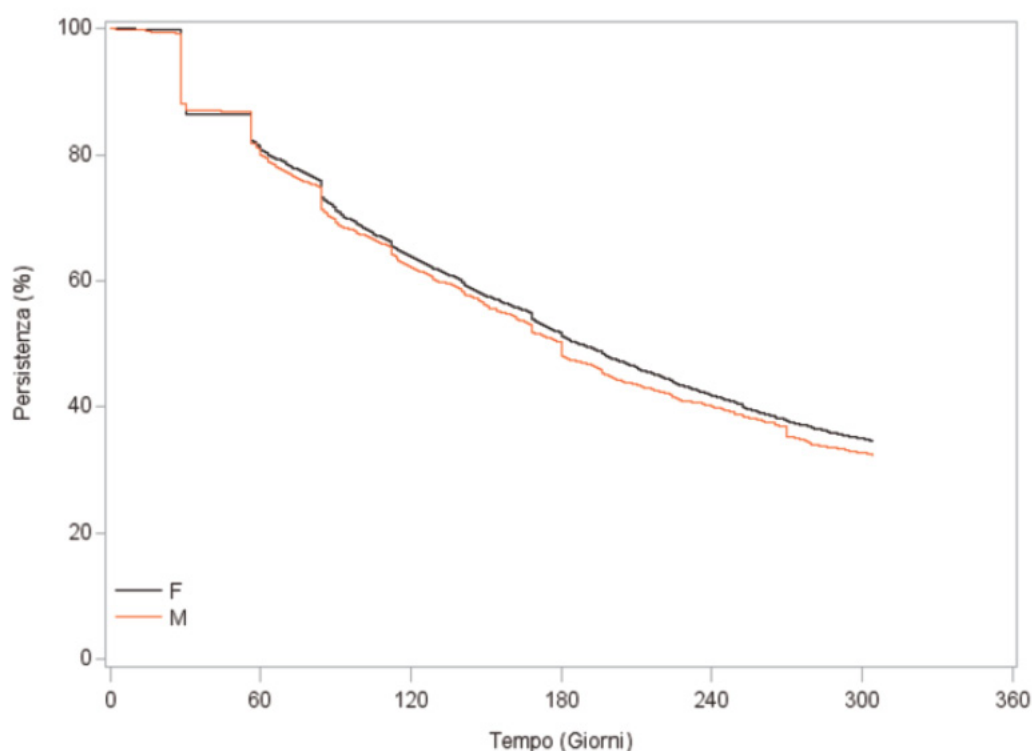


TABELLA 5-3

FARMACI ANTIOSTEOPOROTICI ADERENZA AL TRATTAMENTO NELLA POPOLAZIONE DI ETÀ ≥45 ANNI		
Età	Bassa Aderenza (%)	Alta Aderenza (%)
45-54 anni	12,7	28,8
55-64 anni	13,5	27,6
65-74 anni	13,7	29,3
75-84 anni	15,0	31,4
≥85 anni	15,7	33,5
Donne	14,3	28,7
Uomini	13,0	38,8
<b>Totale</b>	<b>14,1</b>	<b>29,8</b>

Fonte: [1]

FIGURA 5-3

FARMACI ANTIOSTEOPOROTICI  
GIORNI ALLA DISCONTINUAZIONE AL TRATTAMENTO

Fonte: [1]

(18,6% quelli ad alta aderenza). I soggetti con alta aderenza uomini sono più rispetto ai soggetti ad alta aderenza donne (26,4% vs 21,4%) (Tabella 5-4).

Già a 189 giorni dall'inizio della terapia la probabilità di interrompere il trattamento è del 50%: 224 giorni per gli uomini e 162 per le donne

(Figura 5-4). Il tempo mediano all'interruzione del trattamento decresce all'aumentare dell'età.

#### Farmaci per ipertrofia prostatica

La popolazione analizzata è pari 93.607

TABELLA 5-4

FARMACI ANTIPERTENSIVI ADERENZA AL TRATTAMENTO NELLA POPOLAZIONE DI ETÀ ≥45 ANNI		
Età	Bassa Aderenza (%)	Alta Aderenza (%)
45-54 anni	30,6	23,8
55-64 anni	30,8	24,3
65-74 anni	32,5	25,0
75-84 anni	36,8	22,6
≥85 anni	43,7	18,6
Donne	36,0	21,4
Uomini	29,3	26,4
<b>Totale</b>	<b>32,9</b>	<b>23,8</b>

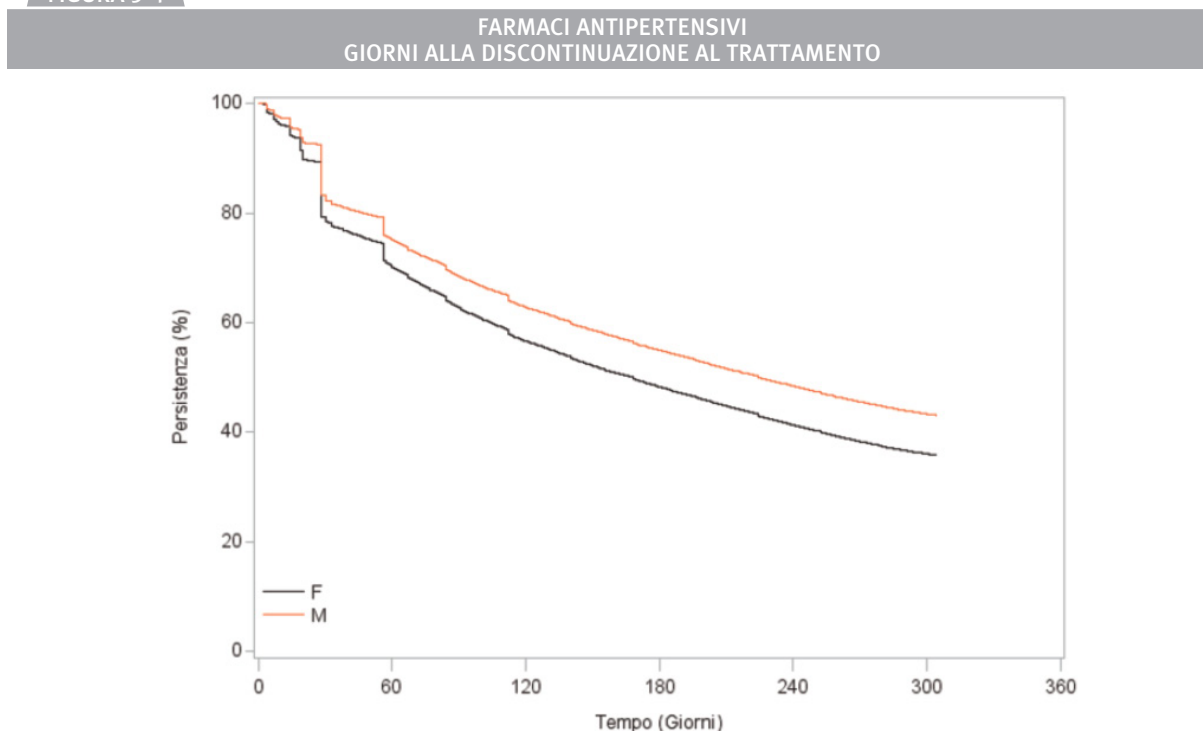
Fonte: [1]

TABELLA 5-5

FARMACI PER IPERTROFIA PROSTATICA ADERENZA AL TRATTAMENTO NELLA POPOLAZIONE DI ETÀ ≥45 ANNI		
Età	Bassa Aderenza (%)	Alta Aderenza (%)
45-54 anni	28,8	21,9
55-64 anni	24,4	23,2
65-74 anni	23,4	22,7
75-84 anni	24,9	21,7
≥85 anni	26,6	21,2
<b>Totale</b>	<b>24,6</b>	<b>22,4</b>

Fonte: [1]

FIGURA 5-4



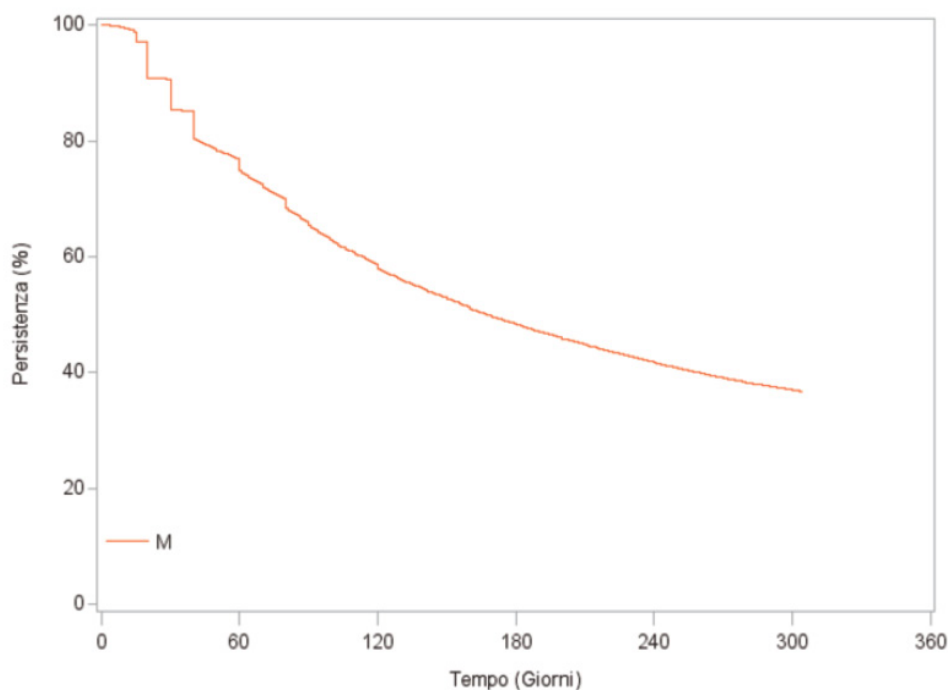
Fonte: [1]

TABELLA 5-6

FARMACI INIBENTI LA FORMAZIONE DI ACIDO URICO ADERENZA AL TRATTAMENTO NELLA POPOLAZIONE DI ETÀ ≥45 ANNI		
Età	Bassa Aderenza (%)	Alta Aderenza (%)
45-54 anni	55,7	6,6
55-64 anni	57,2	6,5
65-74 anni	58,1	6,2
75-84 anni	57,8	6,3
≥85 anni	56,6	6,3
Donne	57,2	6,7
Uomini	57,7	6,1
<b>Totale</b>	<b>57,5</b>	<b>6,3</b>

Fonte: [1]

FIGURA 5-5

FARMACI PER IPERTROFIA PROSTATICA  
GIORNI ALLA DISCONTINUAZIONE AL TRATTAMENTO

Fonte: [1]

soggetti nuovi utilizzatori di farmaci per ipertrofia prostatica con una età mediana di 69 anni.

La percentuale di uomini con alta e bassa aderenza al trattamento con ipertrofia prostatica è rispettivamente del 22,4% e 24,6%.

L'aderenza più elevata si rileva nei soggetti tra i 55 e i 64 anni (23,2%) mentre quelli *over* 85 sono quelli che risultano meno aderenti (21,2% quelli ad alta aderenza) (Tabella 5-5).

A 165 giorni dall'inizio della terapia la

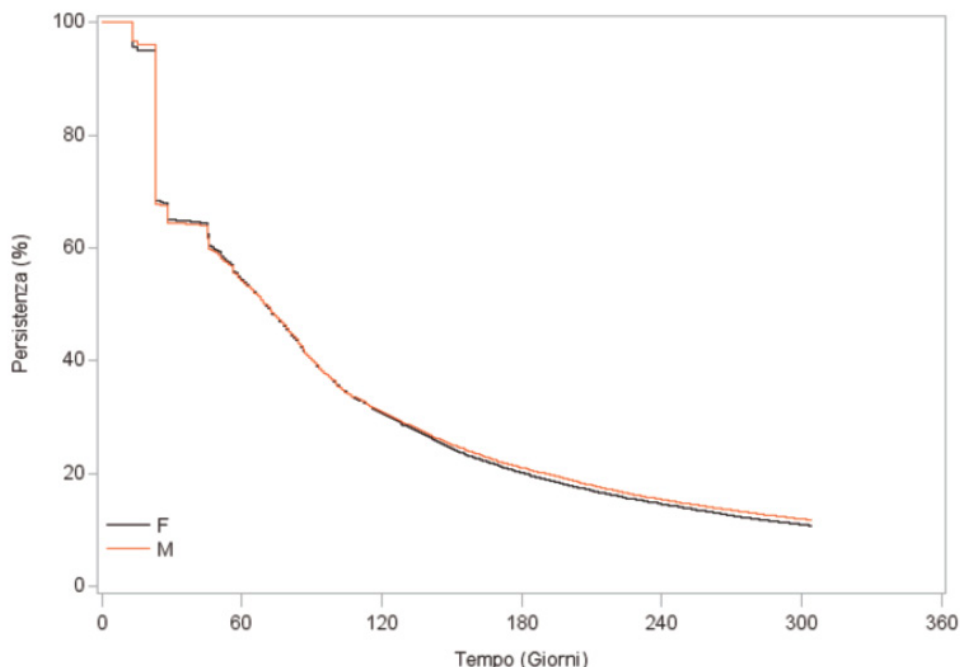
probabilità di interrompere il trattamento è del 50%; i soggetti più giovani interrompono il trattamento più precocemente rispetto a quelli delle altre fasce di età (Figura 5-5).

#### Farmaci inibenti la formazione di acido urico

La popolazione analizzata è pari 86.873 soggetti nuovi utilizzatori di farmaci inibenti la

FIGURA 5-6

FARMACI INIBENTI LA FORMAZIONE DI ACIDO URICO  
GIORNI ALLA DISCONTINUAZIONE AL TRATTAMENTO



Fonte: [1]

formazione di acido urico con una età mediana di 75 anni e una maggiore prevalenza di uomini rispetto alle donne (56,1% vs 43,9%).

La percentuale di soggetti con alta e bassa aderenza al trattamento è rispettivamente del 6,3% e 57,5% (Tabella 5-6).

A 61 giorni dall'inizio della terapia la probabilità di interrompere il trattamento è del 50% (59 giorni per gli uomini e 62 giorni per le donne).

Per quanto datati, può essere utile riportare anche lo studio Osmed del 2013, tenendo conto che le diverse modalità di elaborazione non rendono possibili confronti diretti con i dati 2018.

Il rapporto Osmed 2013 nella sezione "Appropriatezza d'uso dei farmaci: profili prescrittivi e di utilizzazione", oltre ai dati epidemiologici relativi alle principali malattie croniche in Italia (ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia, diabete mellito, bronco pneumopatia cronica ostruttiva, osteoporosi, depressione, ulcera peptica ed esofagiti e stati di anemizzazione), aveva descritto gli indicatori relativi alla prescrizione di medicina generale e specialistica dei medici diabetologi.

Il Rapporto aveva anche introdotto il monitoraggio dei profili di utilizzazione dei

medicinali, sia in funzione delle caratteristiche geografiche e cliniche del paziente, sia dell'aderenza al trattamento.

I principali criteri di analisi utilizzati erano:

- la prevalenza di malattia, ossia il numero di pazienti che, in un dato periodo di tempo, ricevono la diagnosi di una determinata malattia (oppure una serie di criteri diagnostici che identificano la presenza di più patologie concomitanti), rispetto al totale della popolazione potenzialmente assistibile dai MMG
- il numero di pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione di una specifica classe terapeutica (es.: antiaggreganti piastrinici), sul totale dei pazienti identificati sulla base di determinate diagnosi di malattia
- le prescrizioni ripetute (ovvero l'aderenza al trattamento), ossia il numero di soggetti con almeno l'80% dei giorni coperti del potenziale periodo di trattamento, sul totale dei pazienti con almeno una prescrizione di farmaco appartenente ad una specifica categoria terapeutica.

L'analisi del Rapporto 2013 si basava sui dati di *Health Search/CSD longitudinal Patient Database* (curato centralmente dell'unità di ricerca della Società Italiana di Medicina Generale - S.I.M.G.): tale database viene alimentato direttamente e su base nazionale dagli archivi informatizzati dei MMG aderenti.

La popolazione di riferimento risultava sovrapponibile, per caratteristiche strutturali e patologiche, alla popolazione italiana. Tale caratteristica rendeva robusta l'analisi, sia di tipo epidemiologico che relativamente alle prescrizioni di trattamenti per patologie croniche generalmente in carico alla medicina generale.

Per quanto riguarda l'aderenza al trattamento nella sua accezione ampia sopra definita, cioè di corretta assunzione nei tempi e nei modi prescritti e di persistenza nel tempo, le stime sopra riportate possono considerarsi una proxy robusta, ma senza dubbio è probabile che la reale aderenza sia inferiore a quella stimata.

Si riportano di seguito i dati esposti nel Rapporto Osmed 2013, relativamente alla prevenzione del rischio cardiovascolare.

In particolare, in questo ambito sono stati analizzati gli indicatori sopra descritti per ipertensione arteriosa, dislipidemia e malattie ischemiche cardiovascolari. I dati si riferiscono alla popolazione in carico alla medicina generale.

### Ipertensione arteriosa

L'ipertensione viene considerato come un fondamentale fattore di rischio modificabile per le malattie coronariche, l'ictus cerebrale, lo scompenso cardiaco e l'insufficienza renale. Le linee guida internazionali indicano terapia farmacologica specifica nei soggetti con pressione arteriosa superiore a 140/90 mmHg.

L'ipertensione evidenzia una prevalenza nella popolazione del 27,6%: di questi, il 63,7% è affetto da ipertensione essenziale, il 12,6% evidenzia presenza di diabete mellito, il 10,5% malattie cardio vascolari ed il 10,3% presenta più di una comorbidità.

L'aderenza risulta minore nell'ipertensione essenziale, dove il 43,1% dei soggetti in carico evidenzia una copertura, in termini di prescrizioni ripetute, inferiore all'80%.

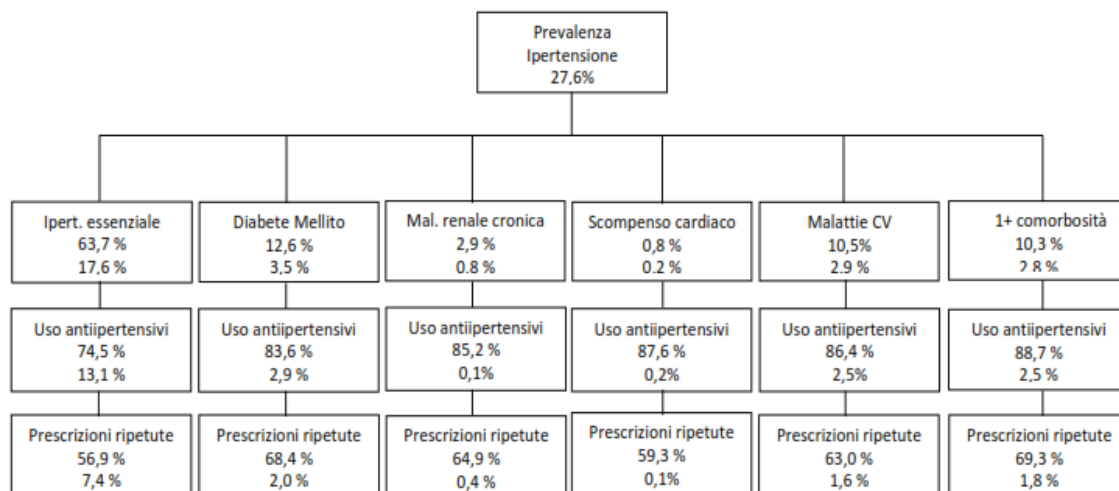
In presenza di comorbidità tale percentuale si riduce, pur rimanendo peraltro sempre al di sopra del 30%. Elevata risulta la quota di non aderenti in presenza di scompenso cardiaco e pari al 40,7% (Figura 5-7).

La prevalenza di pazienti con prescrizioni ripetute risulta, per tutte le condizioni, inferiore nel Sud Italia, tra le donne e nei soggetti più giovani (nella ipertensione essenziale i soggetti non aderenti risultano pari al 53,6%).

Per quanto riguarda le classi terapeutiche risulta bassissima l'aderenza nei diuretici, dove

FIGURA 5-7

#### IPERTENSIONE EPIDEMIOLOGIA E PREVALENZA DI PAZIENTI IN TRATTAMENTO



La % in alto è calcolata utilizzando come denominatore in sottogruppo di pazienti selezionato nel precedente box; la % in basso, invece, impiega come denominatore la popolazione assistibile; \*ipertensione e 2 o più comorbidità tra le precedenti; CV: cardiovascolare

Fonte: [1]

nell'ipertensione essenziale è pari al 18%, mantenendosi comunque sempre al di sotto del 30% in tutte le altre condizioni considerate.

Più alta risulta l'aderenza nelle terapie combinate, probabilmente a causa di condizioni clinicamente più gravi e/o complesse (Tabella 5-1).

### Dislipidemia

La dislipidemia, come l'ipertensione arteriosa, viene considerata un fattore di rischio modificabile per le malattie coronariche, l'ictus cerebrale, lo scompenso cardiaco e l'insufficienza renale. La terapia con statine viene riconosciuta efficace nel controllo.

La prevalenza di soggetti affetti da dislipidemia risulta del 7,2%, di questi oltre il 90% risulta affetto da ipercolesterolemia.

La percentuale di pazienti con prescrizioni ripetute è bassa: 25,5% nell'ipercolesterolemia, 27,2% nella dislipidemia familiare e pari al solo 13,5% nelle altre dislipidemie.

Più alta, ma sempre al di sotto del 40%, risulta l'aderenza a questa categoria di farmaci

nella malattia renale cronica, nelle malattie cardiovascolari e/o diabete (Figura 5-8).

Per questo tipo di farmaci si evidenzia una minore aderenza nel Centro Italia e tra le donne; per la simvastatine e lovastatina in tutte le tipologie di dislipidemia considerate.

Per nessuna delle caratteristiche della popolazione considerate (area geografica, sesso, età) si raggiunge una aderenza almeno del 40%, ad eccezione dei soggetti affetti da malattia renale cronica tra i soggetti di età compresa tra i 66 ed i 75 anni (41,6%) (Tabella 5-2).

### Malattie ischemiche cardiovascolari

La terapia anticoagulante orale (TAO) e gli antiaggreganti piastrinici (AP) sono impiegati nella prevenzione e nel trattamento degli eventi trombo-embolici con un profilo rischio-beneficio positivo. Diversi studi, dimostrano come gli AP ed in particolare l'acido acetilsalicilico (ASA) a basso dosaggio riducano il rischio di eventi cardiovascolari maggiori in prevenzione secondaria.

Rispetto a questa condizione patologica,

TABELLA 5-1

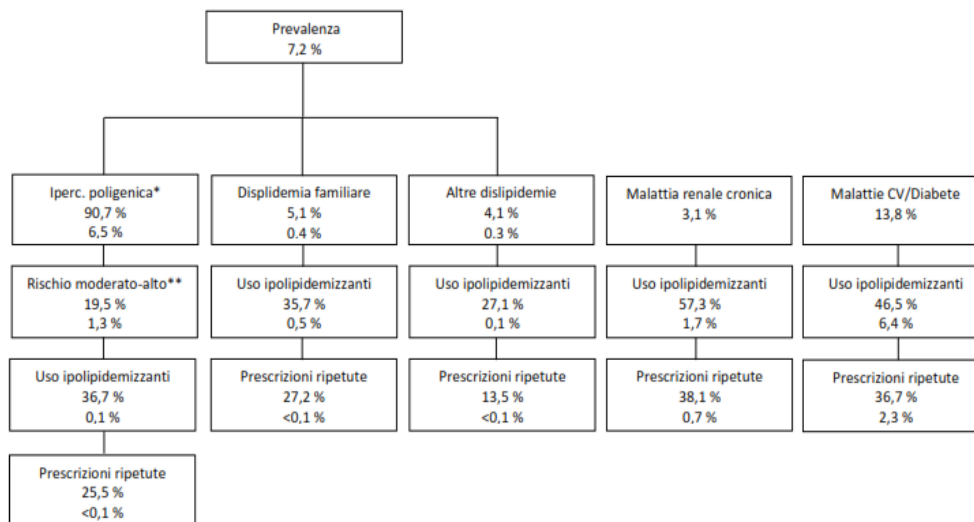
IPERTENSIONE - PREVALENZA DI PAZIENTI CON PRESCRIZIONI RIPETUTE PER AREA GEOGRAFICA, GENERE, ETÀ E CLASSE TERAPEUTICA						
	Ipertensione essenziale	Diabete Mellito	Malattia renale cronica	Scompenso Cardiaco	Malattie CV	1+ comorbidità
<b>ANALISI GEOGRAFICA</b>						
Nord	58,2	70,1	63,5	61,2	65,1	70,5
Centro	59,3	68,6	65,0	60,8	62,5	69,4
Sud e Isole	56,6	66,7	61,1	55,0	65,6	68,2
<b>ANALISI PER GENERE</b>						
Maschi	61,2	71,0	64,7	63,1	66,6	70,1
Femmine	55,4	66,1	61,2	57	63,5	68,4
<b>ANALISI PER ETÀ</b>						
≤45	46,4	55,2	57,3	53,3	65,0	67,6
46-65	56,8	68,8	64,3	67,8	68,3	71,7
66-75	62,2	70,8	66,2	61,2	70,0	74,4
≥75	57,1	65,9	60,3	57,5	61,1	65,9
<b>ANALISI PER CLASSE TERAPEUTICA</b>						
ACE-inibitori* (Co9A%, Co9B%)	58,7	66,4	63,1	47,9	60,0	63,9
Sartani* (Co9C%, Co9D%)	57,5	65,3	58,8	60,3	59,4	60,3
Diuretici (Co3%)	18,0	22,4	23,3	25,0	16,0	25,9
Beta-bloccanti* (Co7%)	27,2	32,1	27,0	8,2	17,0	17,4
Calcio antagonisti (Co8%)	56,0	59,0	51,4	40,9	52,9	47,8
Altri antiipertensivi** (co2%)	22,1	25,9	10,9	33,3	23,1	28,5
Combinazioni	68,8	76,5	73,4	65,6	71,2	75,8

\*include le associazioni fisse; \*\*non in combinazione

Fonte: [1]



FIGURA 5-8

 DISLIPIDEMIE  
 EPIDEMIOLOGIA E PREVALENZA DI PAZIENTI IN TRATTAMENTO


Fonte: [1]

TABELLA 5-2

 DISLIPIDEMIE - PREVALENZA DI PAZIENTI CON PRESCRIZIONI RIPETUTE:  
 PER AREA GEOGRAFICA, GENERE, ETÀ E CLASSE TERAPEUTICA

	Ipercolesterolemia poligenica (Rischio medio-moderato-alto)	Dislipidemia familiare	Altre dislipidemie	Malattia renale cronica	Malattie CV/Diabete
<b>ANALISI GEOGRAFICA</b>					
Nord	27,4	28,0	24,8	38,3	36,4
Centro	25,4	25,6	33,3	39,1	35,7
Sud e Isole	27,5	27,3	20,7	37,4	37,5
<b>ANALISI PER GENERE</b>					
Maschi	27,9	30,3	26,0	41,6	40,0
Femmine	19,4	19,5	22,2	34,7	32,4
<b>ANALISI PER ETÀ</b>					
≤45	25,0*	22,8	16,0	29,2	33,4
46-65	26,9	27,0	27,5	39,8	38,5
66-75	28,3	28,1	23,4	41,6	38,6
≥75	-	33,6	24,5	34,4	33,5
<b>ANALISI PER CLASSE TERAPEUTICA</b>					
Simvastatina (C10AA01)	11,2	9,6	10,9	18,3	16,1
Lovastatina (C10AA02)	6,7	7,04	-	11,1	12,7
Pravastatina (C10AA03)	26,5	39,3	15,2	32,5	34,2
Fluvastatina (C10AA04)	73,2	75,0	80,0	63,5	71,5
Altrovastatina (C10AA05)	38,8	34,3	37,1	43,9	48,1
Rosuvastatina (C10AA07)	45,3	52,6	52,5	52,9	52,9
Simvastatina/ezetimibe (C10BA02)	54,1	53,1	50,0	55,8	59,8
Omega 3 (C10AX06)	12,2	14,2	19,8	22,0	10,7
Fibrati (C10AB%)	-	-	-	-	-
Combinazioni (Statine e Omega3/Fibrati)**	46,3	48,7	41,5	53,2	53,7

Altre dislipidemie: disbetalipoproteinemie, iperchilomicronemie, ipertrigliceridemie, iperlipemie da farmaci; \*si applica ai pazienti di età superiore ai 45 anni; \*\*uso di statine e Omega3/Fibrati;

Fonte: [1]

TABELLA 5-3

MALATTIE ISCHEMICHE CARDIOVASCOLARI - PREVALENZA DI PAZIENTI CON PRESCRIZIONI RIPETUTE:  
PER AREA GEOGRAFICA, GENERE, ETÀ E CLASSE TERAPEUTICA

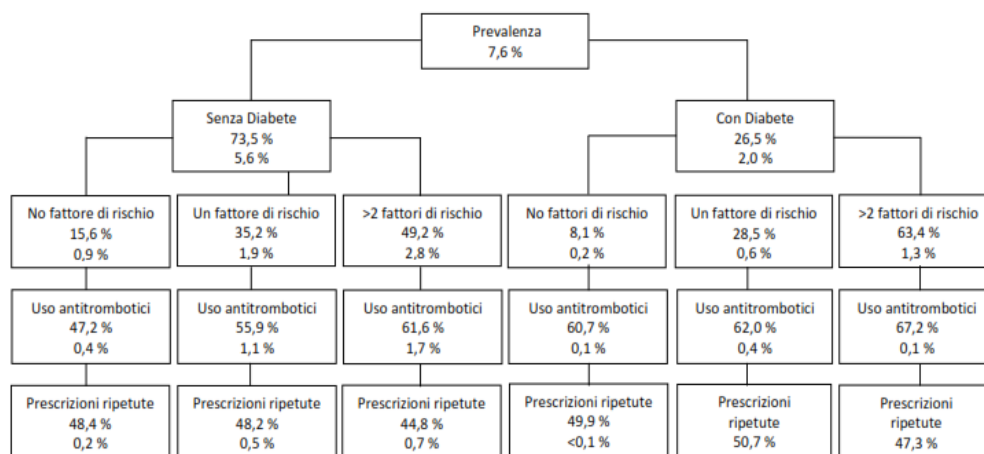
	Ipercolesterolemia poligenica (Rischio medio-moderato-alto)	Dislipidemia familiare	Altre dislipidemie	Malattia renale cronica	Malattie CV/ Diabete
<b>ANALISI GEOGRAFICA</b>					
Nord	27,4	28,0	24,8	38,3	36,4
Centro	25,4	25,6	33,3	39,1	35,7
Sud e Isole	27,5	27,3	20,7	37,4	37,5
<b>ANALISI PER GENERE</b>					
Maschi	27,9	30,3	26,0	41,6	40,0
Femmine	19,4	19,5	22,2	34,7	32,4
<b>ANALISI PER ETÀ</b>					
≤45	25,0*	22,8	16,0	29,2	33,4
46-65	26,9	27,0	27,5	39,8	38,5
66-75	28,3	28,1	23,4	41,6	38,6
≥75	-	33,6	24,5	34,4	33,5
<b>ANALISI PER CLASSE TERAPEUTICA</b>					
Simvastatina (C10AA01)	11,2	9,6	10,9	18,3	16,1
Lovastatina (C10AA02)	6,7	7,04	-	11,1	12,7
Pravastatina (C10AA03)	26,5	39,3	15,2	32,5	34,2
Fluvastatina (C10AA04)	73,2	75,0	80,0	63,5	71,5
Altorvastatina (C10AA05)	38,8	34,3	37,1	43,9	48,1
Rosuvastatina (C10AA07)	45,3	52,6	52,5	52,9	52,9
Simvastatina/ezetimibe (C10BA02)	54,1	53,1	50,0	55,8	59,8
Omega 3 (C10AX06)	12,2	14,2	19,8	22,0	10,7
Fibrati (C10AB%)	-	-	-	-	-
Combinazioni (Statine e Omega3/Fibrati)**	46,3	48,7	41,5	53,2	53,7

Altre dislipidemie: disbetalipoproteinemie, iperchilomicronemie, ipertrigliceridemie, iperlipemie da farmaci; \*si applica ai pazienti di età superiore ai 45 anni; \*\*uso di statine e Omega3/Fibrati;

Fonte: [1]

FIGURA 5-9

MALATTIE ISCHEMICHE CARDIOVASCOLARI:  
EPIDEMIOLOGIA E PREVALENZA DI PAZIENTI IN TRATTAMENTO



La % in alto è calcolata utilizzando come denominatore in sottogruppo di pazienti selezionato nel precedente box; la % in basso, invece, impiega come denominatore la popolazione assistibile; fattori di rischio: obesità, fumo, iperlipoproteinemia, ipertensione, familiarità per patologie cardiovascolari, fibrillazione atriale

Fonte: [1]

l'introduzione dei nuovi anticoagulanti orali (NAO), soprattutto per quanto riguarda la fibrillazione atriale, ha probabilmente modificato sia la prescrizione che, probabilmente, l'aderenza al trattamento: infatti, il trattamento con i NAO risulta significativamente più agevole non necessitando del monitoraggio della coagulazione.

Ricordando che il Rapporto Osmed 2013 è stato pubblicato a ridosso dell'introduzione dei NAO e che, quindi, l'analisi non ne può tenere conto, la prevalenza di questa condizione patologica risulta del 7,6%: di tali soggetti il 26,5% risulta affetto da diabete.

La prescrizione del trattamento specifico aumenta significativamente all'aumentare dei fattori di rischio per le malattie cardio vascolari.

La prescrizione di antitrombotici risulta

prevalente (>60%) nei pazienti senza diabete con due o più fattori di rischio.

L'aderenza risulta scarsa in quanto, indipendentemente dal numero di fattori di rischio e della compresenza di diabete, si mantiene al di sotto del 50%, ad eccezione dei soggetti diabetici con un fattore di rischio, dove arriva al 50,7% (Figura 5-9).

Anche per questa condizione patologica e di rischio, l'aderenza risulta inferiore nel Sud Italia, nelle donne e nei soggetti più giovani in presenza di un fattore di rischio.

Da notare come all'aumentare dei fattori di rischio cada l'aderenza per tutte le condizioni analizzate. Maggiori risultano le prescrizioni ripetute nei soggetti con diabete e sopra il 50% nei soggetti trattati con ASA (Tabella 5-3).

---

## Bibliografia

- [1] AIFA, OSMED, VV.AA.



## La survey sui MMG

Come anticipato è stata predisposta una *survey* a livello nazionale rivolta ai MMG (si rimanda all'Allegato 4 per la struttura completa dell'indagine) in cui principale obiettivo è stato quello di analizzare le criticità connesse alla aderenza alle terapie farmaceutiche.

L'attenzione si è focalizzata sull'ambito cardiovascolare, sebbene per completezza si siano indagate alcune questioni anche in modo più generale.

La *survey* ha inoltre indagato sull'impatto delle politiche proattive implementate a livello regionale, cercando di coglierne opportunità e criticità, con il fine ultimo di individuare e divulgare eventuali best practice, contribuendo così al miglioramento delle *performance* in termini di aderenza.

La *survey* è stata somministrata dal Centro Studi della FIMMG, con metodo CAPI, agli iscritti alla Federazione.

### CAMPIONE

Alla *survey* hanno risposto 823 MMG: il 68,9% dei rispondenti appartiene al genere maschile ed il rimanente 31,1% a quello femminile.

Il 6,8% dei rispondenti ha meno di 40 anni, il 4,0% tra i 40 e i 50 anni, il 31,7% tra i 50 e i 60 anni ed il restante 57,5% più di 60 anni.

Il 26,6% dei rispondenti opera nel Nord-Ovest, il 20,9% nel Nord-Est, il 19,8% nel Centro e il 32,7% nel Sud.

Il 29,8% dei MMG opera in rete, il 5,7% in "altre forme" (super rete, super gruppo, associazione complessa etc.), mentre in uno studio singolo sono il 15,4%. e in associazione semplice il 5,8%; il 38,8% lavora in medicina di gruppo e il 4,5% nella Continuità Assistenziale e/o come sostituto di Assistenza Primaria.

Il 40,5% dei MMG rispondenti si avvale di un collaboratore di studio, il 22,0% si avvale di personale di studio ed anche di infermiere, il 3,9% solo di infermiere mentre il 33,0% non si avvale di alcun personale.

### RISULTATI

Di seguito si riportano i principali risultati della *survey*: si rimanda all'Allegato 5 per la descrizione del campione e, data la mole imponente di domande e possibili stratificazioni, all'Allegato 6 per le analisi descrittive.

Gli obiettivi di aderenza regionale/ASL sono fortemente disomogenei sul territorio (si passa dal 43,8% al Nord-Est al 33,1% al Sud e isole; media pari al 45,4%) e la loro utilità è percepita soltanto dal 55,3% dei medici a prescindere dalla loro età, localizzazione geografica e sesso.

Tale percentuale scende però al 36,0% tra i medici che appartengono alle Regioni o ASL dove tali obiettivi sono di fatto implementati.

La presenza di disturbi cognitivi/psichiatrici, la complessità della terapia, una scarsa consapevolezza della malattia, la comorbidità, il livello culturale, sono ritenuti dai medici gli elementi che, nell'ordine, possono maggiormente condizionare l'aderenza.

Il timore di effetti collaterali o la loro effettiva (o presunta) insorgenza sembrano, invece, essere i motivi che più frequentemente vengono riferiti dai pazienti per motivare una mancata aderenza alla terapia (Figura 6-1).

La sostanziale totalità dei MMG del campione (96,7%) riferisce di evidenziare al paziente «spesso/quasi sempre» l'importanza dell'aderenza alla terapia (Figura 6-2).

I MMG che hanno aderito alla *survey* ritengono che le malattie croniche respiratorie (asma e BPCO), che vengono trattate con dispositivo, siano le patologie per le quali la mancata aderenza è più frequentemente causa di insuccesso terapeutico. Segue l'ipertensione arteriosa.

Il *software* gestionale ambulatoriale viene considerato dai medici il miglior supporto (in una scala da 5 a 1, viene risposto 4-5 dal 71,8% del campione) al fine di monitorare l'aderenza alla terapia da parte dei pazienti; segue l'infermiere di studio (score 4-5 dal 46,0% dei MMG che ne hanno disponibilità) (Figura 6-3).

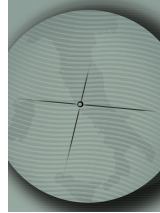
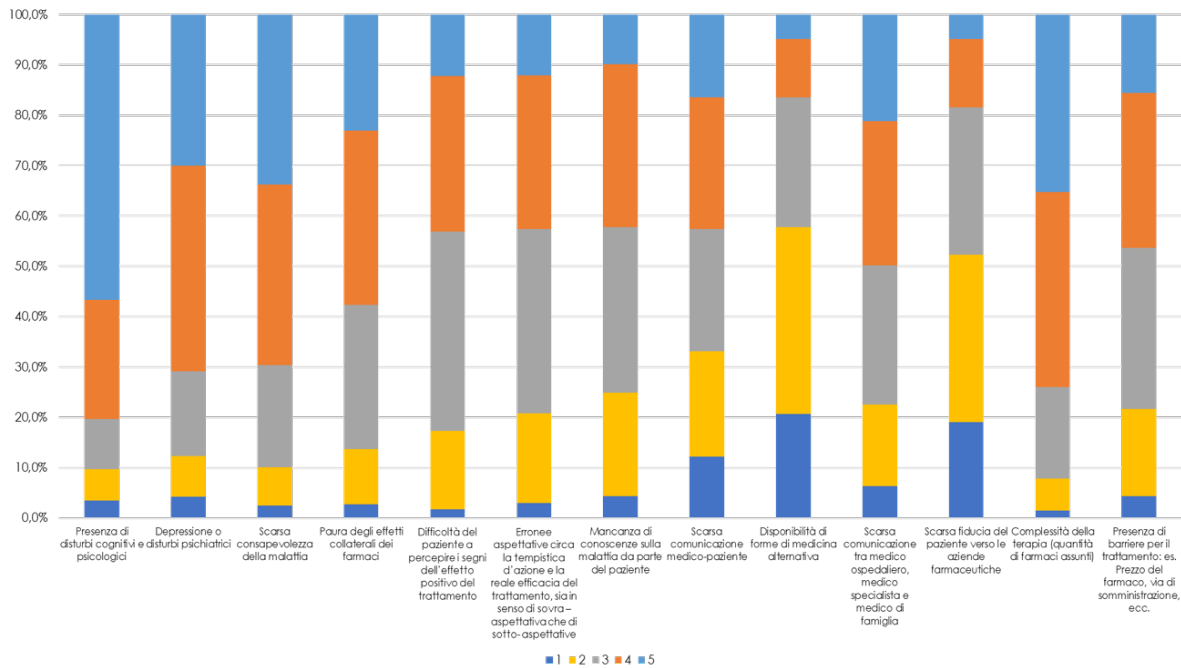


FIGURA 6-1

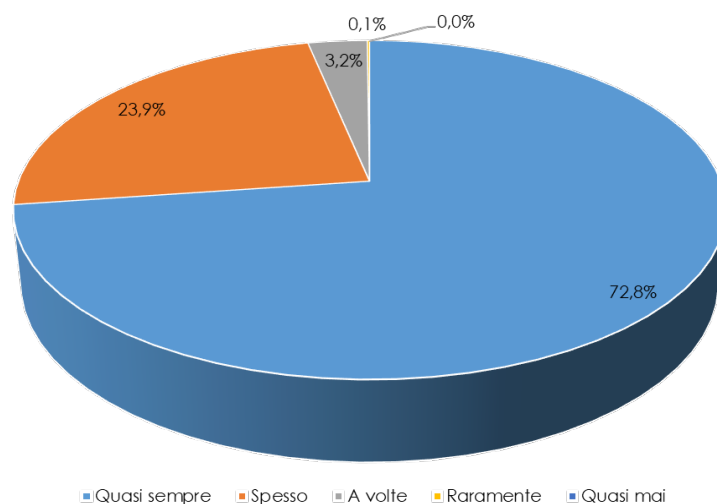
INCIDENZA DELLE CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI SULLA NON ADERENZA – ULTERIORI CARATTERISTICHE



Punteggio da 1 a 5 per ogni fattore: 1 indica la minima importanza e 5 indica la massima  
 Fonte: Centro Studi della FIMMG in collaborazione con C.R.E.A. Sanità

FIGURA 6-2

EVIDENZIAMENTO DELL'IMPORTANZA DELL'ADERENZA ALLA TERAPIA



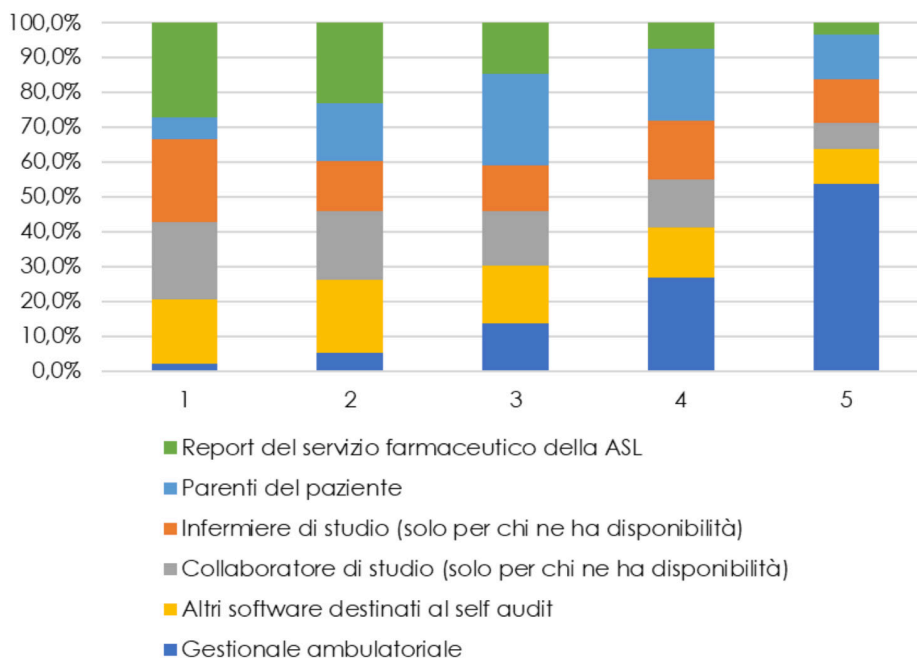
Fonte: Centro Studi della FIMMG in collaborazione con C.R.E.A. Sanità

Il campione ritiene che la figura professionale che, oltre al medico, può meglio intervenire ai fini del miglioramento dell'aderenza terapeutica sia proprio l'infermiere di studio (score 4-5 dal 69,0% dei medici che ne hanno disponibilità).

Il 79,7% dei rispondenti ritiene che una maggiore informazione/formazione dei diversi operatori possa contribuire ad un miglioramento dell'aderenza terapeutica; il 56,6% (in particolare gli *under 45*), inoltre che

FIGURA 6-3

SUPPORTO PER MONITORARE L'ADERENZA ALLA TERAPIA



Punteggio da 1 a 5: 1 minimo supporto, 5 massimo supporto

Fonte: Centro Studi della FIMMG in collaborazione con C.R.E.A. Sanità

sia opportuno utilizzare tecnologie evolute, anche la telemedicina, per monitorare/migliorare l'aderenza alla terapia (di nuovo con una maggiore sensibilità al tema dei più giovani) (Figura 6-4).

Infine, per quanto riguarda le azioni giudicate dal campione più utili per migliorare l'aderenza terapeutica, risulta "prima" la semplificazione del regime farmacologico che è stata citata sia direttamente che nell'utilizzo di associazioni fisse; segue l'educazione terapeutica, la redazione di uno schema ad hoc per la somministrazione dei farmaci (Figura 6-5).

## RIFLESSIONI FINALI

Volendo riassumere i principali risultati, occorre premettere come osservazione generale, che le risposte ottenute risultano sostanzialmente sovrapponibili per tutte le diverse possibili stratificazioni del campione; sesso, età, pratica clinica, etc.

Di particolare rilievo sembra essere l'osservazione che anche da un punto di vista geografico, cosa non comune nel contesto sanitario italiano, si osserva una sostanziale

sovrapponibilità delle percezioni a livello di ripartizioni.

Quanto precede fa propendere per ritenere che il tema dell'aderenza abbia radici ben delineate e condivise.

Non di meno, mentre una larga maggioranza degli intervistati ritiene utile la definizione di un *framework* regionale sull'aderenza che ne definisca le priorità, la percezione dell'utilità dell'approccio scende significativamente fra i medici operanti nelle Regioni che hanno effettivamente stabilito obiettivi espliciti.

Il combinato disposto delle due risposte sembra poter indicare il rischio di un parziale fallimento delle politiche regionali adottate in tema di aderenza.

Sul versante delle determinanti della non aderenza, la percezione dei medici è sostanzialmente omogenea, e significativamente diversa da quella riferita dagli stessi come percezione dei pazienti.

Per i medici, a parte ovviamente i disturbi cognitivi, è la complessità della terapia la principale determinante, seguita dal livello culturale dei pazienti.

Questi ultimi invece propendono per dare la "colpa" agli effetti avversi temuti o presunti.



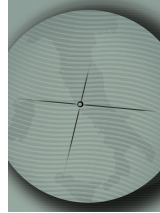
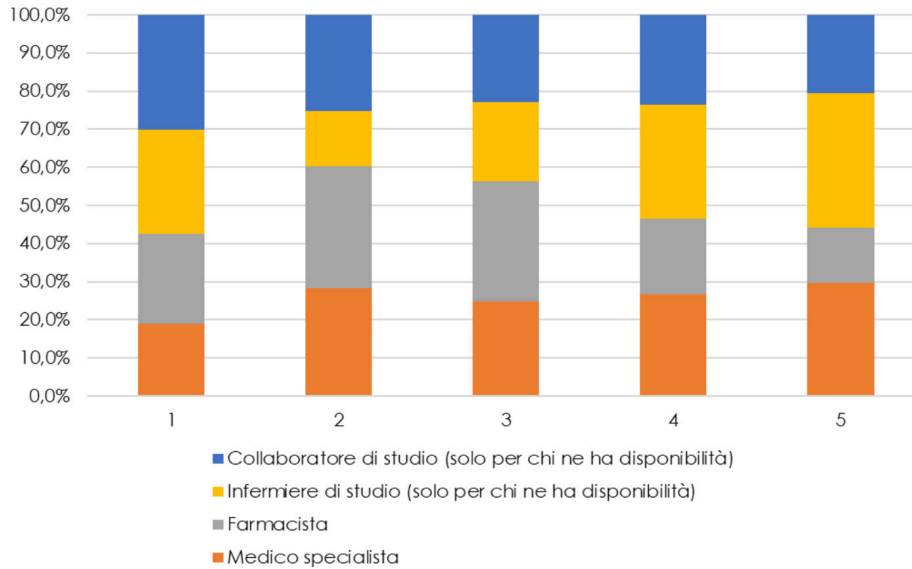


FIGURA 6-4

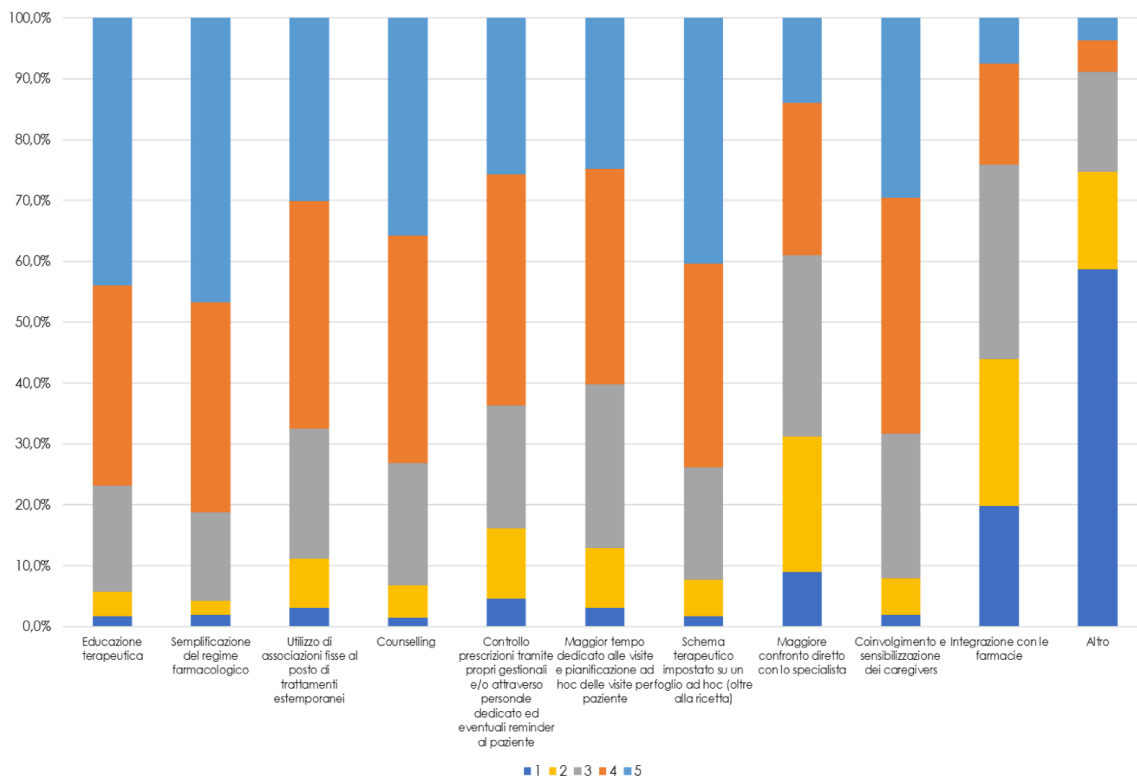
FIGURE PROFESSIONALI (OLTRE AL MMG) CHE CONTRIBUISCONO A MIGLIORARE L'ADERENZA



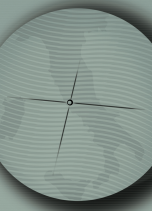
Punteggio da 1 a 5: 1 indica il minimo supporto e 5 indica il massimo supporto  
 Fonte: Centro Studi della FIMMG in collaborazione con C.R.E.A. Sanità

FIGURA 6-5

AZIONI UTILI PER MIGLIORARE L'ADERENZA TERAPEUTICA



Punteggio da 1 a 5: 1 indica la minima importanza e 5 indica la massima importanza  
 Fonte: Centro Studi della FIMMG in collaborazione con C.R.E.A. Sanità



Passando agli aspetti propositivi, al punto della complessità di terapia fa da contraltare l'individuazione della semplificazione della stessa come azione prioritaria di intervento per il miglioramento dell'aderenza. Segue logicamente l'educazione terapeutica.

Non di meno, la maggioranza dei medici, specialmente i più giovani, sentono il bisogno di una maggiore formazione/informazione sul tema (presumibilmente da allargare agli infermieri che sono la seconda figura professionale, dopo il medico, fra quelle ritenute utili per migliorare l'aderenza); tema che è comunque ritenuto in generale rilevante e, in particolare, nel campo respiratorio e cardiovascolare, dove è additato come responsabile del fallimento terapeutico.

Nella percezione dei medici (in particolare giovani) anche le tecnologie (in primis la telemedicina) possono avere un ruolo nella promozione dell'aderenza.

In definitiva, dalla *survey* sembra emergere una non completa soddisfazione per le politiche regionali se pur una non completa soddisfazione rispetto a quelli adottati a livello regionale, neppure per quelle dove l'aderenza ha rappresentato un esplicito obiettivo, mentre le priorità che vengono indicate per le politiche sanitarie sono:

- la semplificazione terapeutica (cui si lega l'uso delle polipillole, per le quali si veda la meta-analisi del capitolo 4 che ne quantifica gli effetti positivi e in caso quello delle tecnologie di telemedicina)
- la formazione degli operatori
- l'educazione terapeutica (che potrebbe/dovrebbe diventare elemento caratterizzante delle politiche di domanda a livello nazionale e regionale).



# Allegato 1

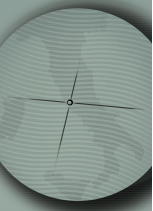
## NICE

### Clinical guideline on medicines adherence (involving patient in decisions about prescribed medicines in decisions and supporting adherence)

#### Key principles

- Healthcare professionals should adapt their consultation style to the needs of individual patients so that all patients have the opportunity to be involved in decisions about their medicines at the level they wish.
- Establish the most effective way of communicating with each patient and, if necessary, consider ways of making information accessible and understandable (for example, using pictures, symbols, large print, different languages, an interpreter or a patient advocate).
- Offer all patients the opportunity to be involved in making decisions about prescribed medicines. Establish what level of involvement in decision-making the patient would like.
- Be aware that increasing patient involvement may mean that the patient decides not to take or to stop taking a medicine. If in the healthcare professional's view this could have an adverse effect, then the information provided to the patient on risks and benefits and the patient's decision should be recorded.
- Accept that the patient has the right to decide not to take a medicine, even if you do not agree with the decision, as long as the patient has the capacity to make an informed decision and has been provided with the information needed to make such a decision.
- Be aware that patients' concerns about medicines, and whether they believe they need them, affect how and whether they take their prescribed medicines.
- Offer patients information that is relevant to their condition, possible treatments and personal circumstances, and that is easy to understand and free from jargon.
- Recognise that non-adherence is common and that most patients are non-adherent sometimes. Routinely assess adherence in a non-judgemental way whenever you prescribe, dispense and review medicines.
- Be aware that although adherence can be improved, no specific intervention can be recommended for all patients. Tailor any intervention to increase adherence to the specific difficulties with adherence the patient is experiencing.
- Review patient knowledge, understanding and concerns about medicines, and a patient's view of their need for medicine at intervals agreed with the patient, because these may change over time. Offer repeat information and review to patients, especially when treating long-term conditions with multiple medicines.





## Allegato 2

# Ricerca sistematica della letteratura: Query

OR ("risk"[All Fields] AND "factors"[All Fields]) OR "risk factors"[All Fields]) AND ot[All Fields] AND primary prevention[Title/Abstract]) OR secondary prevention[Title/Abstract]) AND (polypill[All Fields] OR (fixed-dose[All Fields] AND combination[All Fields])

OR (("cardiovascular system"[MeSH Terms] OR ("cardiovascular"[All Fields] AND "system"[All Fields]) OR "cardiovascular system"[All Fields] OR "cardiovascular"[All Fields]) AND polypill[All Fields])) AND ("2010/01/01"[PDAT] : "2019/06/20"[PDAT])

<b>Result</b>
495
<b>Database</b>
PubMed
<b>User query:</b>
(adherence [Title/Abstract] OR (("cardiovascular system"[MeSH Terms] OR ("cardiovascular" [All Fields] AND "system" [All Fields] OR "cardiovascular system" [All Fields] OR "cardiovascular" [All Fields]) AND ("risk factors" [Mesh Terms] OR "risk" [All Fields] AND "factors" [All Fields]) OR "risk factors" [All Fields]) AND ot [All Fields] AND primary prevention [Titel/Abstract]) OR secondary prevention [Title/Abstract]) AND (polypill [All Fields] OR (fixed-dose) [All Fields] AND combination [All Fields]) OR (("cardiovascular system" [MeSH Terms] OR ("cardiovascular" [All Fields] AND "system" [All Fields]) OR "cardiovascular system" [All Fields] OR "cardiovascular" [All Fields] AND polypill [All Fields])) AND ("2010/01/01"[PDat]: "2019/06/20"[PDat]))



## Allegato 3

# Revisione sistematica della letteratura: articoli esclusi in Full-Text

Si riportano di seguito le motivazioni di esclusione in fase di revisione in full-test. Il dettaglio dei contenuti viene riportato solo per gli studi su polipille e MCV che rispondevano ai criteri di inclusione.

Studi esclusi:

- Rispondevano ai criteri di esclusione n° 11 (vedi tabella 1)
- Revisioni di letteratura e meta-analisi n° 17
- Duplicazione dati (pubblicazioni riferibili a dati già considerati) n° 9
- Parametri di variabilità non riportati (SD o ESO IC, etc...) n° 2
- FDC per altre patologie n° 18 (HIV/BPCO/TBC)

TABELLA 1

SINTESI STUDI ESCLUSI							
Studio	Numero partecipanti	Popolazione in studio	Paesi coinvolti	Polipillola (farmaci e dosaggio)	Comparatore	Outcomes	Motivo di esclusione
The second Indian Polycarp Study "TIPS-2" 2012 Yusuf, 2012[31]	518	Precedente MCV o diabete Over 40	India	Polycap (doppia dose) + K+ supplementazione aspirina (200mg) simvastatina (40mg) ramipril(10mg) atenololo (100mg) hydrochlorothiazide (12.5mg)	Trial randomizzato versus dose singola Polycap	pressione arteriosa, assetto lipidico	Studio verso pillola singola
UMPIRE 2013 Thom, 2013[32]	2004	Precedente MCV o Rischio elevato CV prevenzione primaria e secondaria	Inghilterra, Irlanda, India, Olanda	Red Heart Pill: aspirina (75mg) simvastatina (40mg) linosipril(10mg) atenololo (50mg) hydrochlorothiazide (12.5mg)	Randomizzato in aperto versus usual care	Mortalità tutte le cause, eventi CV, pressione arteriosa, assetto lipidico, aderenza, qualità della vita, eventi avversi	Soggetti in prevenzione primaria e secondaria
IMPACT 2014 Selak, 2014[33]	513	Precedente MCV o Rischio elevato CV prevenzione primaria e secondaria	Nuova Zelanda	Red Heart Pill: aspirina (75mg) simvastatina (40mg) linosipril(10mg) atenololo (50mg) hydrochlorothiazide (12.5mg)	Randomizzato in aperto versus usual care	Mortalità tutte le cause, eventi CV, pressione arteriosa, assetto lipidico, aderenza, qualità della vita, eventi avversi	Soggetti in prevenzione primaria e secondaria

TABELLA 1 (CONTINUA)

SINTESI STUDI ESCLUSI							
Studio	Numero partecipanti	Popolazione in studio	Paesi coinvolti	Polipillola (farmaci e dosaggio)	Comparatore	Outcomes	Motivo di esclusione
Kanjani GAP 2014 Patel, 2014 [34]	623	Precedente MCV o Rischio elevato CV prevenzione primaria e secondaria	Australia	aspirina (75mg) simvastatina (40mg) linosipril(10mg) atenololo (50mg) hydrochlorothiazide (12.5mg)	Randomizzato versus usual care	Mortalità tutte le cause, eventi CV, pressione arteriosa, assetto lipidico, aderenza, qualità della vita, eventi avversi	Soggetti in prevenzione primaria e secondaria
FOCUS 2014 Castellano, 2014 [35]	Fase I 4000 Fase II 1340	Infarto acuto del miocardio nei due anni precedenti Over 40	Europa (Italia, Spagna) Sud America (Argentina, Brasile, Paraguai)	aspirina (100mg) simvastatina (40mg) ramipril (2,5- 5 - 10mg)	Randomizzato versus singole componenti	Mortalità tutte le cause, eventi CV, pressione arteriosa, assetto lipidico, aderenza, qualità della vita, eventi avversi	Studio verso pillola singola
TEMPUS Lefeber, 2015 [36]	78	Pazienti affetti da MCV	Olanda	Aspirina (75mg) Simvastatina (40mg) Lisoprilil (10mg) hydrochlorothiazide (12,5mg)	Randomizzato cross-over FDC mattina vs FDC sera vs singole componenti	Livello di colesterolo LDL – pressione arteriosa - aderenza	Studio verso pillola singola o FDC tempistica di somministrazione
Lim, 2016[37]	965	Pazienti con pregresso stent in terapia con aspirina e/o clopidogel	Sud Corea	Aspirina (100mg) Clopidogrel (75 mg) (FDC)	Randomizzato Stessa terapia due compresse	PRU / ARU Aderenza	Pazienti con pregresso stent orto-coronarico
CUSP 2009 Neutel, 2009 [38]	1302	Elevato rischio primario	USA	Amlodipina (5mg) Atorvastatina (20mg)	placebo	Effetto sui fattori di rischio (pressione arteriosa / assetto lipidico) sicurezza e tollerabilità	Studio verso placebo
Poly-Iran studio di fase II 2010	468	50-80 anni No precedenti MCV	Iran	Aspirina (81mg) hydrochlorothiazide (12.5mg) elanapril (2,5mg) atorvastatina (20mg)	Placebo-controlled	Effetto sui fattori di rischio (pressione arteriosa / assetto lipidico) sicurezza e tollerabilità	Studio verso placebo



TABELLA 1 (CONTINUA)

SINTESI STUDI ESCLUSI							
Studio	Numero partecipanti	Popolazione in studio	Paesi coinvolti	Polipillola (farmaci e dosaggio)	Comparatore	Outcomes	Motivo di esclusione
TOGHETER 2010 Grimm, 2010 [39]	244	Elevato rischio primario	USA	Amlodipina (5-10mg) Atorvastatina (10mg)	Amlodipina 5mg or 10mg	Effetto sui fattori di rischio di rischio arteriosa (pressione arteriosa / assetto lipidico) sicurezza e tollerabilità	Studio verso pillola singola
PILL collaborative 2011 Rodgers, 2011 [40]	378	5 anni di rischio di MCV →7,5%	Australia Brasile India Olanda Nuova Zelanda UK USA	Red Heart Pill: aspirina (75mg) simvastatina (20mg) linosipril(10mg) hydrochlorothiazide 12,5mg)	Placebo- controlled	Effetto sui fattori di rischio di rischio arteriosa (pressione arteriosa / assetto lipidico) sicurezza e tollerabilità	Studio verso placebo

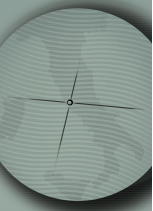
\*

## Allegato 4

# SURVEY somministrata

1. Quanti anni hai:
  - <30
  - 30-35
  - 36-40
  - 41-45
  - 46-50
  - 51-55
  - 56-60
  - 61-65
  - 66-70
  - >70
2. Genere:
  - M
  - F
3. In quale Regioni operi (indica quella in cui operi prevalentemente):
  - \_\_\_\_\_
4. In quale modalità svolgi prevalentemente la tua attività professionale?
  - Lavoro come Continuità Assistenziale e/o sostituto di Assistenza Primaria
  - Studio singolo
  - Associazione semplice
  - Rete
  - Gruppo
  - Altro (specificare)
5. Ti avvali di personale di studio
  - Sì, collaboratore di studio
  - Sì, infermiere
  - Sì, personale di studio e infermiere
  - No
6. Ci sono obiettivi "di aderenza" individuati a livello della tua Regione o della tua ASL?
  - Sì
  - No
7. Ritieni che la definizione di obiettivi e indicatori a livello Regionale o della ASL siano effettivamente utili per aumentare l'aderenza?
  - Sì
  - No
8. Sulla base della tua esperienza, quali, tra le seguenti caratteristiche dei pazienti, incidono maggiormente sulla non aderenza.  
*Assegna un punteggio da 5 a 1 per ogni fattore, dove 5 indica la massima e 1 la minima importanza*
  - Sesso
  - Età
  - Livello culturale
  - Numero di farmaci assunti al giorno
  - Comorbidità
9. Sulla base della tua esperienza, quali dei seguenti fattori incidono maggiormente sulla non aderenza.  
*Assegna un punteggio da 5 a 1, dove 5 rappresenta la massima e 1 la minima importanza*
  - Presenza di disturbi cognitivi e psicologici
  - Depressione o disturbi psichiatrici
  - Scarsa consapevolezza della malattia
  - Paura degli effetti collaterali dei farmaci
  - Difficoltà del paziente a percepire i segni dell'effetto positivo del trattamento
  - Erronee aspettative circa la tempistica d'azione e la reale efficacia del trattamento, sia in senso di sovra - aspettativa che di sotto- aspettativa
  - Mancanza di conoscenze sulla malattia da parte del paziente
  - Scarsa comunicazione medico-

- paziente
- Disponibilità di forme di medicina alternativa
  - Scarsa comunicazione tra medico ospedaliero, medico specialista e medico di famiglia
  - Scarsa fiducia del paziente verso le aziende farmaceutiche
  - Complessità della terapia (quantità di farmaci assunti)
  - Presenza di barriere per il trattamento: es. Prezzo del farmaco, via di somministrazione, ecc.
10. Quali motivazioni vengono riferite dai pazienti “non-aderenti” per spiegare il loro comportamento? *Assegna un punteggio da 5 a 1, dove 5 rappresenta la massima e 1 la minima frequenza.*
- Timore dell’insorgenza di effetti collaterali
  - Insorgenza (o presunta insorgenza) di effetti collaterali
  - Dimenticanza o difficoltà pratiche nel mantenere costante l’assunzione del farmaco
  - Convinzione di avere comunque raggiunto l’obiettivo terapeutico
  - Sollecitazioni/ consigli di altri
11. Nella tua pratica professionale, sei solito evidenziare al paziente l’importanza dell’aderenza alla terapia:
- Quasi sempre
  - Spesso
  - A volte
  - Raramente
  - Quasi mai
12. Sulla base della tua esperienza, ritieni che la scarsa aderenza terapeutica possa essere causa di insuccessi nel trattamento di:
- Iperensione arteriosa
- Molto spesso
  - Spesso
  - A volte
  - Raramente
  - Quasi mai
- Diabete Mellito tipo 2
- Molto spesso
  - Spesso
  - A volte
  - Raramente
  - Quasi mai
- BPCO
- Molto spesso
  - Spesso
  - A volte
  - Raramente
  - Quasi mai
- Asma
- Molto spesso
  - Spesso
  - A volte
  - Raramente
  - Quasi mai
- Terapia ipolipemizzante
- Molto spesso
  - Spesso
  - A volte
  - Raramente
  - Quasi mai
- Antibiotico terapia
- Molto spesso
  - Spesso
  - A volte
  - Raramente
  - Quasi mai
13. Attualmente, da dove ritieni che provenga il maggior supporto per monitorare l’aderenza alla terapia dei tuoi pazienti?  
*Assegna un punteggio da 5 a 1, dove 5 rappresenta il massimo e 1 il minimo supporto.*
- Gestionale ambulatoriale
  - Altri software destinati al self audit
  - Collaboratore di studio (solo per chi ne ha disponibilità)
  - Infermiere di studio (solo per chi ne ha disponibilità)
  - Parenti del paziente
  - Report del servizio farmaceutico della ASL
14. Quali altre figure professionali, oltre al MMG, ritieni che possano intervenire al fine di migliorare l’aderenza terapeutica?  
*Assegna un punteggio da 5 a 1, dove 5 rappresenta il massimo e 1 il minimo supporto*
- Collaboratore di studio (solo per chi ne ha disponibilità)
  - Infermiere di studio (solo per chi ne ha disponibilità)
  - Farmacista
  - Medico specialista



15. Ritieni che una maggiore informazione / formazione dei diversi operatori possa contribuire ad un miglioramento dell'aderenza terapeutica?
- SI
  - No
  - Non so
16. Pensi che sia opportuno utilizzare tecnologie evolute, anche in telemedicina, per monitorare/migliorare l'aderenza alla terapia?
- SI
  - No
  - Non so
17. Quali delle seguenti azioni ritieni utili per incrementare l'aderenza alla terapia? *Assegna un punteggio da 5 a 1, dove 5 rappresenta la massima e 1 la minima importanza*
- Educazione terapeutica
  - Semplificazione del regime farmacologico
  - Utilizzo di associazioni fisse al posto di trattamenti estemporanei
  - Counselling
  - Controllo prescrizioni tramite propri gestionali e/o attraverso personale dedicato ed eventuali reminder al paziente
  - Maggior tempo dedicato alle visite e pianificazione ad hoc delle visite per paziente
  - Schema terapeutico impostato su un foglio ad hoc (oltre alla ricetta)
  - Maggiore confronto diretto con lo specialista
  - Coinvolgimento e sensibilizzazione dei caregivers
  - Integrazione con le farmacie
  - Altro: \_\_\_\_\_



# Allegato 5

## Descrizione del campione

FIGURA 1

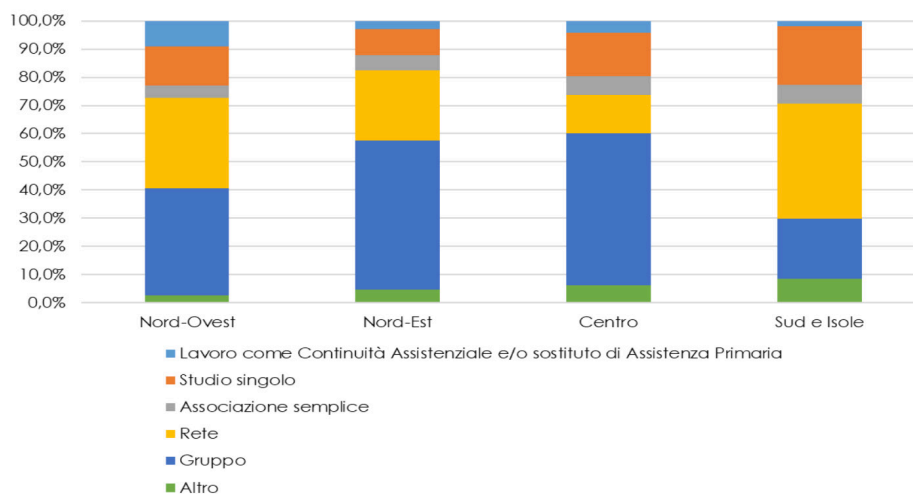
CAMPIONE - DISTRIBUZIONE PER REGIONI



Fonte: Centro Studi della FIMMG in collaborazione con C.R.E.A. Sanità

FIGURA 2

CAMPIONE - MODALITÀ DI SVOLGIMENTO DELL'ATTIVITÀ PROFESSIONALE PER RIPARTIZIONE



Fonte: Centro Studi della FIMMG in collaborazione con C.R.E.A. Sanità

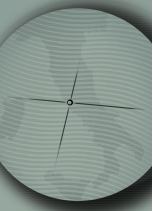
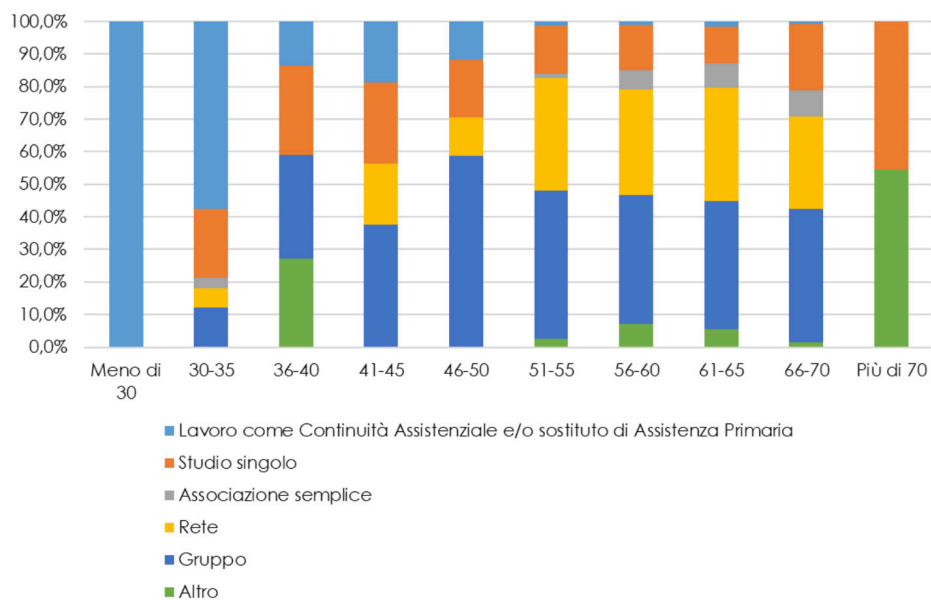


FIGURA 3

CAMPIONE - MODALITÀ DI SVOLGIMENTO DELL'ATTIVITÀ PROFESSIONALE PER FASCE D'ETÀ



Fonte: Centro Studi della FIMMG in collaborazione con C.R.E.A. Sanità





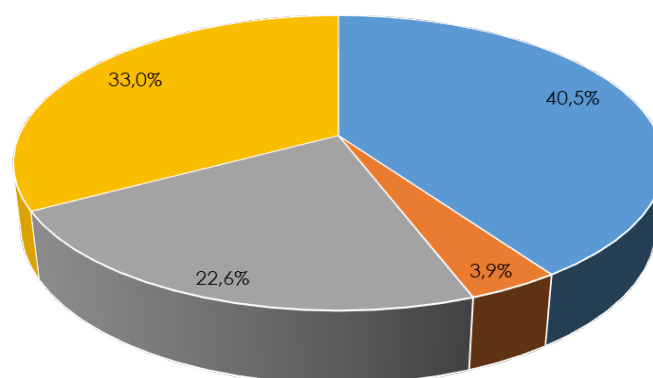
# Allegato 6

## Analisi descrittive

### TI AVVALI DI PERSONALE DI STUDIO?

FIGURA 1

PRESENZA DI PERSONALE DI STUDIO

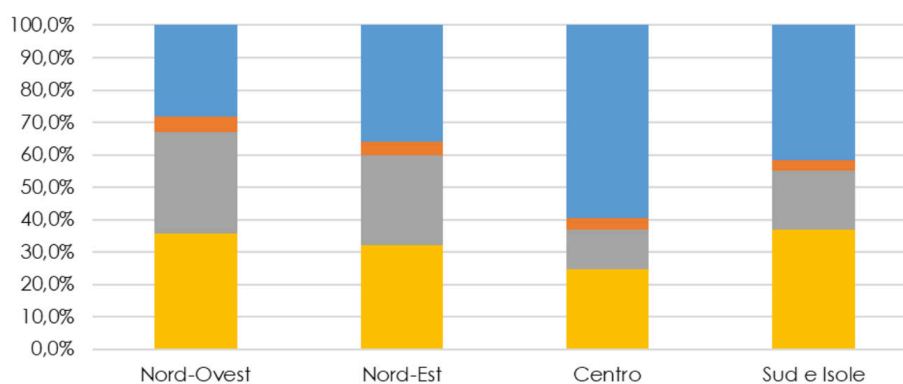


■ Si, collaboratore di studio ■ Si, infermiere ■ Si, personale di studio e infermiere ■ No

Fonte: Centro Studi della FIMMG in collaborazione con C.R.E.A. Sanità

FIGURA 2

PRESENZA DI PERSONALE DI STUDIO PER RIPARTIZIONE

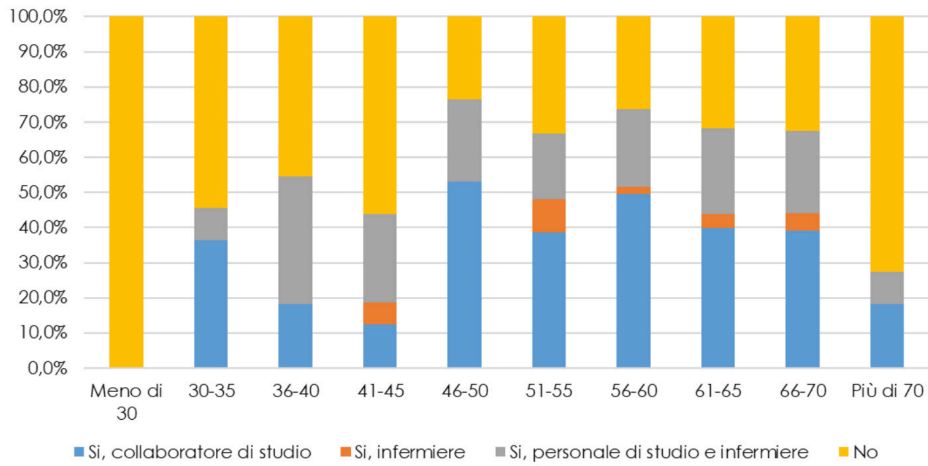


■ No ■ Si, personale di studio e infermiere ■ Si, infermiere ■ Si, collaboratore di studio

Fonte: Centro Studi della FIMMG in collaborazione con C.R.E.A. Sanità

FIGURA 3

PRESENZA DI PERSONALE DI STUDIO PER FASCE D'ETÀ

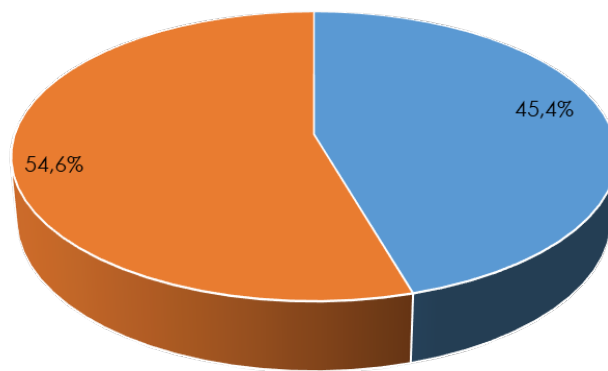


Fonte: Centro Studi della FIMMG in collaborazione con C.R.E.A. Sanità

CI SONO OBIETTIVI "DI ADERENZA" INDIVIDUATI A LIVELLO DELLA TUA REGIONE O DELLA TUA ASL?

FIGURA 4

PRESENZA DI OBIETTIVI DI ADERENZA



■ Si ■ No

Fonte: Centro Studi della FIMMG in collaborazione con C.R.E.A. Sanità

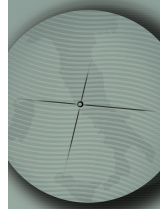
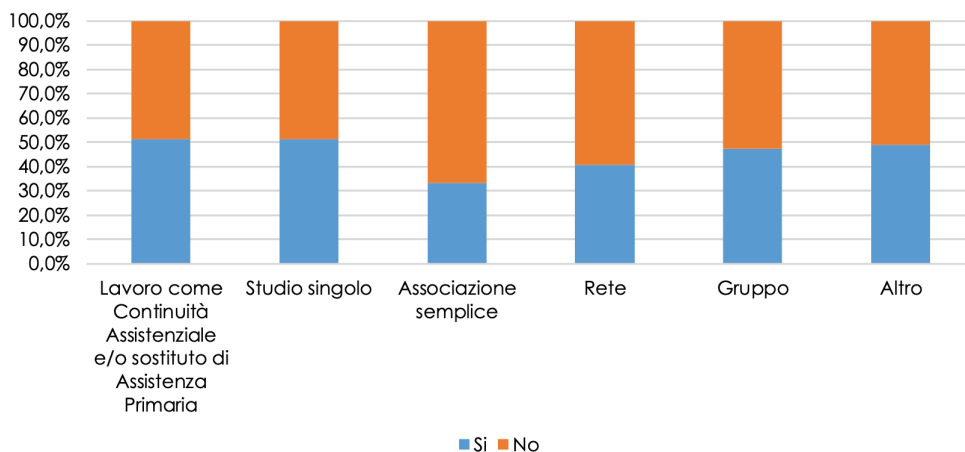


FIGURA 5

PRESENZA DI OBIETTIVI DI ADERENZA PER TIPOLOGIA DI ATTIVITÀ

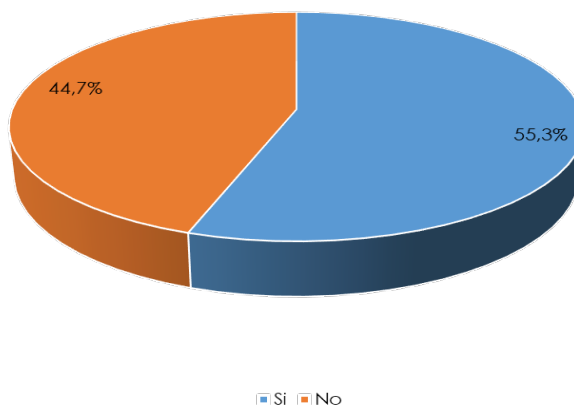


Fonte: Centro Studi della FIMMG in collaborazione con C.R.E.A. Sanità

RITIENI CHE LA DEFINIZIONE DI OBIETTIVI E INDICATORI A LIVELLO REGIONALE O DELLA ASL SIANO EFFETTIVAMENTE UTILI PER AUMENTARE L'ADERENZA?

FIGURA 6

UTILITÀ DEGLI OBIETTIVI DI ADERENZA



Fonte: Centro Studi della FIMMG in collaborazione con C.R.E.A. Sanità

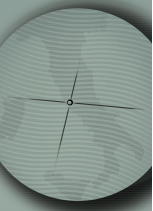
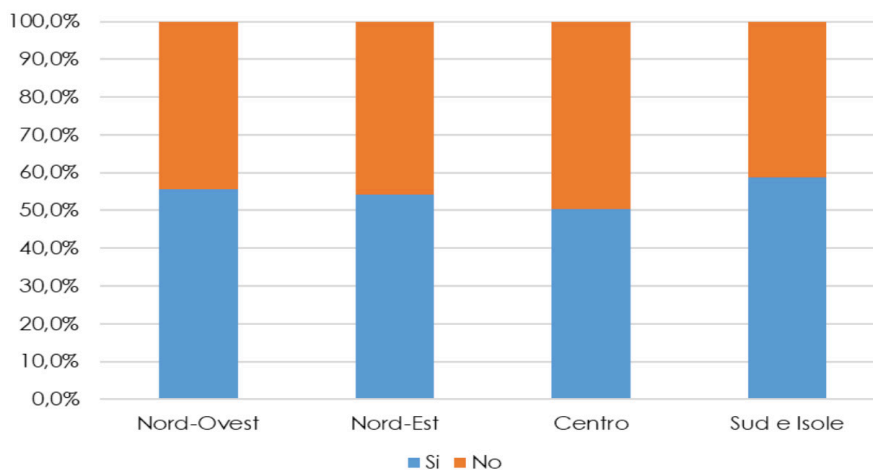


FIGURA 7

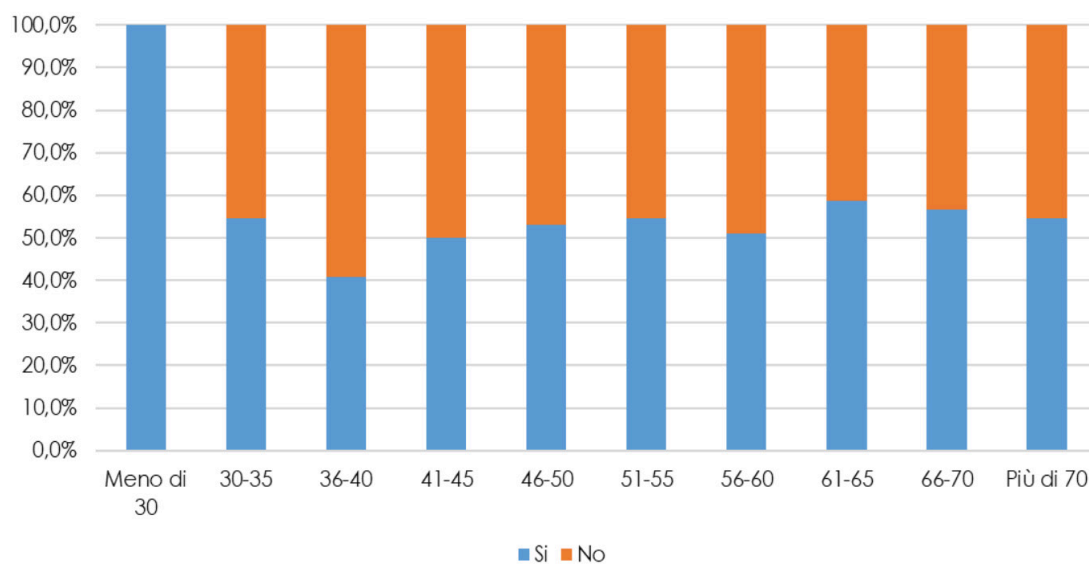
UTILITÀ DEGLI OBIETTIVI DI ADERENZA PER RIPARTIZIONE



Fonte: Centro Studi della FIMMG in collaborazione con C.R.E.A. Sanità

FIGURA 8

UTILITÀ DEGLI OBIETTIVI DI ADERENZA PER FASCE D'ETÀ



Fonte: Centro Studi della FIMMG in collaborazione con C.R.E.A. Sanità

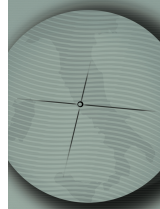
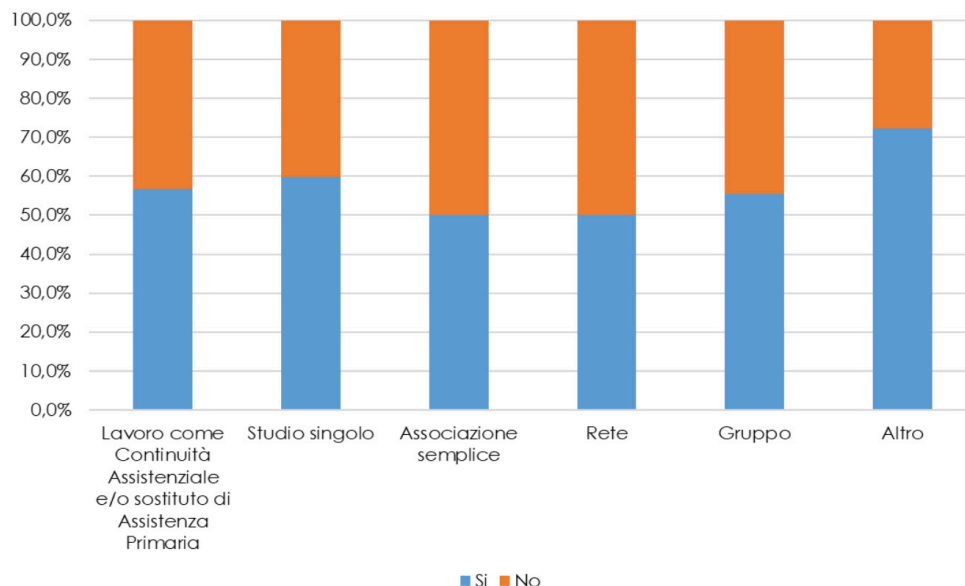


FIGURA 9

UTILITÀ DEGLI OBIETTIVI DI ADERENZA PER TIPOLOGIA DI ATTIVITÀ

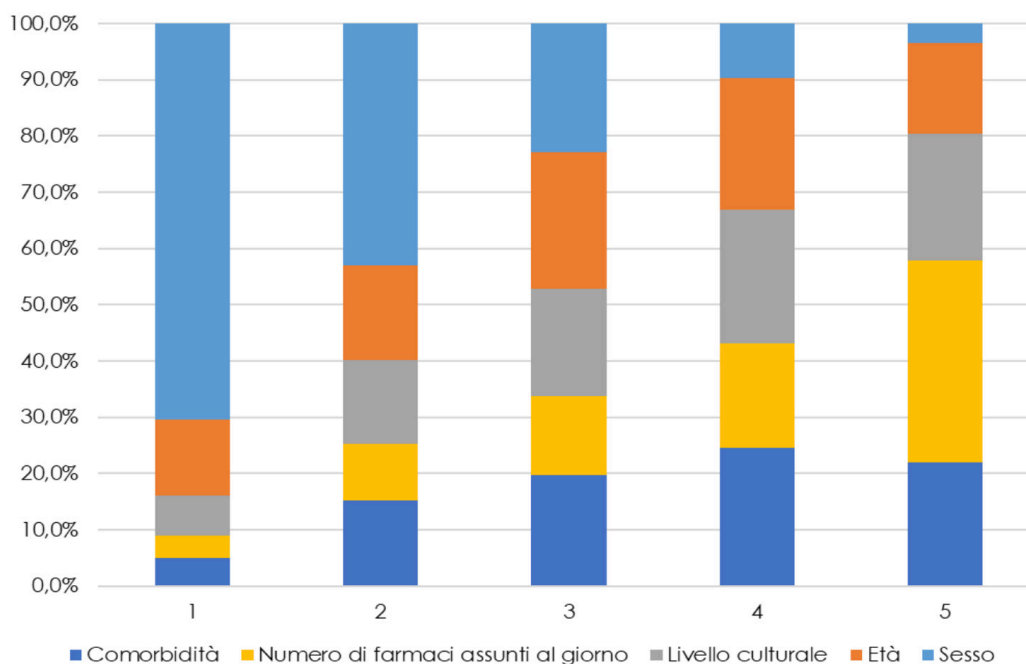


Fonte: Centro Studi della FIMMG in collaborazione con C.R.E.A. Sanità

SULLA BASE DELLA TUA ESPERIENZA, QUALI, TRA LE SEGUENTI CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI, INCIDONO MAGGIORMENTE SULLA NON ADERENZA

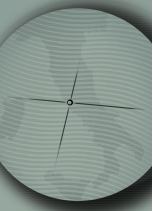
FIGURA 10

INCIDENZA DELLE CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI SULLA NON ADERENZA



Punteggio da 1 a 5 per ogni fattore: 1 indica la minima importanza e 5 indica la massima

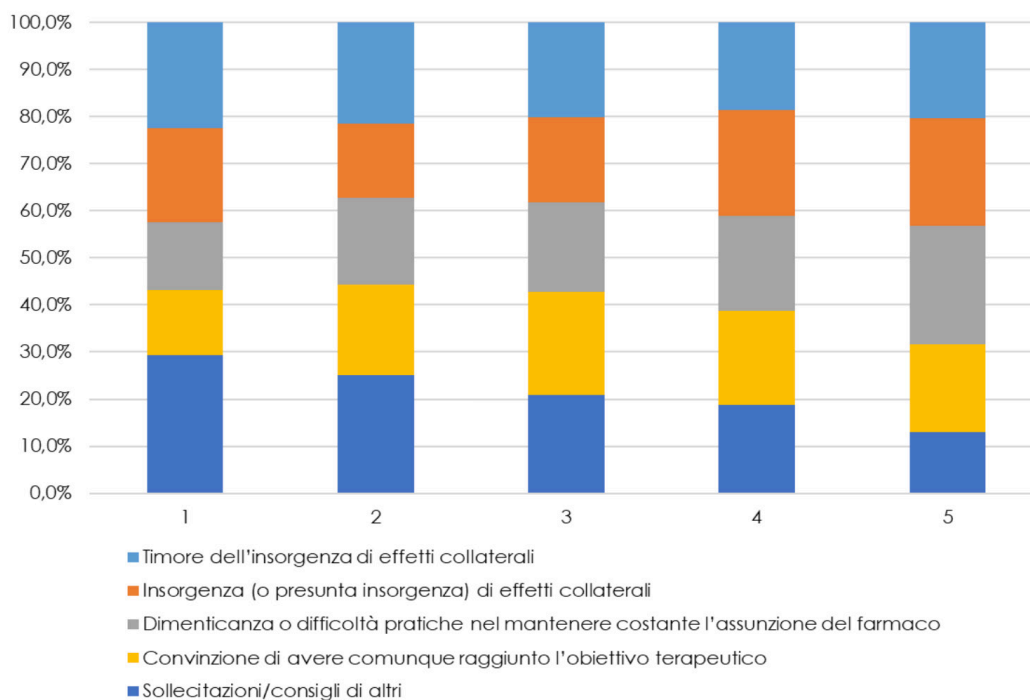
Fonte: Centro Studi della FIMMG in collaborazione con C.R.E.A. Sanità



## QUALI MOTIVAZIONI VENGONO RIFERITE DAI PAZIENTI "NON-ADERENTI" PER SPIEGARE IL LORO COMPORTAMENTO?

FIGURA 11

MOTIVAZIONI DI NON ADERENZA RIFERITE DAI PAZIENTI



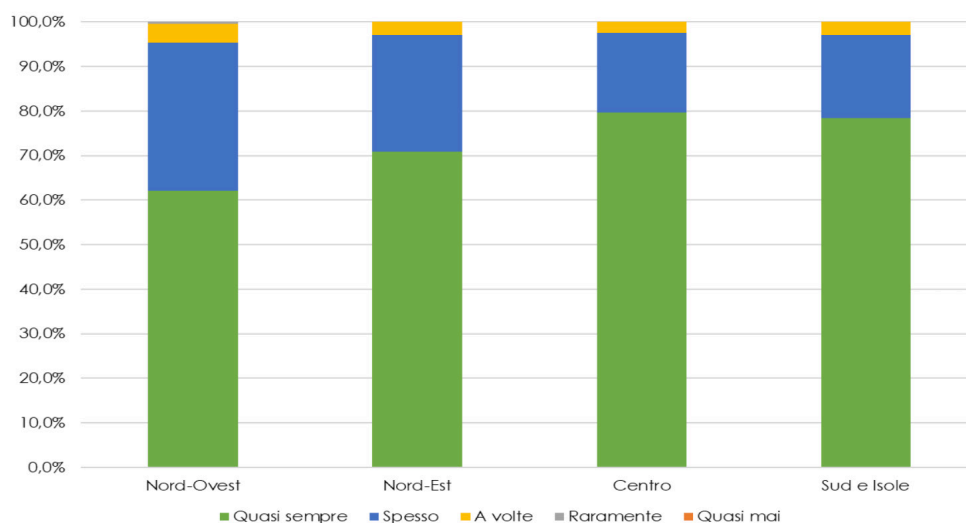
Punteggio da 1 a 5 per ogni fattore: 1 indica la minima importanza e 5 indica la massima

Fonte: Centro Studi della FIMMG in collaborazione con C.R.E.A. Sanità

## NELLA TUA PRATICA PROFESSIONALE, SEI SOLITO EVIDENZIARE AL PAZIENTE L'IMPORTANZA DELL'ADERENZA ALLA TERAPIA:

FIGURA 12

EVIDENZIAMENTO DELL'IMPORTANZA DELL'ADERENZA ALLA TERAPIA PER RIPARTIZIONE



Fonte: Centro Studi della FIMMG in collaborazione con C.R.E.A. Sanità



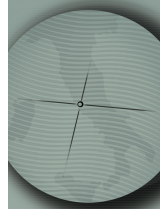
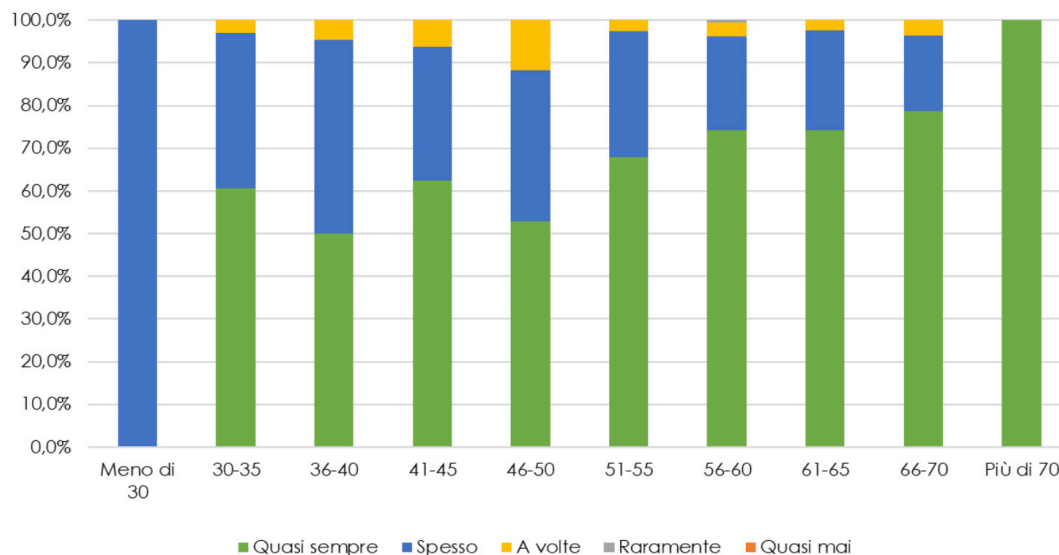


FIGURA 13

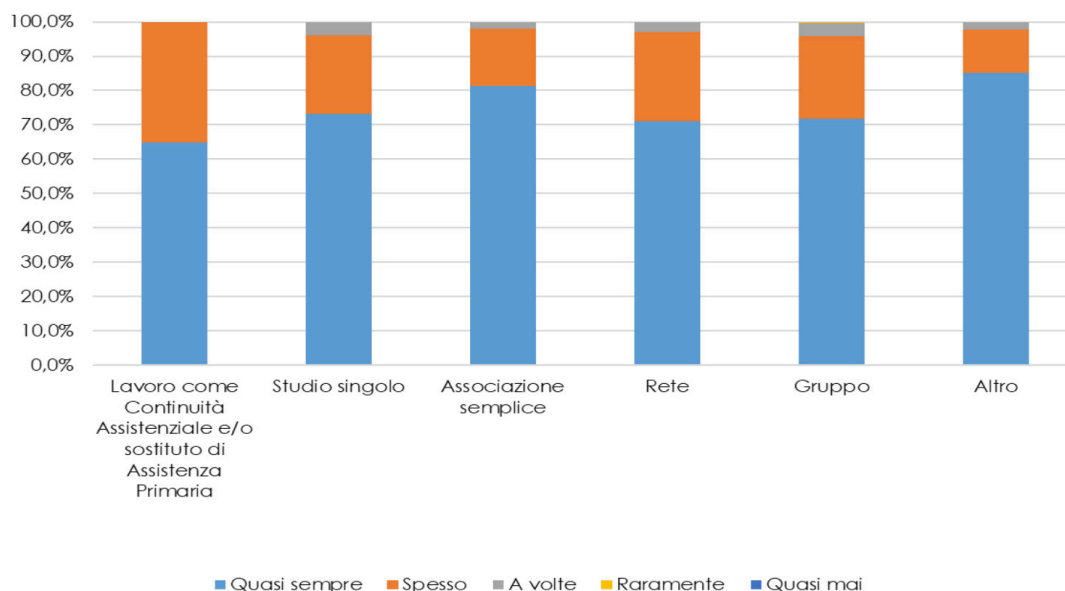
EVIDENZIAMENTO DELL'IMPORTANZA DELL'ADERENZA ALLA TERAPIA PER FASCE DI ETÀ



Fonte: Centro Studi della FIMMG in collaborazione con C.R.E.A. Sanità

FIGURA 14

EVIDENZIAMENTO DELL'IMPORTANZA DELL'ADERENZA ALLA TERAPIA PER TIPOLOGIA DI ATTIVITÀ

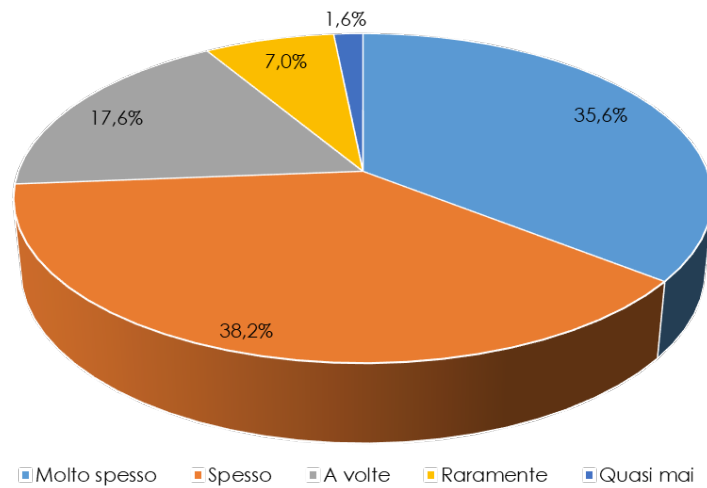


Fonte: Centro Studi della FIMMG in collaborazione con C.R.E.A. Sanità

**NELLA TUA PRATICA PROFESSIONALE, SEI SOLITO EVIDENZIARE AL PAZIENTE L'IMPORTANZA DELL'ADERENZA ALLA TERAPIA: IPERTENSIONE ARTERIOSA**

FIGURA 15

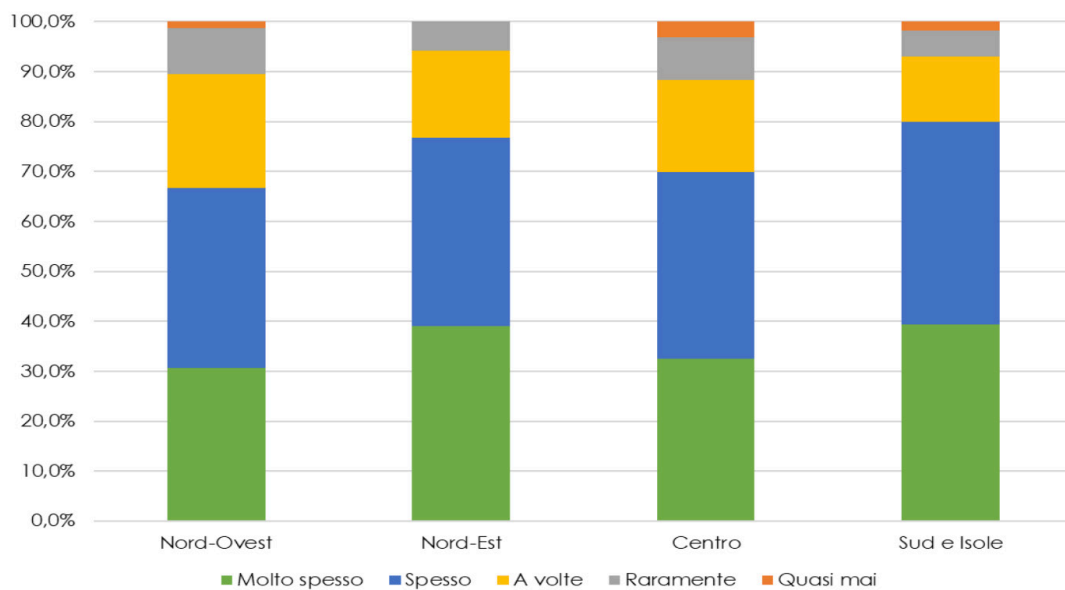
EVIDENZIAMENTO AL PAZIENTE DELL'IMPORTANZA DELL'ADERENZA - IPERTENSIONE ARTERIOSA



Fonte: Centro Studi della FIMMG in collaborazione con C.R.E.A. Sanità

FIGURA 16

EVIDENZIAMENTO AL PAZIENTE DELL'IMPORTANZA DELL'ADERENZA - IPERTENSIONE ARTERIOSA PER RIPARTIZIONE



Fonte: Centro Studi della FIMMG in collaborazione con C.R.E.A. Sanità

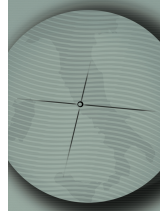
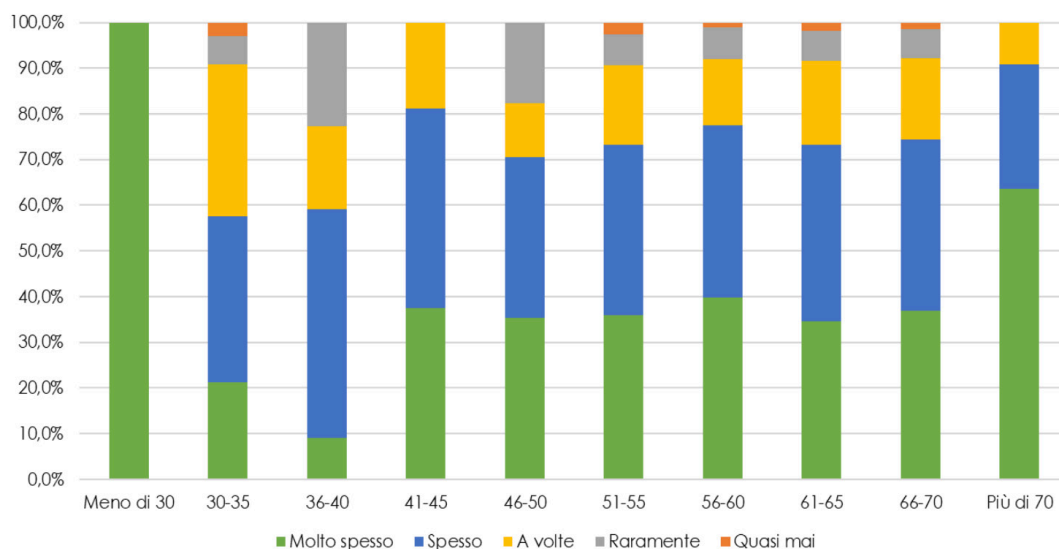


FIGURA 17

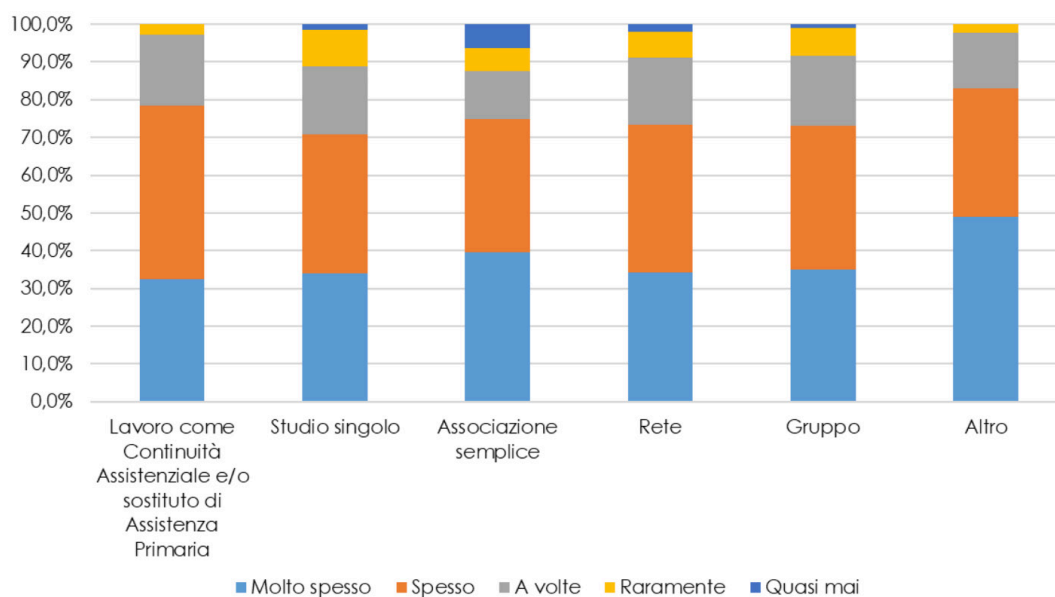
EVIDENZIAMENTO AL PAZIENTE DELL'IMPORTANZA DELL'ADERENZA - IPERTENSIONE ARTERIOSA PER FASCE D'ETÀ



Fonte: Centro Studi della FIMMG in collaborazione con C.R.E.A. Sanità

FIGURA 18

EVIDENZIAMENTO AL PAZIENTE DELL'IMPORTANZA DELL'ADERENZA IPERTENSIONE ARTERIOSA PER TIPOLOGIA DI ATTIVITÀ

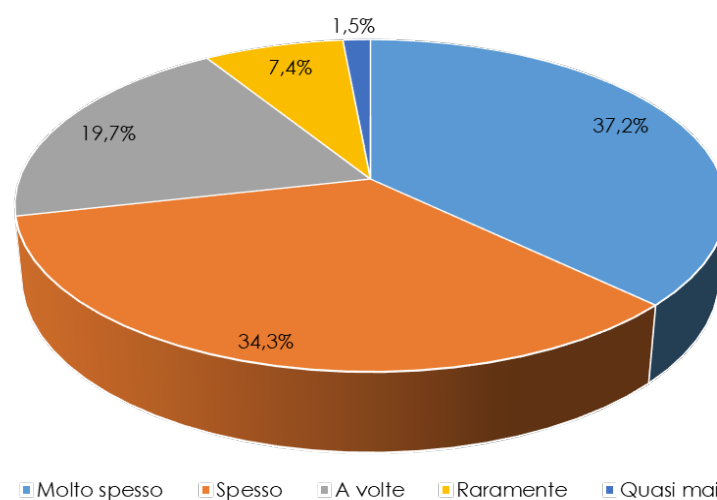


Fonte: Centro Studi della FIMMG in collaborazione con C.R.E.A. Sanità

NELLA TUA PRATICA PROFESSIONALE, SEI SOLITO EVIDENZIARE AL PAZIENTE L'IMPORTANZA DELL'ADERENZA ALLA TERAPIA: DIABETE MELLITO DI TIPO 2

FIGURA 19

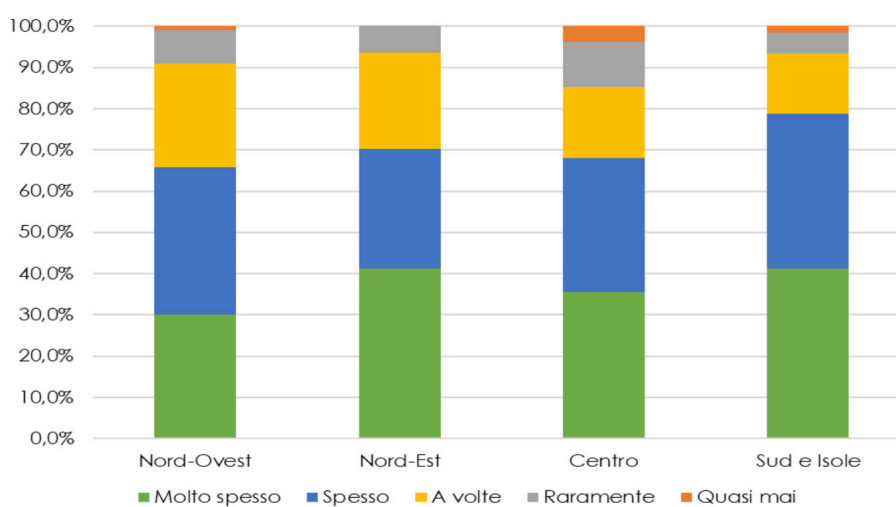
EVIDENZIAMENTO AL PAZIENTE DELL'IMPORTANZA DELL'ADERENZA - DIABETE MELLITO DI TIPO 2



Fonte: Centro Studi della FIMMG in collaborazione con C.R.E.A. Sanità

FIGURA 20

EVIDENZIAMENTO AL PAZIENTE DELL'IMPORTANZA DELL'ADERENZA - DIABETE MELLITO DI TIPO 2 PER RIPARTIZIONE



Fonte: Centro Studi della FIMMG in collaborazione con C.R.E.A. Sanità

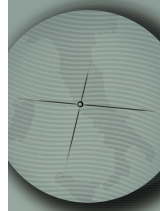
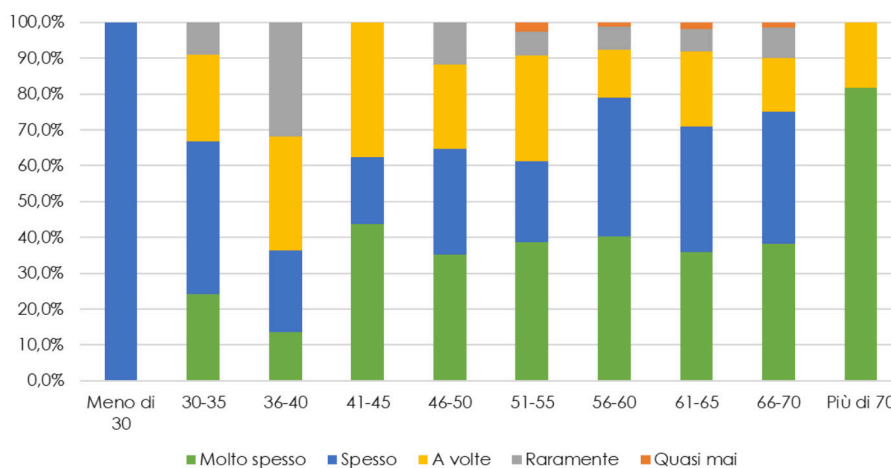


FIGURA 21

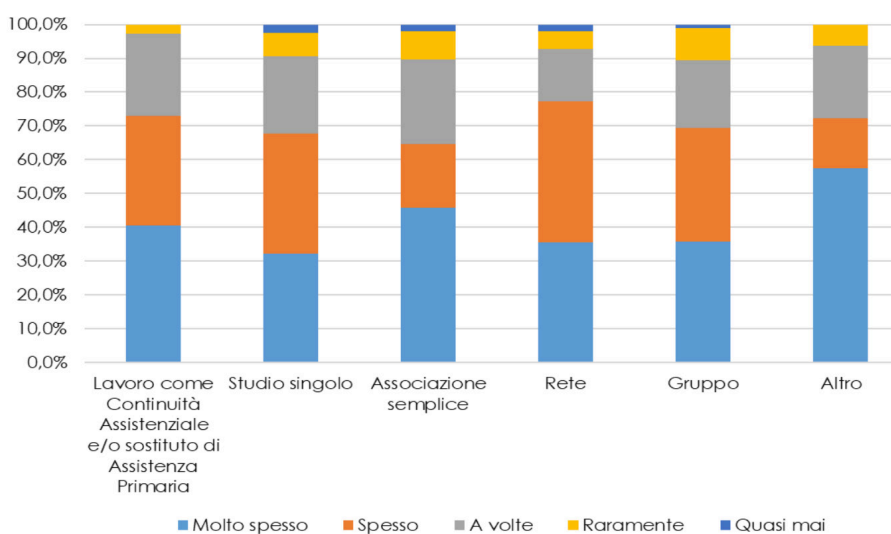
EVIDENZIAMENTO AL PAZIENTE DELL'IMPORTANZA DELL'ADERENZA - DIABETE MELLITO DI TIPO 2 PER FASCE D'ETÀ



Fonte: Centro Studi della FIMMG in collaborazione con C.R.E.A. Sanità

FIGURA 22

EVIDENZIAMENTO AL PAZIENTE DELL'IMPORTANZA DELL'ADERENZA DIABETE MELLITO DI TIPO 2 PER TIPOLOGIA DI ATTIVITÀ

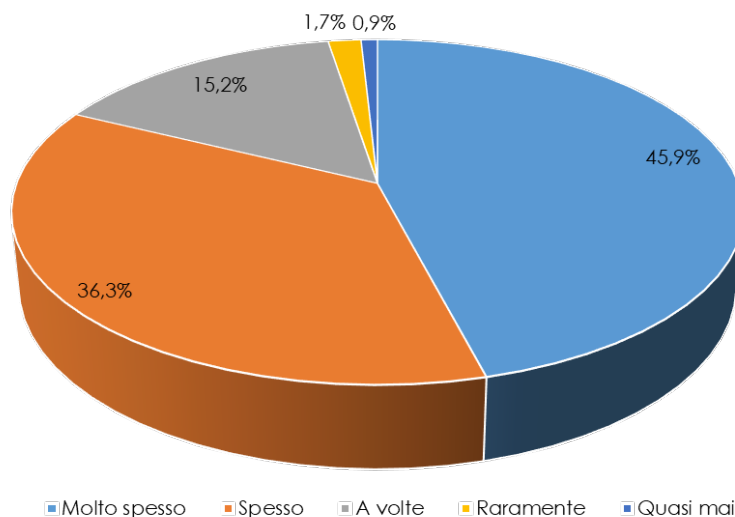


Fonte: Centro Studi della FIMMG in collaborazione con C.R.E.A. Sanità

NELLA TUA PRATICA PROFESSIONALE, SEI SOLITO EVIDENZIARE AL PAZIENTE L'IMPORTANZA DELL'ADERENZA ALLA TERAPIA: BPCO

FIGURA 23

EVIDENZIAMENTO AL PAZIENTE DELL'IMPORTANZA DELL'ADERENZA - BPCO

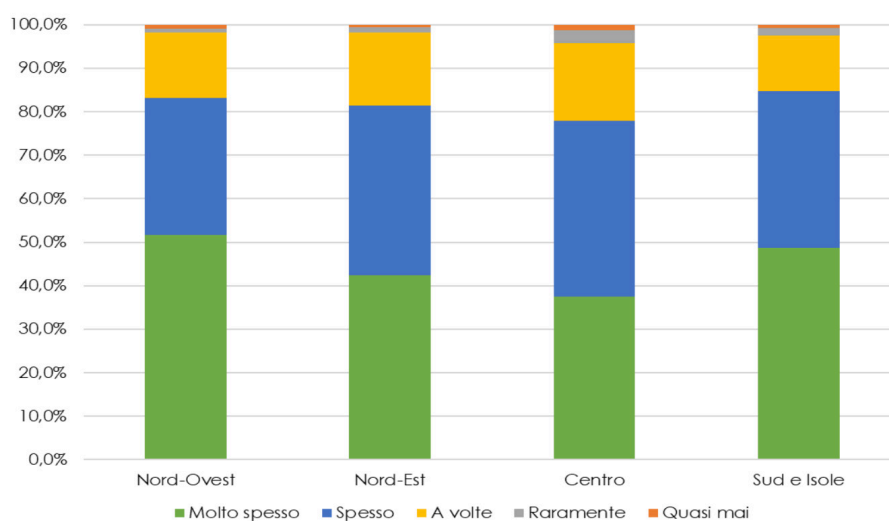


■ Molto spesso ■ Spesso ■ A volte ■ Raramente ■ Quasi mai

Fonte: Centro Studi della FIMMG in collaborazione con C.R.E.A. Sanità

FIGURA 24

EVIDENZIAMENTO AL PAZIENTE DELL'IMPORTANZA DELL'ADERENZA - BPCO PER RIPARTIZIONE



Fonte: Centro Studi della FIMMG in collaborazione con C.R.E.A. Sanità

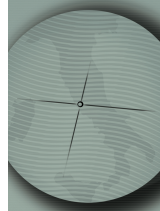
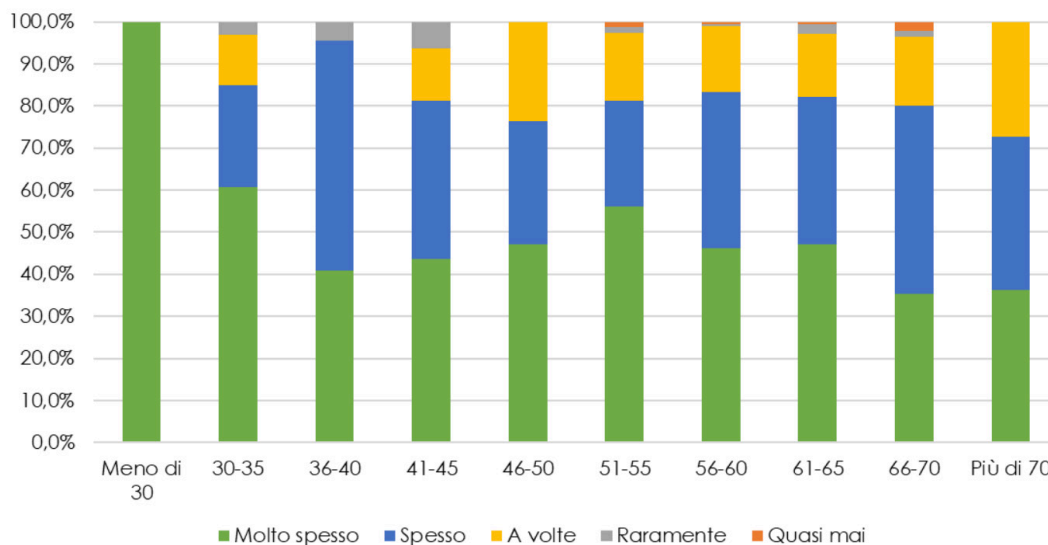


FIGURA 25

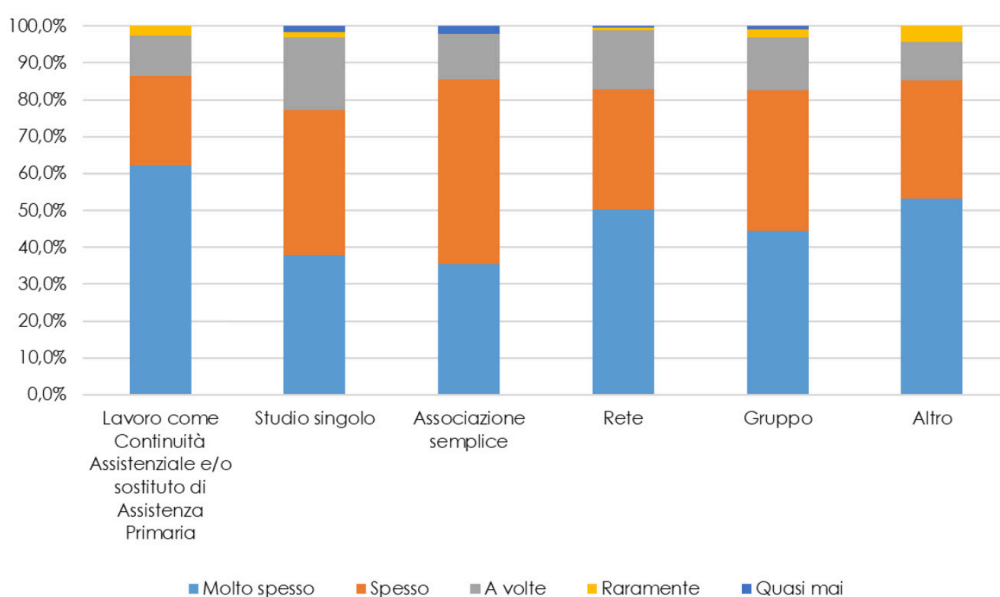
EVIDENZIAMENTO AL PAZIENTE DELL'IMPORTANZA DELL'ADERENZA – BPCO PER FASCE D'ETÀ



Fonte: Centro Studi della FIMMG in collaborazione con C.R.E.A. Sanità

FIGURA 26

EVIDENZIAMENTO AL PAZIENTE DELL'IMPORTANZA DELL'ADERENZA - BPCO PER TIPOLOGIA DI ATTIVITÀ



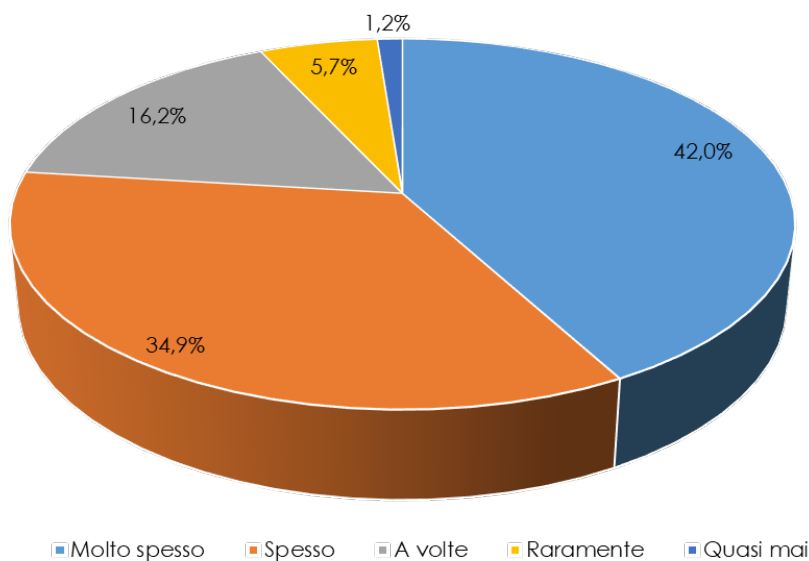
Fonte: Centro Studi della FIMMG in collaborazione con C.R.E.A. Sanità



NELLA TUA PRATICA PROFESSIONALE, SEI SOLITO EVIDENZIARE AL PAZIENTE L'IMPORTANZA DELL'ADERENZA ALLA TERAPIA: ASMA

FIGURA 27

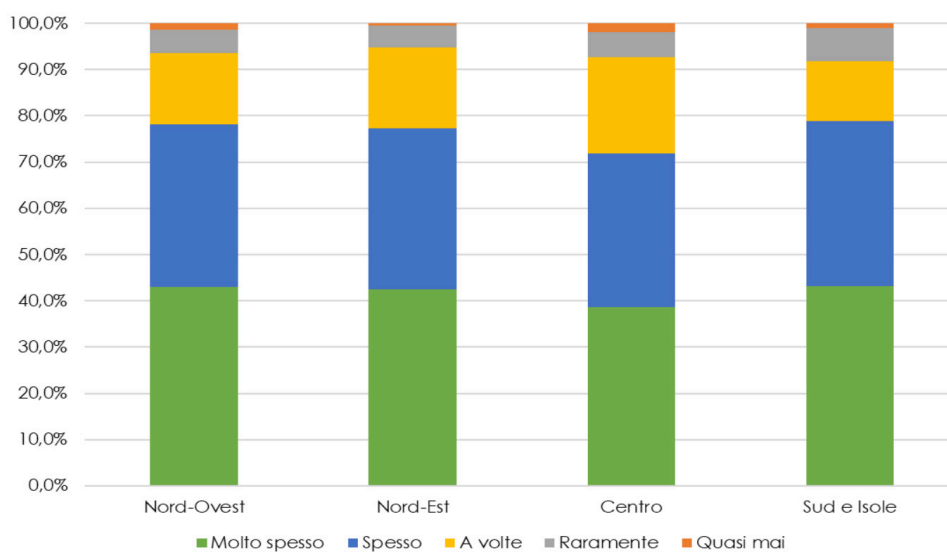
EVIDENZIAMENTO AL PAZIENTE DELL'IMPORTANZA DELL'ADERENZA - ASMA



Fonte: Centro Studi della FIMMG in collaborazione con C.R.E.A. Sanità

FIGURA 28

EVIDENZIAMENTO AL PAZIENTE DELL'IMPORTANZA DELL'ADERENZA - ASMA PER RIPARTIZIONE



Fonte: Centro Studi della FIMMG in collaborazione con C.R.E.A. Sanità

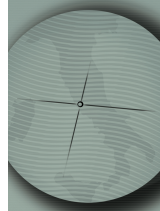
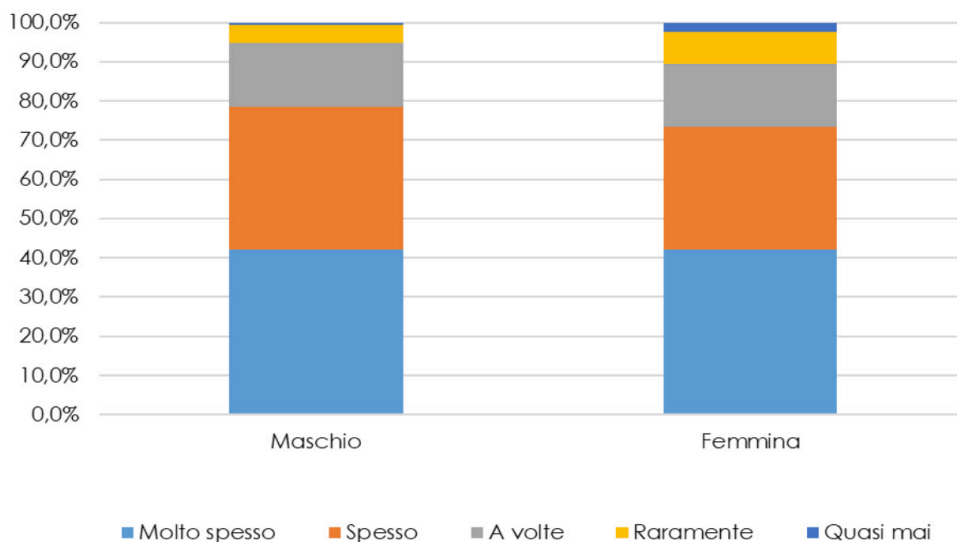


FIGURA 29

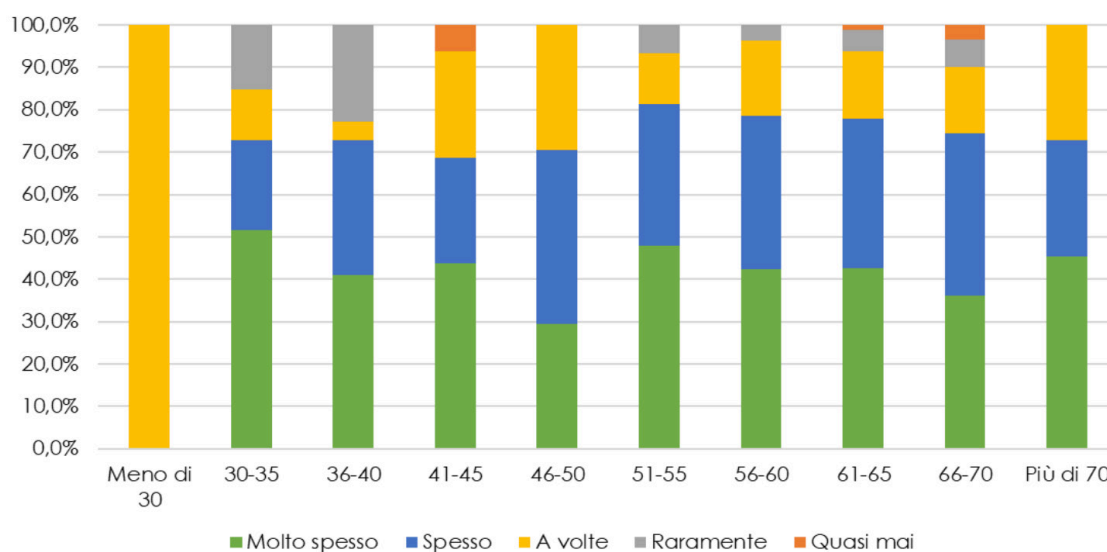
EVIDENZIAMENTO AL PAZIENTE DELL'IMPORTANZA DELL'ADERENZA - ASMA PER GENERE



Fonte: Centro Studi della FIMMG in collaborazione con C.R.E.A. Sanità

FIGURA 30

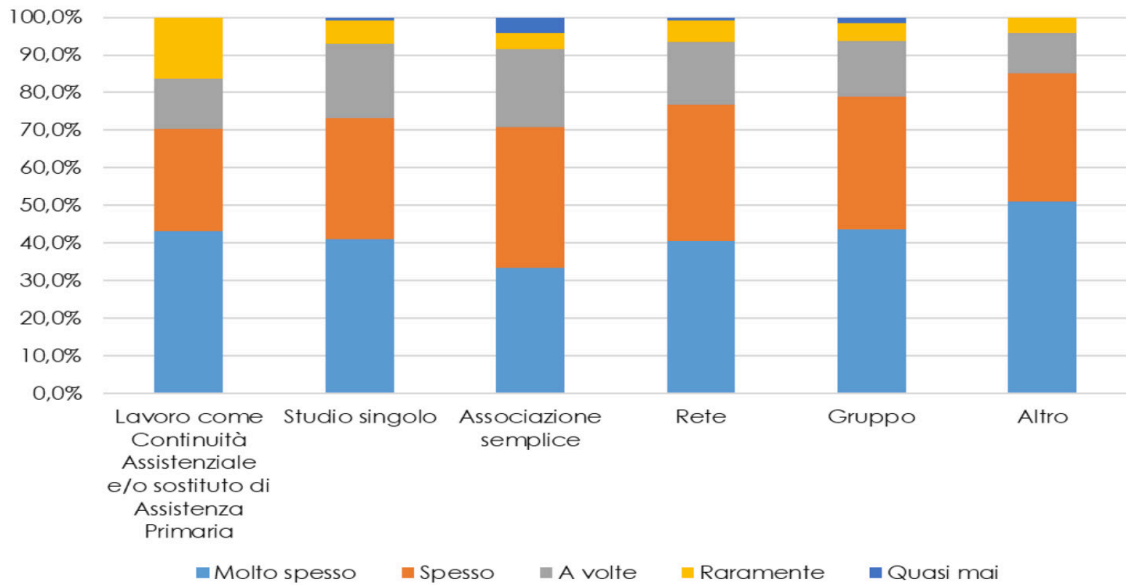
EVIDENZIAMENTO AL PAZIENTE DELL'IMPORTANZA DELL'ADERENZA - ASMA PER FASCE D'ETÀ



Fonte: Centro Studi della FIMMG in collaborazione con C.R.E.A. Sanità

FIGURA 31

EVIDENZIAMENTO AL PAZIENTE DELL'IMPORTANZA DELL'ADERENZA - ASMA PER TIPOLOGIA DI ATTIVITÀ

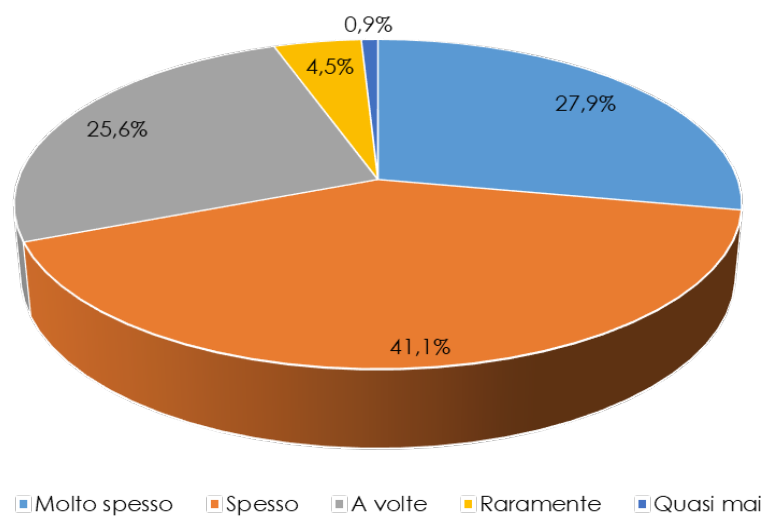


Fonte: Centro Studi della FIMMG in collaborazione con C.R.E.A. Sanità

NELLA TUA PRATICA PROFESSIONALE, SEI SOLITO EVIDENZIARE AL PAZIENTE L'IMPORTANZA DELL'ADERENZA ALLA TERAPIA: TERAPIA IPOLIPEMIZZANTE

FIGURA 32

EVIDENZIAMENTO AL PAZIENTE DELL'IMPORTANZA DELL'ADERENZA - TERAPIA IPOLIPEMIZZANTE



Fonte: Centro Studi della FIMMG in collaborazione con C.R.E.A. Sanità

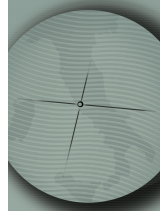
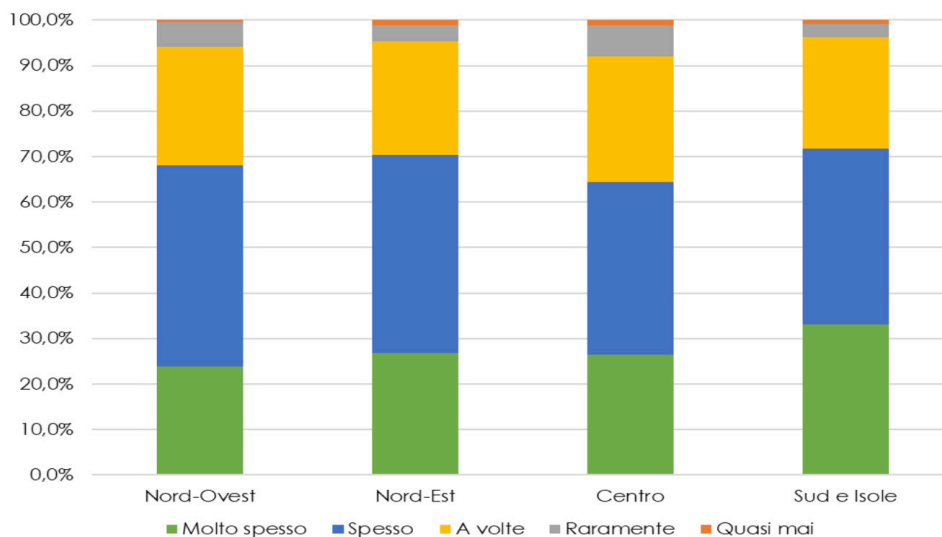


FIGURA 33

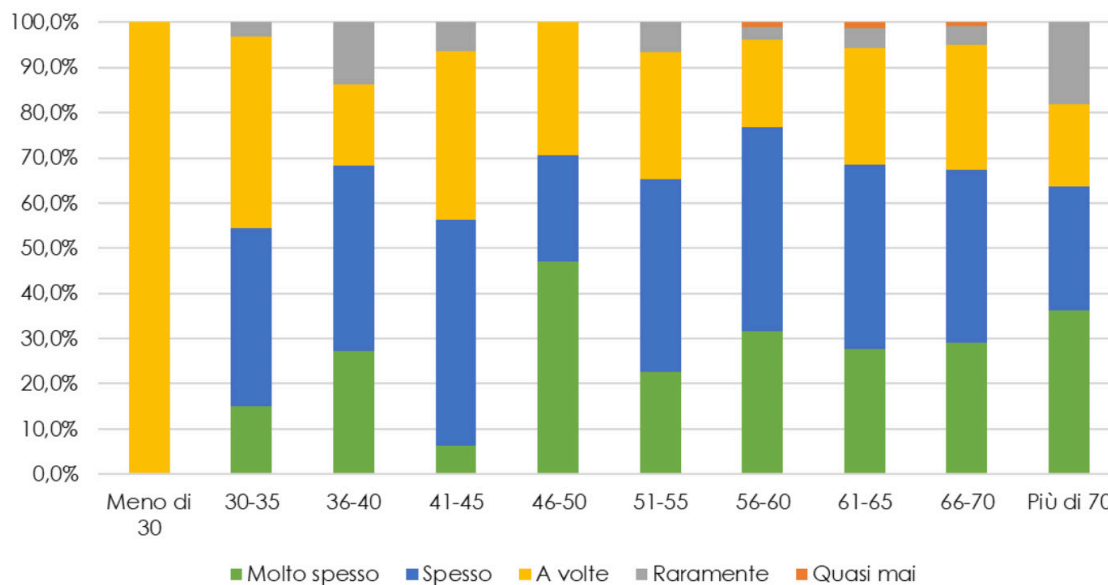
EVIDENZIAMENTO AL PAZIENTE DELL'IMPORTANZA DELL'ADERENZA – TERAPIA IPOLIPEMIZZANTE PER RIPARTIZIONE



Fonte: Centro Studi della FIMMG in collaborazione con C.R.E.A. Sanità

FIGURA 34

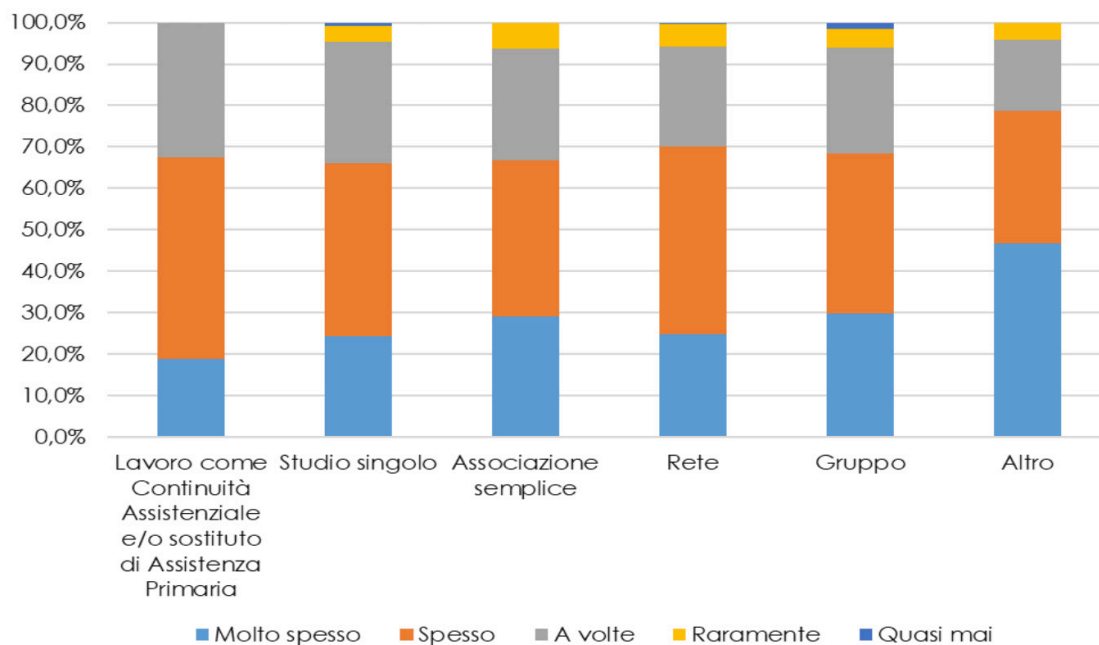
EVIDENZIAMENTO AL PAZIENTE DELL'IMPORTANZA DELL'ADERENZA – TERAPIA IPOLIPEMIZZANTE PER FASCE D'ETÀ



Fonte: Centro Studi della FIMMG in collaborazione con C.R.E.A. Sanità

FIGURA 35

EVIDENZIAMENTO AL PAZIENTE DELL'IMPORTANZA DELL'ADERENZA  
TERAPIA IPOLEPEMIZZANTE PER TIPOLOGIA DI ATTIVITÀ

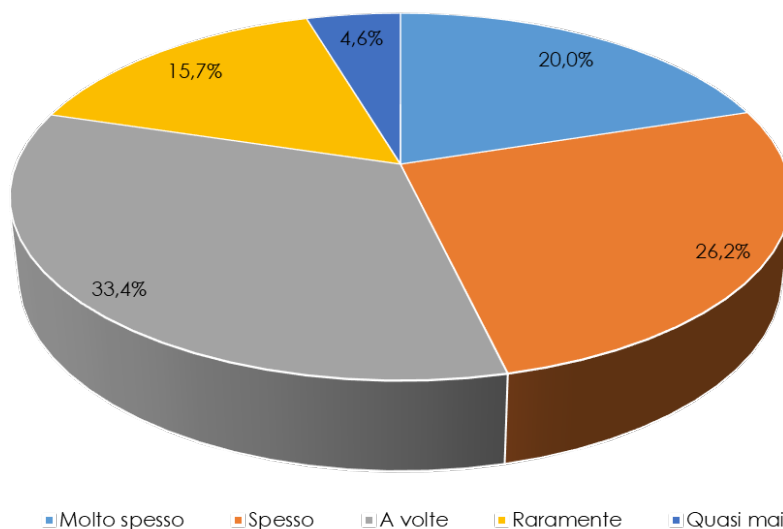


Fonte: Centro Studi della FIMMG in collaborazione con C.R.E.A. Sanità

NELLA TUA PRATICA PROFESSIONALE, SEI SOLITO EVIDENZIARE AL PAZIENTE  
L'IMPORTANZA DELL'ADERENZA ALLA TERAPIA: ANTIBIOTICO TERAPIA

FIGURA 36

EVIDENZIAMENTO AL PAZIENTE DELL'IMPORTANZA DELL'ADERENZA - ANTIBIOTICO TERAPIA



Fonte: Centro Studi della FIMMG in collaborazione con C.R.E.A. Sanità

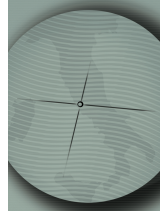
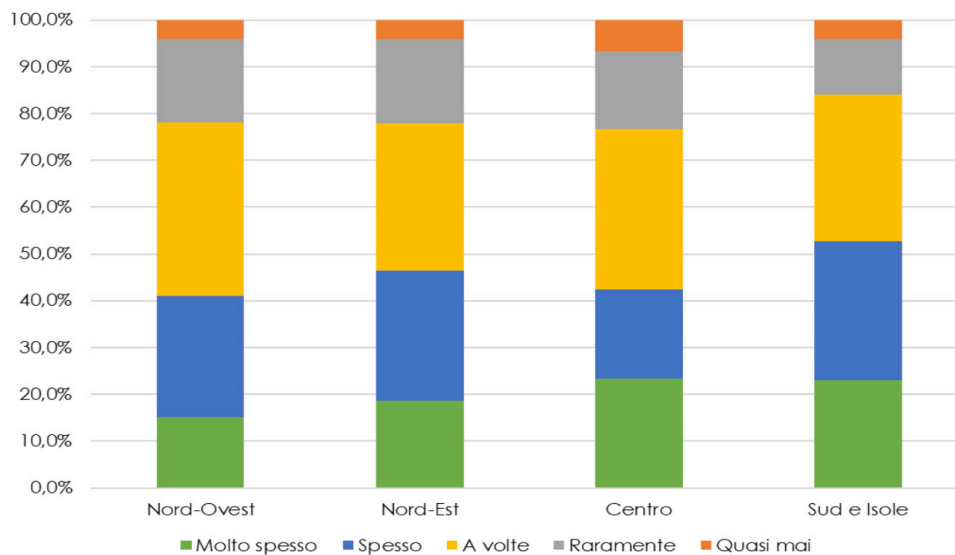


FIGURA 37

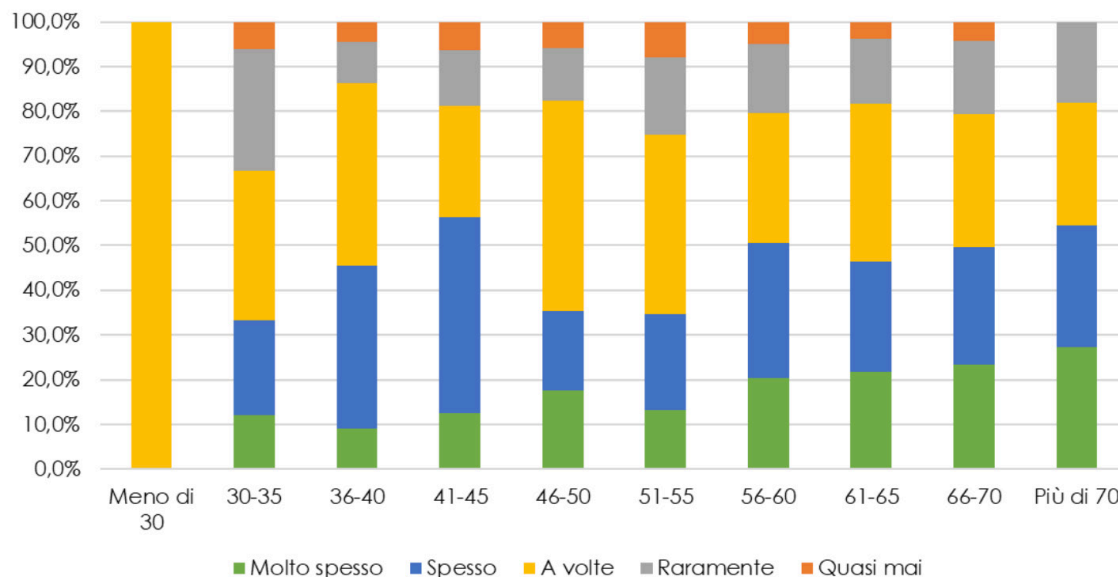
EVIDENZIAMENTO AL PAZIENTE DELL'IMPORTANZA DELL'ADERENZA – ANTIBIOTICO TERAPIA PER RIPARTIZIONE



Fonte: Centro Studi della FIMMG in collaborazione con C.R.E.A. Sanità

FIGURA 38

EVIDENZIAMENTO AL PAZIENTE DELL'IMPORTANZA DELL'ADERENZA – ANTIBIOTICO TERAPIA PER FASCE D'ETÀ



Fonte: Centro Studi della FIMMG in collaborazione con C.R.E.A. Sanità

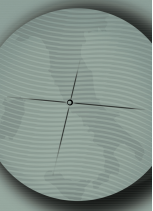
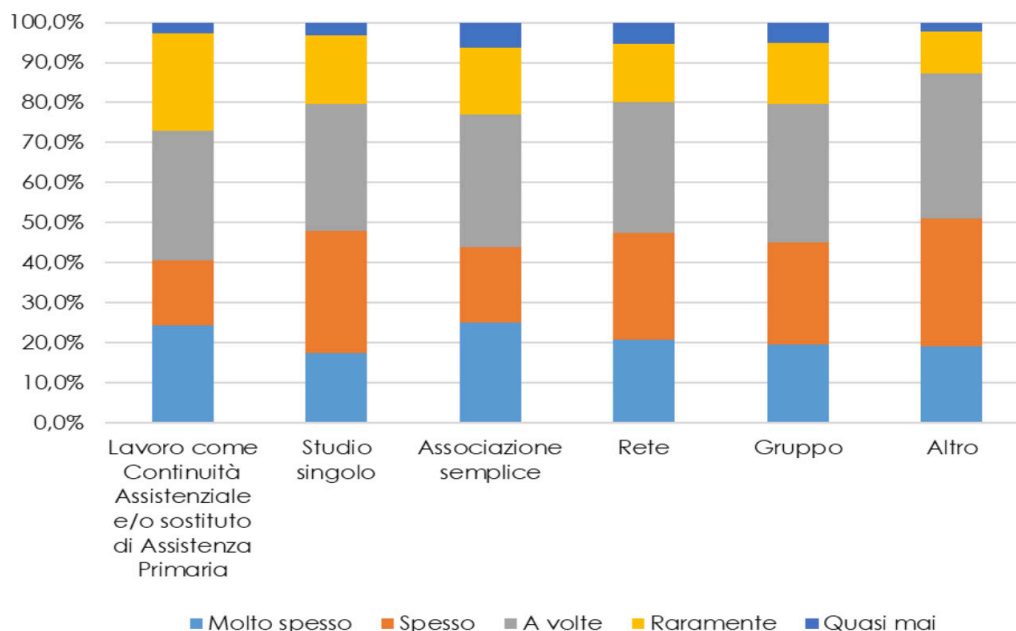


FIGURA 39

EVIDENZIAMENTO AL PAZIENTE DELL'IMPORTANZA DELL'ADERENZA ANTIBIOTICO TERAPIA PER TIPOLOGIA DI ATTIVITÀ

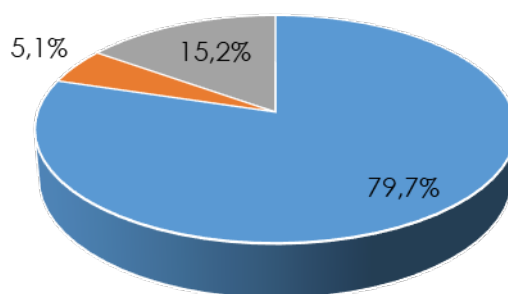


Fonte: Centro Studi della FIMMG in collaborazione con C.R.E.A. Sanità

RITIENI CHE UNA MAGGIORE INFORMAZIONE/FORMAZIONE DEI DIVERSI OPERATORI POSSA CONTRIBUIRE AD UN MIGLIORAMENTO DELL'ADERENZA TERAPEUTICA?

FIGURA 40

UTILITÀ DI UNA MAGGIORE INFORMAZIONE/FORMAZIONE DEGLI OPERATORI AL MIGLIORAMENTO DELL'ADERENZA TERAPEUTICA



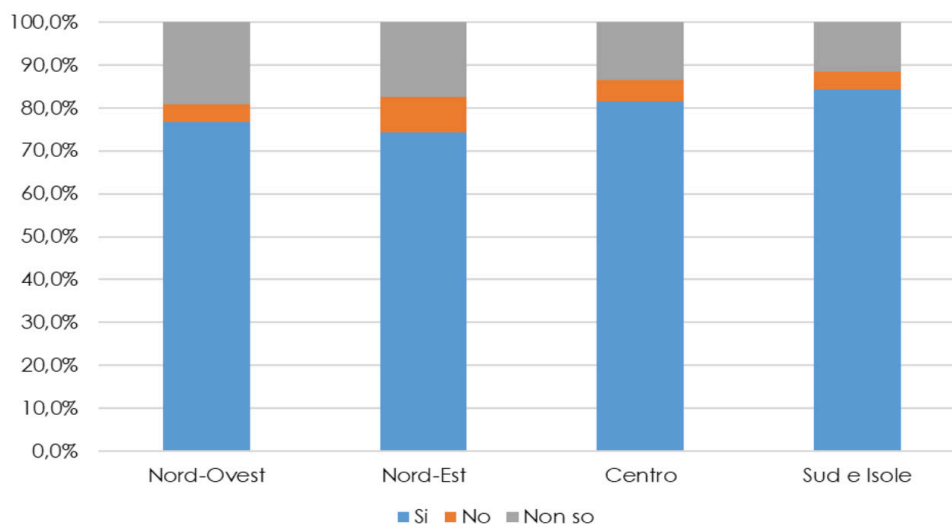
■ Si ■ No ■ Non so

Fonte: Centro Studi della FIMMG in collaborazione con C.R.E.A. Sanità



FIGURA 41

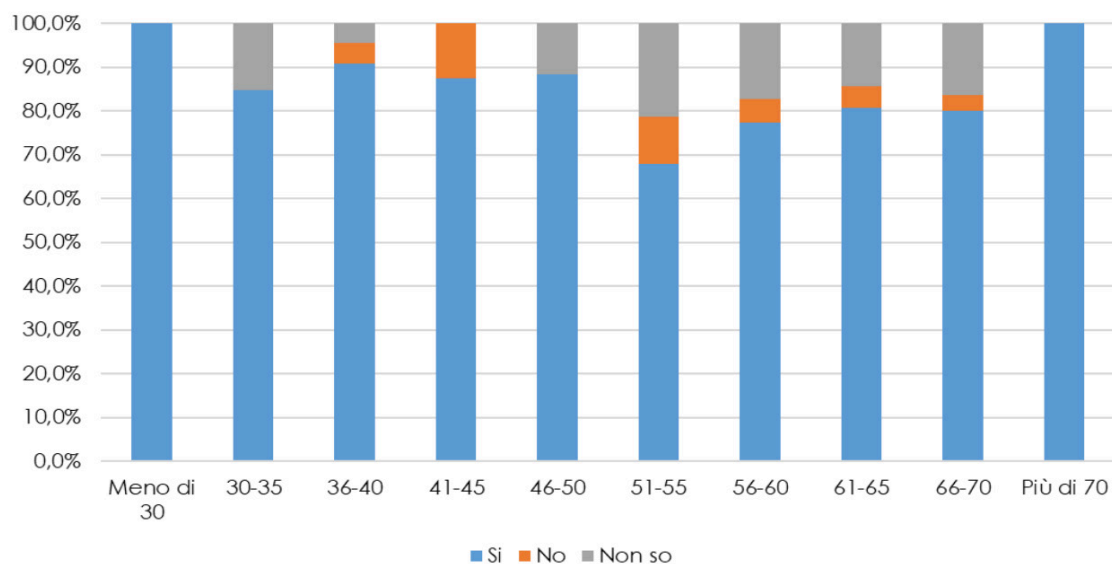
UTILITÀ DI UNA MAGGIORE INFORMAZIONE/FORMAZIONE DEGLI OPERATORI AL MIGLIORAMENTO DELL'ADERENZA TERAPEUTICA PER RIPARTIZIONE



Fonte: Centro Studi della FIMMG in collaborazione con C.R.E.A. Sanità

FIGURA 42

UTILITÀ DI UNA MAGGIORE INFORMAZIONE/FORMAZIONE DEGLI OPERATORI AL MIGLIORAMENTO DELL'ADERENZA TERAPEUTICA PER FASCE D'ETÀ



Fonte: Centro Studi della FIMMG in collaborazione con C.R.E.A. Sanità

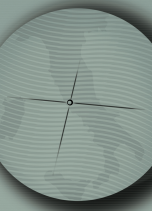
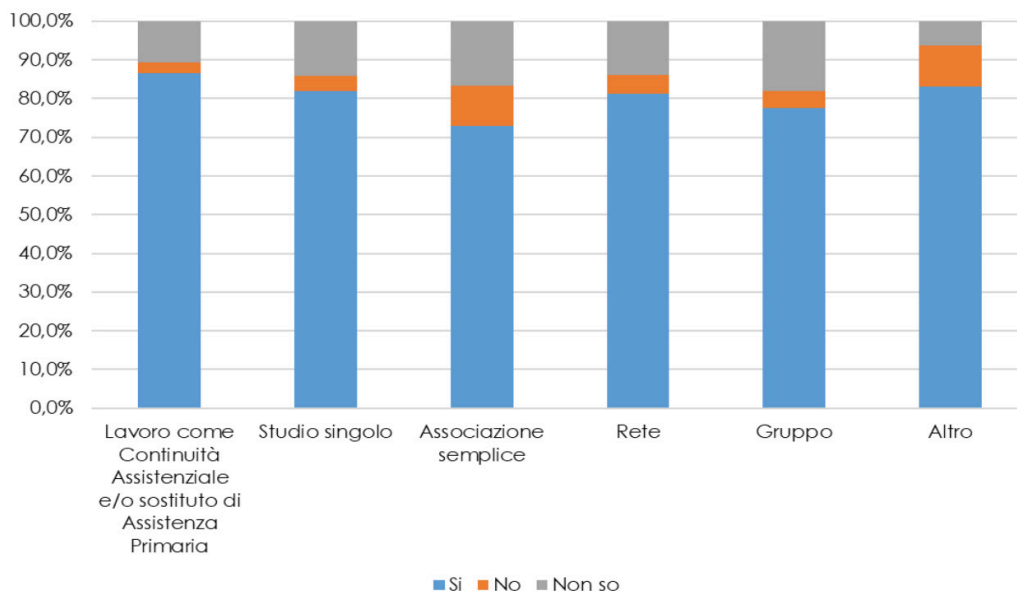


FIGURA 43

UTILITÀ DI UNA MAGGIORE INFORMAZIONE/FORMAZIONE DEGLI OPERATORI AL MIGLIORAMENTO DELL'ADERENZA TERAPEUTICA PER TIPOLOGIA DI ATTIVITÀ

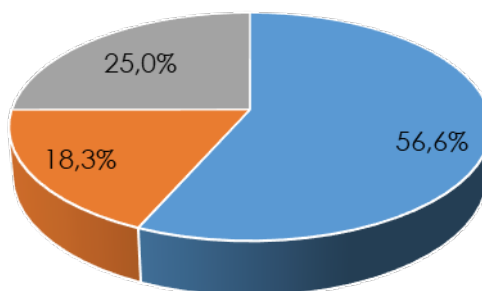


Fonte: Centro Studi della FIMMG in collaborazione con C.R.E.A. Sanità

PENSI CHE SIA OPPORTUNO UTILIZZARE TECNOLOGIE EVOLUTE, ANCHE IN TELEMEDICINA, PER MONITORARE/MIGLIORARE L'ADERENZA ALLA TERAPIA

FIGURA 44

UTILITÀ DELL'UTILIZZO DI TECNOLOGIE EVOLUTE PER IL MONITORAGGIO/MIGLIORAMENTO DELL'ADERENZA TERAPEUTICA



■ Si ■ No ■ Non so

Fonte: Centro Studi della FIMMG in collaborazione con C.R.E.A. Sanità

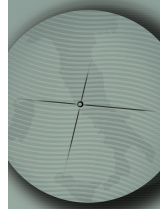
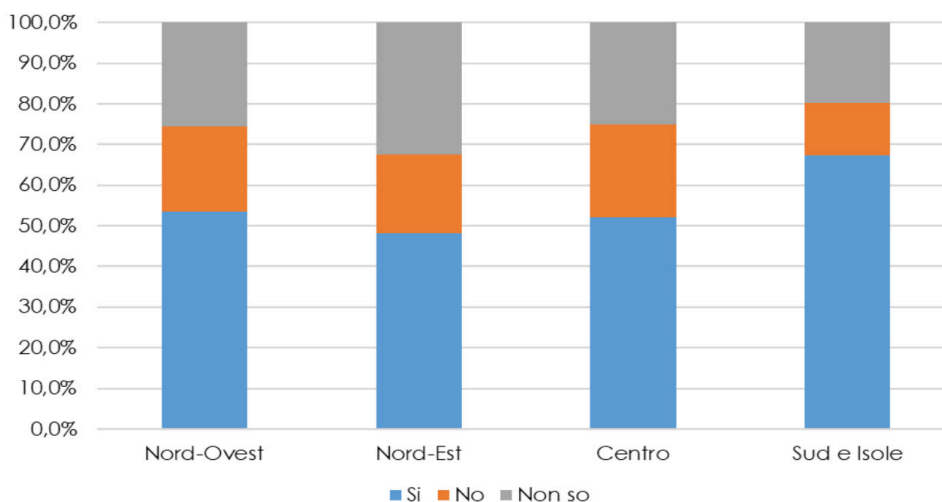


FIGURA 45

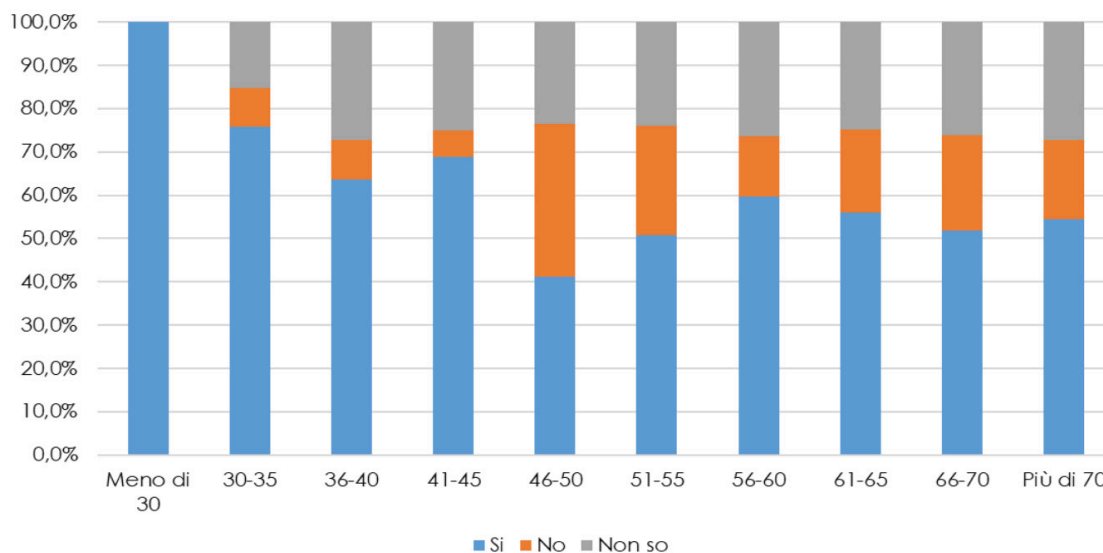
UTILITÀ DELL'UTILIZZO DI TECNOLOGIE EVOLUTE PER IL MONITORAGGIO/MIGLIORAMENTO DELL'ADERENZA TERAPEUTICA PER RIPARTIZIONE



Fonte: Centro Studi della FIMMG in collaborazione con C.R.E.A. Sanità

FIGURA 46

UTILITÀ DELL'UTILIZZO DI TECNOLOGIE EVOLUTE PER IL MONITORAGGIO/MIGLIORAMENTO DELL'ADERENZA TERAPEUTICA PER FASCE D'ETÀ



Fonte: Centro Studi della FIMMG in collaborazione con C.R.E.A. Sanità

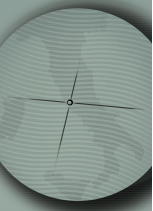
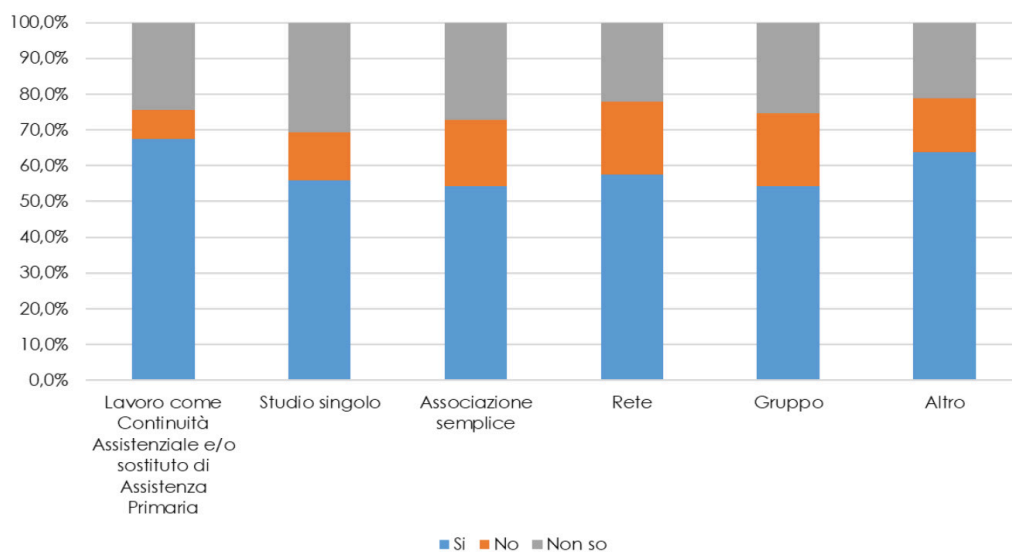


FIGURA 47

UTILITÀ DELL'UTILIZZO DI TECNOLOGIE EVOLUTE PER IL MONITORAGGIO/MIGLIORAMENTO DELL'ADERENZA TERAPEUTICA PER TIPOLOGIA DI ATTIVITÀ



Fonte: Centro Studi della FIMMG in collaborazione con C.R.E.A. Sanità

