

Gerardo Medea¹, Damiano Parretti²

¹ Responsabile Nazionale Area Metabolica SIMG; ² Responsabile Nazionale Area Cardiovascolare SIMG

Progetto App.Ter: sostenere l'aderenza e la continuità terapeutica nella cura dell'ipertensione arteriosa in Medicina Generale

Introduzione e rationale scientifico

Molte indagini osservative confermano ormai in maniera inequivocabile che nell'ambito della gestione delle patologie croniche il problema cruciale per ottenere buoni risultati di salute è l'aderenza, la persistenza e la compliance ai trattamenti (farmacologici o meno) assegnati ai pazienti. Infatti, l'assunzione saltuaria dei farmaci è inutile (cioè inefficace) ed essa, insieme alla "non-assunzione", è responsabile di un possibile aggravamento della patologia, della comparsa di complicanze con un maggior peso economico per il SSN e, in definitiva, di una peggiore qualità di vita per il paziente.

Una recente e autorevole ricerca osservazionale-retrospettiva, ad esempio, realizzata dall'istituto di ricerca Health Search nel 2009 e pubblicata sulla Rivista *Circulation* (Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M, et al. *Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients*. *Circulation* 2009;120:1598-605) ha dimostrato che i soggetti con nuova diagnosi di ipertensione, liberi da altre malattie cardiovascolari, con un'aderenza ottimale alla terapia antipertensiva, sono a minor rischio di sviluppare eventi cardiovascolari se confrontati con soggetti che utilizzano sporadicamente gli stessi farmaci, con una riduzione del Rischio relativo del 38% rispetto ai

soggetti con bassa aderenza (HR = 0,62; 95% IC 0,40-0,96; p = 0,032).

Il problema dell'aderenza alle terapie farmacologiche è assai complesso e governato da numerose variabili, che coinvolgono aspetti clinici, farmacologici, psicologici, culturali e sociali. Tra i tanti problemi riteniamo che frequenti e ingiustificati switch terapeutici tra generici all'interno del flusso prescrittivo potrebbero concorrere a una ridotta *compliance/aderence* ai trattamenti dei pazienti cronici.

Già nel 2014 il progetto Con.Ter (<http://www.progettoasco.it/conter-progetto-analisi-continuita-terapeutica-in-medicina-generale/>) aveva esplorato con un'indagine originale (per metodi e strumenti) il problema dei flussi prescrittivi tra generici, concludendo tra l'altro che lo switch tra questi farmaci è stato registrato nel 33% di tutti i casi di sostituzione e che, in questa situazione, tra i motivi di insoddisfazione del paziente (72/1448 pari al 5,1% degli intervistati) vi erano la sensazione di diversa efficacia, la comparsa di effetti collaterali/allergia e il diverso package.

Il problema deve essere attentamente tenuto in considerazione da parte del medico curante, poiché non è garantita la bioequivalenza terapeutica tra due farmaci generici (lo è, invece, tra il farmaco brand originatore e i suoi equivalenti).

Il progetto Con.Ter, realizzato nel corso dell'anno 2014, prevedeva tuttavia una seconda fase di sviluppo con l'ambizioso e affascinante obiettivo di mettere a punto strumenti e modalità operative a supporto dei medici e dei pazienti (anche tra loro interagenti), per migliorare l'aderenza ai trattamenti e quindi gli output e gli outcome della malattia.

È stata così ideata e realizzata nel 2015 una nuova iniziativa chiamata "App.Ter" (APPropriatezza TERapeutica) la quale, prendendo a pretesto l'ipertensione arteriosa, una patologia molto frequente nell'ambito delle cure primarie (ogni medico di medicina generale, MMG, con 1.500 assistiti ha in carico tra i 300 e i 400 pazienti affetti da questo problema) ha cominciato a porre le premesse per raggiungere l'ambizioso obiettivo.

Nonostante la disponibilità di terapie efficaci e sicure e di linee guida ed evidenze inconfutabili sull'argomento, nel nostro Paese solo il 37% della popolazione ipertesa raggiunge un adeguato controllo pressorio*.

E i motivi sono legati essenzialmente a una scarsa aderenza ai trattamenti, all'inerzia terapeutica e all'insufficiente ricorso alle terapie di associazione. In taluni

* Tocci G, Rosei EA, Ambrosioni E, et al. *Blood pressure control in Italy: analysis of clinical data from 2005-2011 surveys on hypertension*. *J Hypertens* 2012;30:1065-74

casi si può trattare di una “semplice e in buona fede dimenticanza” circa la corretta assunzione delle terapie croniche. A ciò si aggiunge anche un altro fattore: la scarsa conoscenza del proprio controllo pressorio, poiché sono ancora pochi i pazienti che si sottopongono all’automonitoraggio domiciliare della pressione oppure che, pur facendolo, non comunicano tali risultati al proprio medico curante.

Lo scenario che da questo punto vista offre l’osservatorio nazionale sui farmaci OSMED (OSMED. *L’uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale anno 2011*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2012) è sconsigliante: la percentuale di pazienti ipertesi aderenti (> 290 Unità posologiche/anno) raggiunge nel 2011 solo il 61%, con una crescita rispetto all’anno precedente solo di 1,5 punti in percentuale. La situazione è leggermente migliore nei pazienti con comorbidità, ma è lungi dall’essere soddisfacente e tale da mettere in sicurezza i pazienti (Fig. 1).

Obiettivi e strumenti di indagine del progetto App.Ter

Il progetto App.Ter (realizzato da SIMG, Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie con il contributo di Zentiva – Gruppo Sanofi) si pone l’obiettivo complessivo di migliorare output e outcome clinici (cioè il raggiungimento dei target pressori ottimali) dei pazienti ipertesi attraverso l’uso di strumenti di monitoraggio e di supporto alla comunicazione/interazione

tra paziente e medico curante, consentendo un flusso bidirezionale col fine ultimo di migliorare gli hard endpoint della malattia (incidenti cardiovascolari).

Gli obiettivi specifici sono, invece:

- consentire al MMG un monitoraggio dei pazienti ipertesi circa l’aderenza ai trattamenti per l’ipertensione e il livello di raggiungimento dei target terapeutici;
- migliorare l’aderenza ai trattamenti per l’ipertensione e il raggiungimento dei target pressori con idonei strumenti di interazione tra medico e paziente;
- valutare il grado di soddisfazione, circa le metodiche utilizzate e i risultati, dei MMG e dei pazienti coinvolti.

Nella prima fase del nuovo disegno e in premessa a tutta l’impalcatura progettuale, ci siamo posti l’obiettivo di indagare con una nuova survey, in quale misura si verificano switch terapeutici da un farmaco antipertensivo brand (originatore) vs un equivalente o da un equivalente brand vs un diverso equivalente brand e se essi hanno causato dei problemi al paziente (ad es. minore aderenza ai trattamenti, confusione nelle terapie, ecc.). Sono stati allo scopo invitati in un corso master (Firenze, 14 febbraio 2015) 12 MMG in rappresentanza di tutte le regioni Italiane, i quali hanno poi coinvolto ciascuno 10 colleghi nelle rispettive province (Tab. I).

Ogni MMG ha effettuato un numero minimo di 10 interviste a pazienti ipertesi (sono state raccolte complessivamente 1.451 interviste). Come per il progetto Con.Ter, i MMG sono stati supportati da un software

TABELLA I.

Province italiane coinvolte nella survey del progetto App.Ter.

| |
|-------------|
| Alessandria |
| Aosta |
| Cagliari |
| Caserta |
| Catania |
| Genova |
| Latina |
| Pavia |
| Pesaro |
| Pordenone |
| Potenza |
| Teramo |

appositamente realizzato che, utilizzando i dati della cartella clinica del MMG, si è incaricato di:

- selezionare i pazienti con la diagnosi di ipertensione che avevano ricevuto, nei precedenti 7 giorni, almeno “una” prescrizione di un farmaco generico o equivalente (qualsiasi brand) per la terapia dell’ipertensione e per la quale si era verificato in passato (due anni precedenti) almeno uno switch terapeutico identificato attraverso il cambio del codice AIC;
- selezionare in modo random uno dei farmaci antipertensivi prescritti rispetto al quale basare l’intervista (nel caso di poli-terapie);
- proporre in sequenza automatica e logica le 11 domande dell’intervista;
- inviare i dati (anonimi) al server centrale per l’immediata elaborazione degli stessi.

I risultati della survey sono di seguito esposti e commentati e saranno ufficialmente presentati nel corso del prossimo Congresso nazionale SIMG (Firenze, 27 novembre 2015).

Risultati

67 MMG hanno intervistato 1.451 pazienti ipertesi (con una media di 24 interviste per

FIGURA 1.

Percentuale di pazienti aderenti alla terapia con antipertensivi in soggetti con specifiche indicazioni al trattamento (OSMED 2012).

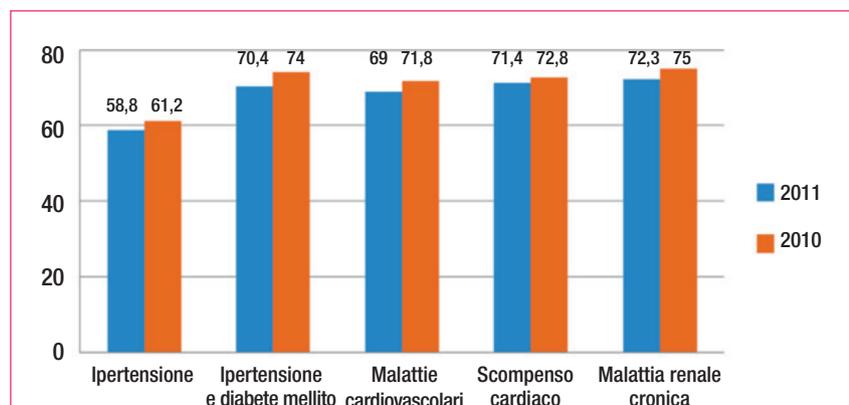
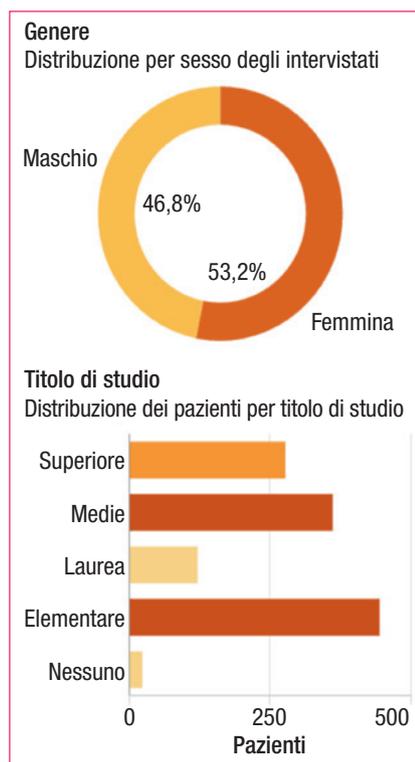


FIGURA 2.

Caratteristiche generali dei pazienti intervistati nel progetto App.Ter.



MMG). Le caratteristiche demografiche della popolazione intervistata sono rappresentate nella Figura 2. L'età media dei pazienti è risultata di 70 anni (53,2% femmine), per il 30,6%, con un titolo di studio "elementare" e per il 24,9% "medio"; il numero medio di molecole per l'ipertensione assunte dalla coorte di pazienti è risultato pari a tre.

Il 50,2% degli intervistati dichiara che nel corso dell'ultimo anno ha verificato o gli è stato notificato che la pressione è meno controllata (N = 729\1451) (Fig. 3). Relativamente al significato di "pressione meno controllata", abbiamo deciso di non approfondire il problema, ma di basarci esclusivamente sulle generiche, ma importanti sensazioni dei pazienti.

La domanda "Le capita di dimenticare di assumere farmaci per l'ipertensione?" (Fig. 4), rivolta all'intera coorte di pazienti ipertesi, è cruciale per ottenere qualche dato circa la compliance ai trattamenti antipertensivi. Ebbene su 1.451 intervistati, ben il 41,2% ammette di dimenticarne l'as-

FIGURA 3.

Risposte alla domanda 1 (Nell'ultimo anno ha verificato o le è stato detto che la sua pressione è meno controllata?).

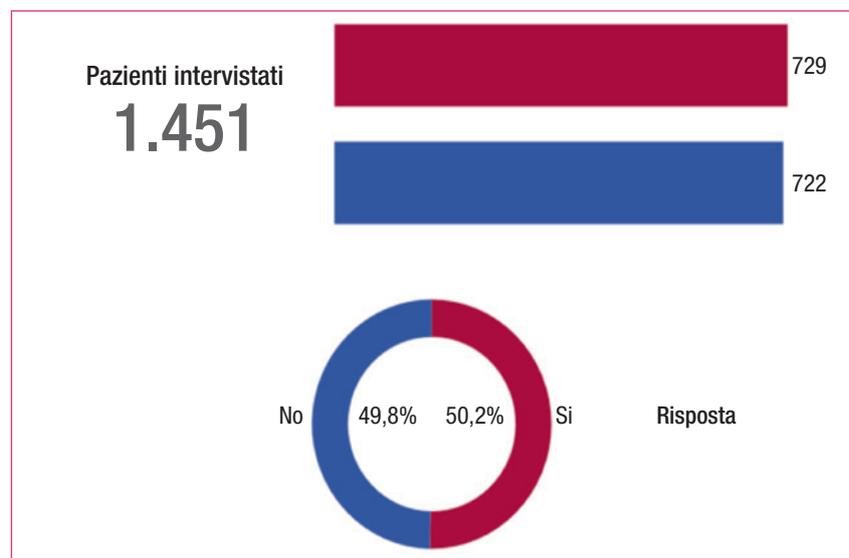
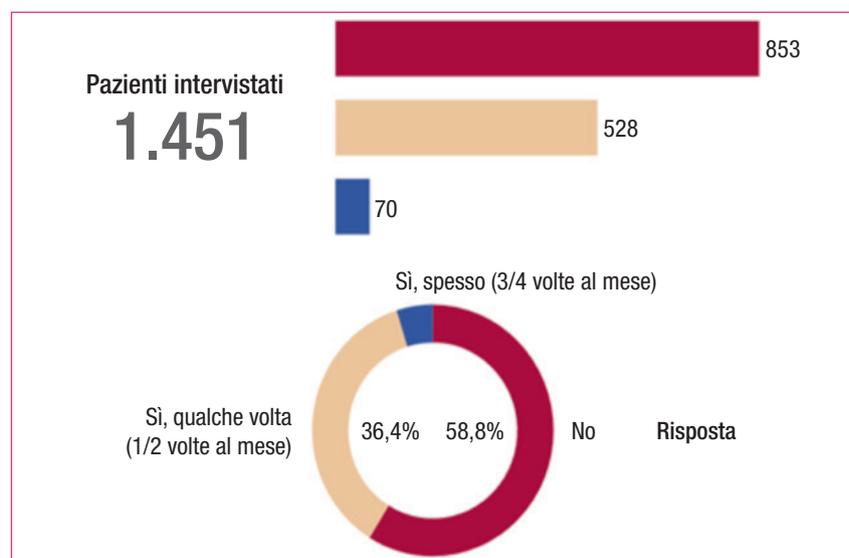


FIGURA 4.

Risposte alla domanda 10 (Le capita di dimenticare di assumere farmaci per l'ipertensione?).



sunzione da 1-2 volte a 3-4 volte al mese (N = 598).

Il 40,8% del campione dichiara di aver rifiutato la proposta del farmacista di sostituire con un equivalente (e in qualunque modalità cioè sia *originator* vs equivalente, sia tra due equivalenti) un farmaco per l'ipertensione, ben il 31,8% invece l'ha accettata; solo il 27% dei pazienti non ha mai ricevuto nessuna proposta di switch (Fig. 5).

Per i 461 pazienti nei quali si è verificato uno switch (31,8% del totale), nella grande maggioranza dei casi esso si è realizzato nella modalità *originator* verso generico o equivalente e nei restanti casi tra due generici (Fig. 6).

Sempre nello stesso gruppo di 461 pazienti che hanno accettato la sostituzione, circa il 55% dichiara di non aver avuto problemi a seguito della stessa, mentre il 25% riferisce

FIGURA 5.

Risposte alla domanda 2 (Il farmacista le ha mai proposto di cambiare qualcuno dei suoi farmaci per l'ipertensione?).

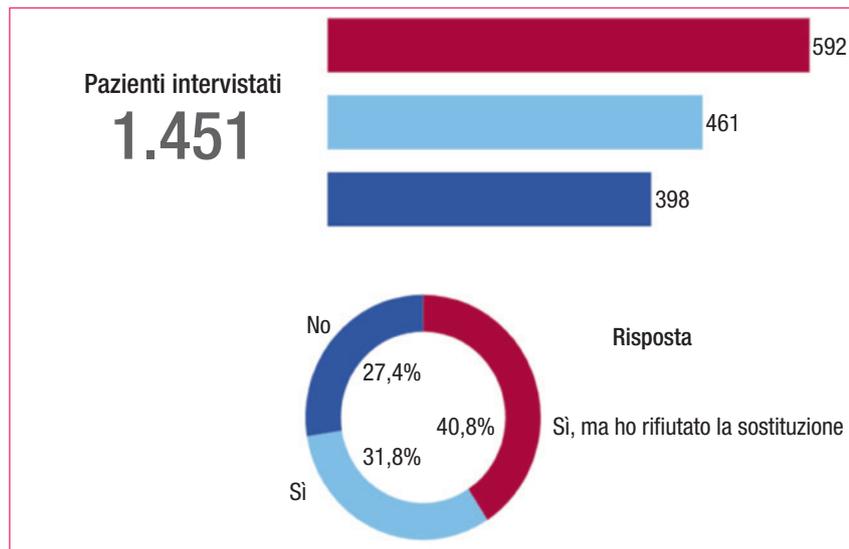
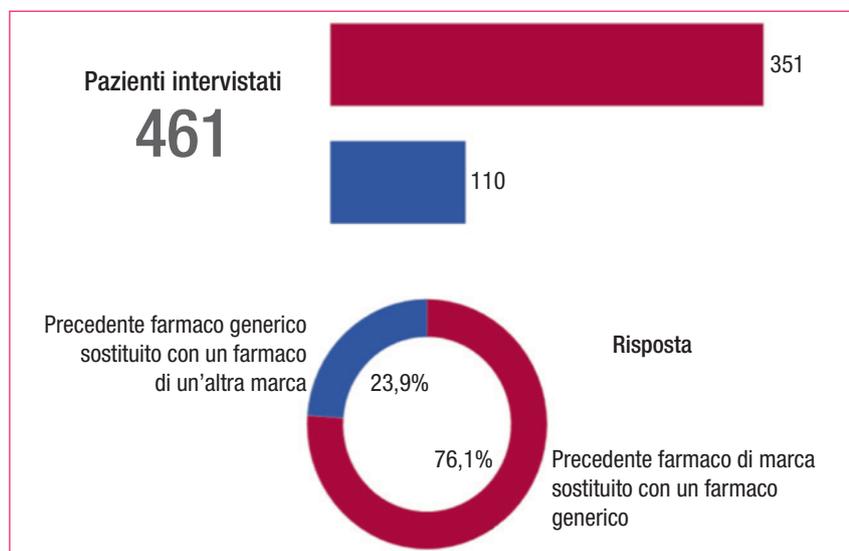


FIGURA 6.

Risposte alla domanda 3 (Con quale modalità è avvenuta la sostituzione?).



di aver riscontrato confusione e difficoltà a riconoscere le diverse confezioni. Solo il 13% di 461 pazienti dichiara, invece, una sensazione di minor efficacia terapeutica. Percentuali più piccole hanno ricevuto le risposte combinate e la comparsa di effetti avversi (1,3%) (domanda 4).

I sottogruppi di pazienti che hanno dichiarato un qualsiasi problema a seguito della terapia con generici (tra i soggetti che hanno avuto uno switch [N = 210, domanda 4] e tra quelli

che assumono farmaci generici per l'ipertensione [(N = 70, domanda 8)], tutti identificano nella stragrande maggioranza dei casi (50 e 75% rispettivamente) il medico curante, quale il soggetto che meglio e più di tutti lo potrebbe prevenire o risolvere.

Discussione

Pochissime indagini sono state effettuate in Italia per indagare le cause e le moda-

lità con le quali all'interno del flusso prescrittivo si verificano switch terapeutici e circa l'informazione dei cittadini sui farmaci generici. Una di questa è stata proprio la survey del progetto Con.Ter (Con.Ter: progetto di analisi della Continuità Terapeutica in Medicina Generale, <http://www.progettoasco.it/conter-progetto-analisi-continuita-terapeutica-in-medicina-generale/>).

Certamente nessuna indagine di questo tipo è stata condotta dal punto di vista della terapia antipertensiva. La survey del progetto App.Ter rappresenta perciò un'assoluta novità. Come la precedente del progetto Con.Ter, anche la survey App.Ter ha ottenuto un elevato numero di risposte grazie alle nuove, semplici e rapide modalità di gestione dell'intervista e del flusso di dati. A differenza di altre indagini (effettuate in genere da agenzie esterne) le interviste sono state infatti effettuate direttamente dai medici curanti dei pazienti, con il vantaggio di ottenere informazioni più precise e affidabili. Il paziente non è sempre in grado di ricordare perfettamente e consapevolmente cosa è accaduto in farmacia se non è guidato da un operatore che conosce le premesse che hanno portato alla prescrizione stessa e il contesto socio-culturale del paziente; il sistema di raccolta dati, inoltre, ha garantito una perdita pressoché nulla di dati, che sono altamente probabili con altri e più arcaici sistemi.

Il risultato più eclatante della nostra survey è che è molto alta poi la percentuale (72,6%) di soggetti che hanno ricevuto dal farmacista una proposta di sostituzione di almeno uno dei farmaci per l'ipertensione, alcuni rifiutandola (40,8%), altri accettandola (31,8%). Ciò tuttavia è normale e logico: va ricordato infatti che il farmacista in caso di presentazione di una ricetta con la prescrizione di un farmaco *branded* è obbligato per legge a proporre al cliente la sostituzione con un generico o equivalente a minor costo, qualora esso sia in commercio. Tuttavia switch frequenti e ingiustificati e soprattutto tra generici, non giovano alla compliance/aderenza terapeutica e possono creare, in qualche caso, problemi al paziente, non danno certezze circa

l'efficacia terapeutica, poiché come già discusso in premessa, non è garantita la bioequivalenza tra generici. Riteniamo che per evitare queste criticità sia importante una corretta comunicazione tra medico e paziente, al quale dovrebbe essere spiegato in modo semplice "il flusso prescrittivo", le eventuali criticità e le armi a sua disposizione per evitarle. In pratica: se al momento non è possibile impedire le sostituzioni da parte del farmacista, almeno limitiamo i danni attraverso un intervento consapevole del paziente.

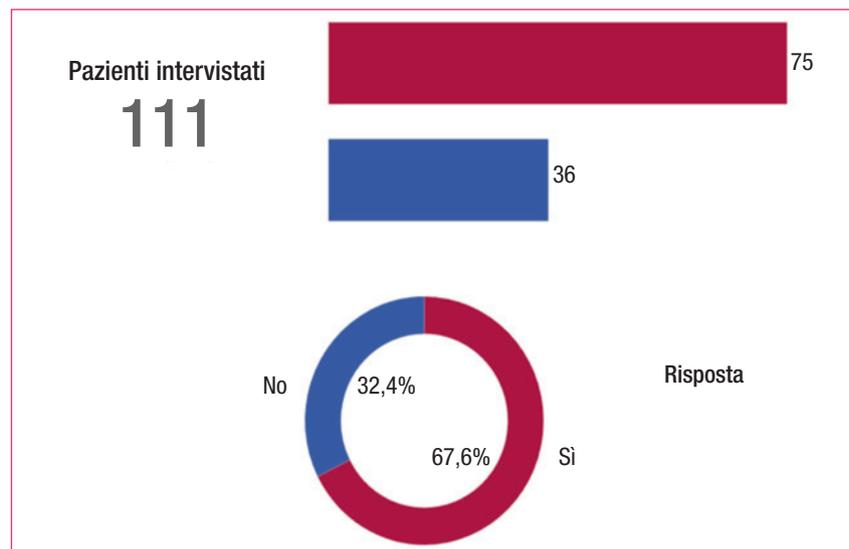
Nelle risposte dei pazienti alla prima domanda circa la normalità o meno dei valori pressori, il 50,2% riferisce uno scarso controllo degli stessi, come si evince peraltro anche in molti studi osservazionali. Le ragioni di tale insuccesso sono molte e complesse, ma qualche spunto di riflessione ci è stato fornito dalla nostra survey. L'analisi per sottogruppi, per esempio, rivela che tra i soggetti che hanno accettato comunque una sostituzione di uno o più farmaci antiipertensivi (N = 461) (sia *originator branded* vs equivalente che equivalente vs equivalente) la percentuale di scarso controllo è più alta (56,6%) sia rispetto a quelli dell'intera coorte (50,2%, N = 1491) sia rispetto al gruppo che invece non l'ha accettata (52,7%; N = 990); un dato che confermerebbe come gli switch tra farmaci generici non gioverebbero al raggiungimento degli outcome clinici.

Se addirittura andiamo a indagare il sottogruppo di pazienti (N = 111) in cui si è verificato uno switch tra due equivalenti, la percentuale di possibile insuccesso sale al 67,6% (53,2% nel gruppo da *originator branded* vs equivalente ([N = 355]) (Fig. 7).

È interessante invece rilevare che tra i due generi, le donne si oppongono alla proposta del farmacista in percentuale leggermente più alta (42,2%) rispetto agli uomini (39,2%). E per quanto riguarda il titolo di studio, i soggetti laureati respingono o accettano la proposta di switch del farmacista in percentuali più alte rispetto al gruppo con titolo di studio di licenza elementare (46,7% e 38,3% dei laureati vs 42,9% e 32,6% con titolo di studio di licenza elementare, rispettivamente) (Figg. 8, 9).

FIGURA 7.

Percentuale di soggetti che dichiarano uno scarso controllo dei valori pressori nel sottogruppo di coloro che hanno ricevuto uno switch tra due generici o equivalenti (Domanda 1: Nell'ultimo anno ha verificato o le è stato detto che la sua pressione è meno controllata?).



Sorprende anche l'alta percentuale di soggetti (40%) che ha rifiutato la sostituzione (sia da *originator branded* verso generico o equivalente sia tra due generici).

La nostra survey non prevedeva di indagare le ragioni di questa scelta, ma è probabile che in tal caso abbiano pesato (tenuto conto delle risposte maggioritarie emerse nelle domande 5 e 9) le indicazioni ricevute da parte del proprio medico curante. A conferma che una buona comunicazione medico-paziente è determinante per evitare problemi nel flusso prescrittivo dei medicinali.

La modalità di sostituzione più frequente (oltre il 76% dei casi) è quella tra *originator branded* vs generico o equivalente, ma vi è anche una discreta quota di switch tra generici (23,9%) che desta qualche perplessità. Infatti i test di bioequivalenza sono eseguiti tra il singolo prodotto equivalente e il brand originatore. Ciò però non garantisce che due generici siano tra loro bioequivalenti, perché non vengono eseguiti test di bioequivalenza tra farmaci generici.

Il problema più frequentemente dichiarato nel gruppo di soggetti in cui si è verificata una qualsiasi sostituzione è stato la confusione e la difficoltà di riconoscere le diverse confezioni. Questo dato è di gran-

dissima importanza pratica, sia per le conseguenze cliniche (rischi di sovra- o sottodosaggi, errori nell'assunzione di farmaci, attribuzione impropria a un farmaco di effetti avversi in realtà causati da un'altra molecola) ed economiche (i pazienti potrebbero impropriamente farsi ricettare la stessa molecola equivalente, ma con un brand diverso). È indubbio, infine, che un paziente "terapeuticamente confuso" è anche molto meno motivato ad assumere con regolarità la terapia assegnata.

Non ci stupisce poi il fatto che il paziente ricerchi in quasi la metà dei casi (48,6%) la soluzione (domanda 6) e/o la prevenzione (domanda 5 e 9) a queste problematiche proprio nella figura del proprio medico curante, anche solo per il fatto che la gestione dell'ipertensione arteriosa e la prescrizione dei relativi farmaci è nella quasi totalità dei casi a carico del MMG.

Tra i soggetti che non hanno riferito recenti switch terapeutici (N = 990), è consistente la percentuale di coloro che dichiarano di utilizzare attualmente farmaci originatori branded (73,3%). Ciò ha una doppia chiave di lettura: se da un lato il paziente e/o il suo medico curante sembrano preferire la "continuità terapeutica" evitando switch (riducendo così il rischio di confondimenti), dall'altro il fenomeno potrebbe essere

FIGURA 8.

A) Comportamento dei soggetti intervistati rispetto alla proposta di sostituzione da parte del farmacista e modalità di risposta nel sesso femminile. B) Comportamento dei soggetti intervistati rispetto alla proposta di sostituzione da parte del farmacista e modalità di risposta nel sesso maschile (Domanda 2: Il farmacista le ha mai proposto di cambiare qualcuno dei suoi farmaci per l'ipertensione?).

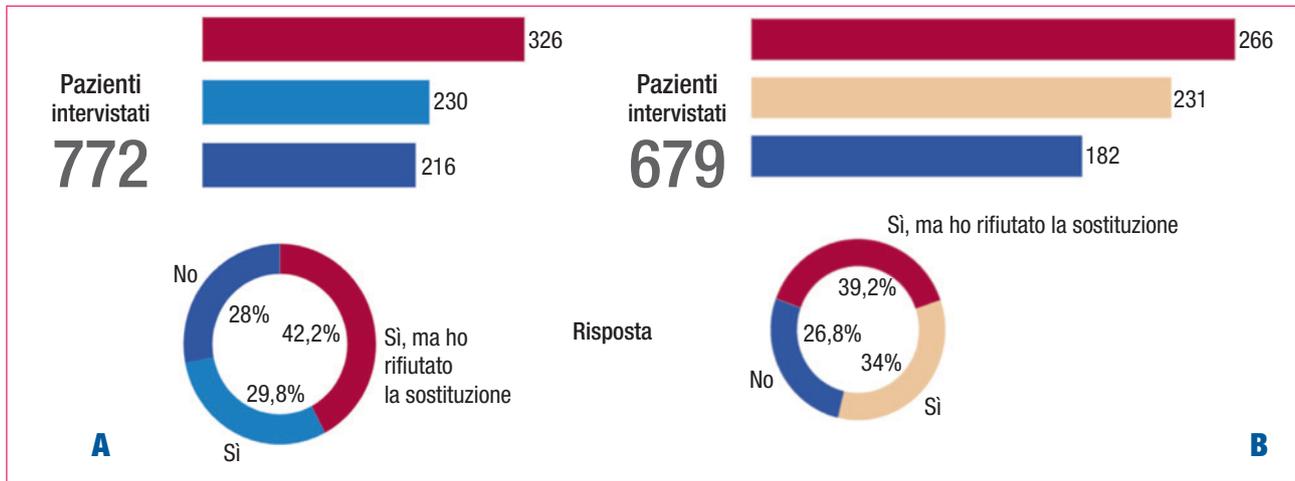
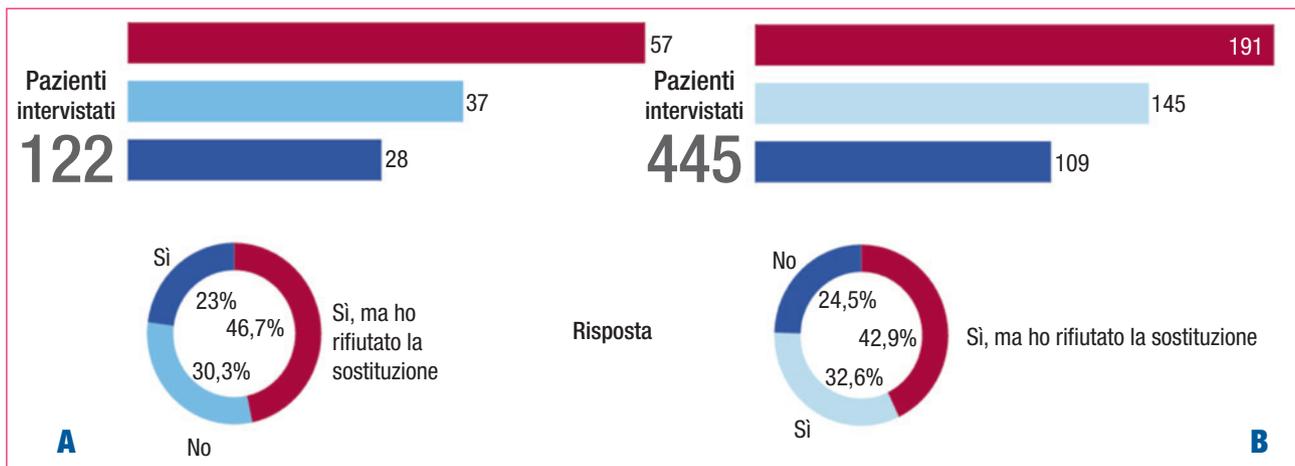


FIGURA 9.

A) Comportamento dei soggetti intervistati rispetto alla proposta di sostituzione da parte del farmacista e modalità di risposta per i titoli di studio "laurea". B) Comportamento dei soggetti intervistati rispetto alla proposta di sostituzione da parte del farmacista e modalità di risposta per i titoli di studio "licenza elementare" (Domanda 2: Il farmacista le ha mai proposto di cambiare qualcuno dei suoi farmaci per l'ipertensione?).



legato ancora a una certa diffidenza/scetticismo nei confronti dei farmaci generici. Ciò conferma il dato che vede la nostra Nazione con una delle più basse percentuali in Europa di confezioni di generici o equivalenti prescritte rispetto al totale (18%). Le cause sono da ricercare certamente in una mancata politica di sostegno culturale sui generici, centrata sulla corretta informazione ai cittadini oltre che di convincimento

“scientifico” dei medici, basato sulla formazione e sulla discussione nei luoghi e nei modi appropriati. Le incertezze su questo argomento sono così eclatanti che ancora oggi, a distanza di quasi vent’anni dall’introduzione in Italia dei farmaci generici o equivalenti (1996), esistono ancora molte incertezze semantiche. Molti degli stessi addetti ai lavori non conoscono o confondono, infatti, il significato di termini come “ON/OFF Patent”,

farmaco “originatore”, “copia”, “generico” o “equivalente”, e non hanno la consapevolezza che anche i farmaci generici sono comunque dei branded, poiché prodotti ognuno da una azienda farmaceutica esattamente come nel caso della molecola originatrice. Ciò è confermato anche dall’ultimo dato rilevato con la domanda 10); se in generale su 1.451 intervistati il 41,2% racconta di dimenticare l’assunzione da 1-2 volte a 3-4 volte al mese (N = 598), tale

percentuale aumenta nettamente (51,1%) nel sottogruppo (N = 461) che ha accettato uno switch terapeutico (di qualsiasi tipo) e addirittura sale al 55,8% in quello (N = 111) in cui si è verificato uno switch tra due generici.

Questo ci conforta nel continuare a perseguire le strategie dichiarate col progetto App.Ter al fine di elaborare metodi e strumenti, che attraverso un interscambio comunicativo tra medico e paziente, migliorino la compliance e l'aderenza ai trattamenti cronici.

Conclusioni

La survey collegata al progetto App.Ter ha fornito informazioni molto interessanti per comprendere alcune delle motivazioni che sono responsabili di una ridotta aderenza/compliance ai trattamenti cronici.

Si conferma anche una certa persistente diffidenza nei confronti del farmaco generico o equivalente: i dati ottenuti circa i flussi prescrittivi dei generici confermano la nostra convinzione di continuare nella politica di capillare informazione sui medici e

sui pazienti circa l'efficacia e la sicurezza dei farmaci generici e sui vantaggi connessi a un incremento del loro utilizzo, quali il risparmio per il paziente e il SSN, lo stimolo alla ricerca, all'innovazione, alla concorrenza e alla riduzione del prezzo dei farmaci.

Rimane, infine, ancora da sviluppare l'ultima parte del progetto App.Ter, vale a dire la messa a punto di strumenti di comunicazione/interazione medico-paziente per migliorare la gestione delle malattie croniche e i risultati di salute a essa collegati.