

**Valutazione randomizzata della revisione italiana dell'uso dei farmaci
fornita nella farmacia di comunità utilizzando l'asma come modello**

(RE I-MUR)

Numero di registrazione dello studio: ISRCTN72438848

Riassunto esecutivo

(Ottobre 2015)

Andrea Manfrin

Trudy Thomas

Janet Krska

CONTENUTI

Introduzione	3
Analisi intention to treat (ITT)	3
Analisi per protocol (PP)	3
Risultati primari (primary outcomes)	4
Risultati secondari (secondary outcomes)	5
Analisi economica	7
I dati al T9	7
Conclusione	8
Punti essenziali	9

Presentazione

Il progetto I-MUR, Italian Medicine Use Review, promosso e sostenuto dalla Federazione degli Ordini dei Farmacisti Italiani, è l'espressione di una concezione ben precisa del ruolo del farmacista e dello spazio che questo deve trovare all'interno del processo di cura, in piena collaborazione con le altre professioni sanitarie, senza appropriarsi delle competenze altrui ma, anzi, sviluppando al massimo grado la sua opera di specialista del farmaco. Questo è vero nell'ospedale, dove il ruolo del farmacista di dipartimento (o reparto) è fondamentale per garantire la sicurezza del farmaco, l'appropriatezza e l'uso razionale delle risorse. Ma è altrettanto vero nel territorio, dove l'opera del farmacista di comunità – lo prova una ricchissima letteratura scientifica – è un elemento decisivo per migliorare l'aderenza alla terapia, la sicurezza nell'uso dei medicinali prescritti dal medico e, di conseguenza, nell'evitare sprechi e maggiori costi indotti dall'aggravarsi delle malattie, in particolare quelle croniche. Ed è da qui che è nato il modello della farmacia dei servizi, tradotto poi nella Legge 69/2009.

Alle evidenze finora raccolte dalla comunità scientifica internazionale vengono ora affiancati i risultati degli studi condotti in Italia all'interno del nostro progetto. E' la prima esperienza di questo tipo condotta con i farmacisti italiani e nel setting della farmacia italiana, ma per numerosità del campione indagato, per la vasta articolazione territoriale, lo studio Re I-MUR si colloca ai vertici mondiale della ricerca nella clinical pharmacy. E' un risultato importantissimo, che è stato preceduto da anni di lavoro, che ha compreso anche uno studio di fattibilità, indagini sul gradimento e la soddisfazione da parte del paziente e del medico curante, nonché un'opera di formazione e disseminazione delle conoscenze che venivano via via ottenute. Un impegno a tratti gravoso, per il quale ringrazio sia i ricercatori della Medway School of Pharmacy, a cominciare dal professor Andrea Manfrin, sia tutti i colleghi che hanno condotto la sperimentazione sul campo, sia quelli che hanno coordinato le attività per conto della Federazione.

Quelli esposti qui sono dunque risultati preziosi, che costituiscono un patrimonio importante del farmacista italiano, che ora sta al decisore politico e sanitario saper tradurre in un vantaggio concreto per i cittadini.

Senatore Andrea Mandelli

Presidente della Federazione Ordini Farmacisti Italiani

Introduzione

Il riassunto esecutivo ha come obiettivo quello di presentare i dati e i risultati raccolti durante il periodo dello studio che si è svolto fra il mese di settembre 2014 e luglio 2015. La descrizione ha l'obiettivo di fornire informazioni dettagliate presentando i risultati ottenuti applicando due tipi di analisi: intention to treat (ITT) e per protocol (PP). L'intention to treat è stata condotta utilizzando i risultati raccolti durante l'intera durata dello studio (T0, T3, T6, T9), è stata applicata al risultato/obiettivo primario (primary outcome). L'analisi per protocol è stata applicata ai dati raccolti a T0, T3 e T6, è stata applicata al risultato primario e a quelli secondari focalizzandosi sull'analisi di dati clinici, statistici, economici, applicando anche la evidence based medicine. A questa farà seguito una presentazione succinta dei dati raccolti al T9 per poi passare alle conclusioni.

Analisi intention to treat (ITT)

L'analisi intention to treat è stata condotta sul campione dei pazienti arruolati al T0, 660 (GA) e 667 (GB). L'importanza di condurre l'analisi ITT è sottolineata da CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) e NICE (National Institute for Health and Care Excellence) in quanto è noto che quando il soggetto è stato randomizzato, deve essere analizzato ("once randomized always analysed"). Nella conduzione dell'analisi ITT è stato applicato il metodo più rigoroso, LOCF (Last Observation Carried Forward) e i risultati hanno confermato ulteriormente ciò che l'analisi basata sui pazienti che hanno seguito il protocollo (per protocol = PP) da T0 a T6 ha indicato. La ITT condotta inserendo i dati T0, T3, T6 e T9 ha messo in evidenza il continuo miglioramento del controllo dell'asma in entrambi i gruppi dopo l'intervento I-MUR confermando i dati della PPA.

Analisi per protocol (PP)

Nel periodo T0 – T6 l'interim report dello studio RE I-MUR presenta i risultati che sono stati ottenuti dal mese di settembre 2014 al mese di aprile 2015. Lo studio ha coinvolto 216 farmacisti che lavorano in 15 delle 20 regioni italiane, pertanto lo studio ha incluso il 75% delle regioni. Le 15 regioni sono state suddivise in cinque macro regioni e cinque regioni.

I farmacisti sono stati stratificati a livello regionale e quindi randomizzati in due gruppi: A (104) e B (112), dove il gruppo A ha fornito la prestazione professionale I-MUR immediatamente dopo la raccolta dei dati di base (baseline) mentre il gruppo B tre mesi dopo.

Il numero maggiore di farmacisti partecipanti al progetto lo si è riscontrato nella macroregione Piemonte-Valle d'Aosta (n=27) mentre il numero minimo di farmacisti nella macro regione Lazio-Campania (n=16). Ogni farmacista è stato invitato ad arruolare al massimo cinque pazienti e solamente sei (2.8%) ne hanno arruolati uno soltanto.

Il numero totale dei pazienti che hanno partecipato allo studio è stato 884, di cui 58.6% (n=518) erano donne e il 41.4% (n=36) uomini. Il numero dei pazienti reclutati nel gruppo A è stato 428 (48.4%) mentre quello nel gruppo B 456 (51.6%). I pazienti sono risultati ben distribuiti fra le varie regioni con il maggiore numero, 111 (12.6%), rilevato nella macro regione Toscana–Emilia Romagna mentre il numero inferiore, 62 (7%), è stato rilevato nella macro regione Lazio–Campania. La distribuzione dell'età nei pazienti si è rivelata molto simile fra i due gruppi mostrando entrambi di avere la maggiore percentuale (20%) dei pazienti reclutati fra 61-70 anni.

Il 72% dei pazienti partecipanti allo studio ha riferito di non avere problemi con i loro farmaci e il 76.5% di conoscere e sapere come usarli. Circa il 75% ha anche riferito che i farmaci che stavano usando funzionavano (erano efficaci).

Risultati primari (primary outcomes)

Il risultato primario è stato la valutazione del controllo dell'asma, grazie all'utilizzo del test per il controllo dell'asma, Asthma Control Test (ACT), prima e dopo l'intervento professionale I-MUR. Le linee guida internazionali hanno stabilito che il paziente che presenta un'asma non controllata ha un punteggio dell'ACT ≤ 19 , mentre quello con l'asma controllata presenta un punteggio dell'ACT ≥ 20 . La percentuale dei pazienti con l'asma non controllata alla baseline (T0) era 56.3% (n=498); è stata rilevata una differenza statisticamente significativa fra i due gruppi ($z = -3.194$, $p < 0.001$). La percentuale dei pazienti con l'asma non controllata nel gruppo B era 61% mentre quella del gruppo A 51.4%. L'ACT è stato effettuato nuovamente a T3 e T6 in entrambi i gruppi. Nel gruppo A, dopo l'intervento I-MUR, il punteggio dell'ACT ha mostrato un miglioramento statisticamente significativo ($p < 0.0001$), con una differenza clinicamente significativa in quanto il valore mediano dell'ACT era cambiato, passando da 19 (non controllato) a 20 (controllato).

Nei pazienti appartenenti al gruppo B, che non avevano ricevuto la prestazione professionale I-MUR erogata dai farmacisti neppure al T3 e che pertanto erano stati utilizzati come gruppo di controllo, il valore mediano del punteggio del loro ACT aveva indicato una variazione statisticamente significativa ($p < 0.001$), spostandosi da 18 a 19, ma che comunque indicava sempre la prevalenza dell'asma non controllata; pertanto il valore ottenuto non lo si è potuto considerare come clinicamente significativo. Un miglioramento statisticamente significativo ($p < 0.0001$) e clinicamente significativo del valore mediano del punteggio dell'ACT nel gruppo B lo si è riscontrato al T6, in quanto dopo l'intervento I-MUR (fornito dai farmacisti al T3) l'ACT è passato da 19 (non controllato) a 20 (controllato). Nel T6 i pazienti appartenenti al gruppo A hanno continuato a dimostrare un ulteriore miglioramento del valore mediano dell'ACT in confronto a quello rilevato al T3, infatti la mediana è passata da 20 a 21.

Andando a confrontare i pazienti che presentavano un'asma non controllata (ACT ≤ 20) alla baseline con la percentuale dei pazienti che presentavano un'asma controllata (ACT ≥ 20) a seguito dell'intervento I-MUR, la percentuale totale dei pazienti con asma controllata è

aumentata da 43.7% a 54.4% indicando un incremento percentuale pari al 25%. È molto interessante notare che la proporzione dei pazienti con asma controllata è aumentata del 20% nel gruppo A e del 31% nel gruppo B (Chi square, $P < 0.0001$).

Dal confronto dei pazienti che hanno ottenuto un controllo dell'asma al T3 nei rispettivi gruppi A e B i valori che si sono ottenuti sono i seguenti: il rischio relativo (RR) è stato pari a 1.78%, la riduzione del rischio relativo (RRR) è stata pari al 78%, la riduzione del rischio assoluto (ARR) è stata pari al 8.2% e il numero dei pazienti che dovevano essere trattati (NNT) è stato pari a 13.

Per quanto concerne i risultati primari (primary outcomes) l'analisi ha infine confermato che il servizio professionale I-MUR fornito dai farmacisti ha aumentato il controllo dell'asma in entrambi i gruppi (A, B), in quasi tutte le regioni e in tutte le fasce di età.

Risultati secondari (secondary outcomes)

Il numero dei principi attivi regolarmente utilizzati da tutti i pazienti prima dell'intervento professionale I-MUR era 4655; a seguito dell'intervento questo numero è stato ridotto a 4273, indicando una variazione pari a -8.2% (generando una differenza pari a -382 principi utilizzati). I-MUR ha avuto un impatto anche sul valore mediano dei principi attivi utilizzati dai pazienti che è stato ridotto, in modo statisticamente significativo ($z = -5.933$, $p < 0.0001$), da cinque a quattro. Questo a dimostrazione che I-MUR ha avuto anche un effetto sul numero di farmaci utilizzati introducendo il concetto dell'ottimizzazione dell'uso dei farmaci (medicine optimization). Il 41% dell'intera popolazione dei pazienti arruolati utilizzava farmaci analgesici non steroidei (FANS) prima di I-MUR; dopo l'intervento, la percentuale è stata ridotta a 30. La percentuale dei pazienti che utilizzava farmaci ACE inibitori è anche diminuita grazie a I-MUR da 11.3% a 9%, mentre la percentuale dei pazienti che utilizzava i farmaci beta bloccanti è aumentata da 8% ($n=71$) a 9.2% ($n=81$).

Considerando il fatto che la maggior parte dei pazienti prima dell'intervento professionale I-MUR aveva confermato di non avere problemi con l'uso dei loro farmaci, durante l'intervista strutturata I-MUR i farmacisti hanno identificato 1341 problemi relativi all'uso dei farmaci (Pharmaceutical Care Issues, PCIs); questi sono stati riscontrati nel 68.5% dei pazienti appartenenti al gruppo A e nel 59% nel gruppo B. Il problema più ricorrente è stato la necessità di educazione all'uso dei farmaci che è stato identificato in 152 (20.5%) e in 113 (18.9%) dei pazienti rispettivamente appartenenti al gruppo A e B.

Grazie all'utilizzo di domande specifiche, si sono potute raccogliere le problematiche che il 74% dei pazienti ha sollevato fra cui presenza di sintomi giornalieri (n=428), limitazioni nell'attività (n=328), necessità di utilizzare i farmaci d'urgenza (n=246) e risvegli notturni (n=192). I farmacisti hanno inoltre identificato, nel 49% della popolazione totale dello studio, la potenziale/sospetta presenza di effetti avversi (adverse drug reactions, ADRs) fra i quali i più comuni erano quelli causati dai farmaci beta 2 agonisti e dai corticosteroidi inalatori.

L'aderenza dei pazienti ai farmaci prescritti dai loro medici è stata valutata prima e dopo I-MUR utilizzando la scala di Morisky. E' stato riscontrato un aumento statisticamente significativo (Chi square, $p < 0.0001$) dell'aderenza su tutto il campione dei pazienti arruolati, pari al 38%. Quest'aumento è stato più rilevante nel gruppo A (+42%) che nel gruppo B (+35%).

L'analisi effettuata ha confermato inoltre una relazione fra aderenza e controllo dell'asma che è stata messa in evidenza dall'analisi di corrispondenza effettuata su tutti e due i gruppi dopo l'intervento I-MUR. L'analisi ha dimostrato che i pazienti che erano più aderenti alla terapia avevano maggiori possibilità di avere la propria asma controllata ($ACT \geq 20$).

Analisi economica

Diversi studi hanno dimostrato la correlazione che c'è fra il livello di controllo dell'asma e i costi per il sistema sanitario ad essa correlati. Pertanto si è ritenuto opportuno effettuare un'analisi di sensibilità (sensitivity analysis) al fine di poter valutare il potenziale risparmio e il ritorno dell'investimento (ROI) per il servizio sanitario nazionale italiano che il servizio professionale I-MUR può generare.

L'analisi condotta si è basata sulla valutazione della differenza dei costi sanitari dei pazienti, prima e dopo il servizio professionale I-MUR, collegandoli al punteggio dell'ACT ottenuto.

Sono stati sviluppati due modelli di costo basati su dati pubblicati in riviste peer review. Da questi modelli di costo sono state sviluppate delle ipotesi iniziali che a loro volta hanno generato sei scenari differenti. Il calcolo effettuato ha dimostrato che l'entità del risparmio generato dai farmacisti nello studio condotto varia da 76.636 a 262.332 € e il risparmio calcolato per singolo paziente varia fra 87 e 297 €. Il ritorno dell'investimento (ROI) fornito

dal servizio I-MUR è stato calcolato essere fra il 44% ed il 395% in relazione al tipo di scenario utilizzato.

I risultati hanno confermato che, in quattro dei sei scenari sviluppati e analizzati, il servizio professionale I-MUR è stato in grado di generare un ROI allineato con quello indicato dalla professoressa Linda M. Strand negli Stati Uniti, dove i farmacisti grazie all'introduzione di una simile prestazione professionale, sono stati in grado di generare un ROI pari al 285%.

Inoltre, considerando il fatto che in Italia vivono circa 61 milioni di persone e che di queste circa il 5,5% (n= 3.050.000) soffre d'asma, sulla base dei risultati ottenuti dall'analisi economica il risparmio che questo tipo di attività professionale indurrebbe per il sistema sanitario italiano, oscillerebbe fra i 265 e 900 milioni di Euro generando un risparmio al netto dei costi (net cost benefit) che varierebbe fra gli 82 ed i 720 milioni di Euro in relazione allo scenario applicato.

I dati al T9

I dati del T9 hanno indicato una leggera flessione nel numero dei partecipanti da 884 a 817 ma non hanno compromesso la qualità dei dati. I risultati del T9 hanno non solo confermato l'efficacia I-MUR ma hanno anche evidenziato un continuo aumento sia del controllo dell'asma, basato sul punteggio dell'ACT, che dell'aderenza alla terapia.

Conclusioni

Questo è il primo studio clusterizzato, randomizzato e controllato svolto nella farmacia di comunità italiana che ha utilizzato l'asma come modello.

Questo studio, confrontato con gli standard internazionali, è stato giudicato eccellente (comunicazione personale con la professoressa Ines Krass dell'Università di Sydney, Australia), ed è stato giudicato, se non il più grande, uno fra i più grandi studi mai condotti a livello mondiale, poiché coinvolge il 75% (n=15) delle regioni italiane.

I risultati ottenuti si sono rivelati molto positivi in termini sia clinici che basati sull'evidenza medica, statistici ed economici suggerendo che il servizio professionale I-MUR potrebbe avere un enorme impatto non solamente sulla qualità della vita dei pazienti che soffrono d'asma in Italia, ma anche sui costi diretti e indiretti a loro correlati che vengono sostenuti quotidianamente dal sistema sanitario nazionale.

Sulla base dei dati forniti e alla luce dei risultati ottenuti, nel caso in cui vi sia la volontà di introdurre questo servizio in Italia, il team dei ricercatori, suggerirebbe di sviluppare e

implementare un solido programma di formazione, coadiuvato da un processo di accreditamento, come avviene già in altri paesi fra cui Inghilterra, Australia, Canada, che consenta ai farmacisti italiani non solo di fornire un servizio di altissima qualità, ma anche un servizio che ha dimostrato di avere il potenziale per migliorare la salute della gente di un'intera nazione. Si suggerisce inoltre d'introdurre un processo a tappe al fine di poter ampliare e fornire questo servizio in diverse patologie croniche quali BPCO, diabete, ipertensione etc. come peraltro suggerito dai pazienti e dai medici nella fase 2.

Con questo innovativo progetto nazionale di ricerca i farmacisti italiani, dopo essere stati formati, hanno dimostrato in modo tangibile non solo di essere in grado di utilizzare I-MUR fornendo un ottimo servizio professionale ai propri pazienti ma anche che questo servizio ha un ottimo rapporto costo-beneficio in grado di ridurre in modo importante le spese dirette e indirette sostenute dal sistema sanitario nazionale.

Punti essenziali

- 15 regioni italiane hanno partecipato allo studio.
- 283 farmacisti e 1263 pazienti sono stati inseriti nell'analisi intention to treat.
- 216 farmacisti e 884 pazienti sono stati inseriti nella per protocol analisi condotta a T0, T3, T6.
- I pazienti sono stati divisi in due gruppi A e B e la distribuzione del sesso e dell'età si è dimostrata uguale.
- Il 72% dei pazienti arruolati in questo studio ha riferito di non avere problemi con i loro farmaci, il 76.5% di saperli utilizzare e il 75% ha riferito che i farmaci che stavano usando funzionavano bene prima del servizio I-MUR.
- Il punteggio ACT ottenuto alla baseline ha indicato che il 56% dei pazienti non aveva l'asma controllata (61% nel gruppo B e 51% nell'A).
- Il valore mediano del punteggio ACT a T3 è aumentato in tutti e due i gruppi, ma nel gruppo A, che ha ricevuto il servizio professionale I-MUR a T0, il cambiamento si è dimostrato clinicamente e statisticamente significativo (da non controllato a controllato), mentre nel gruppo B che non aveva ricevuto I-MUR il cambiamento non si è dimostrato clinicamente significativo.
- Il valore mediano del punteggio dell'ACT è cambiato, da parzialmente controllato a controllato nel gruppo B, solo dopo l'intervento I-MUR fornito dai farmacisti (T6).
- Il servizio I-MUR si è dimostrato clinicamente significativo e il numero dei pazienti che deve essere trattato (NNT) è risultato essere 13, il che significa che è necessario fornire il servizio a 13 pazienti al fine di ottenere il miglioramento in un paziente.
- Il livello del controllo dell'asma è aumentato in generale in quasi tutte le regioni e in tutte le fasce di età.

- Il numero mediano di principi attivi utilizzati regolarmente dai pazienti, grazie al servizio professionale I-MUR fornito dai farmacisti, è stato ridotto da 5 a 4.
- Il numero dei pazienti che utilizzavano i FANS è stato ridotto del 27% (n=98) grazie a I-MUR e del 9.7% (n=9) nei pazienti che utilizzavano gli ACE inibitori.
- I farmacisti con l'utilizzo di I-MUR hanno identificato 1341 problemi relativi all'uso dei farmaci presenti nel 63.5% (n=561) dei pazienti e potenziali e/o sospette reazioni avverse ai farmaci (ADR) nel 49% dei pazienti.
- Prima di I-MUR il 74% dei pazienti si era lamentato di problemi fra cui limitazione dell'attività, necessità di usare farmaci d'urgenza, risvegli notturni.
- L'aderenza dei pazienti ai trattamenti indicati dai medici è aumentata del 38% a seguito I-MUR.
- Una chiara ed evidente correlazione è stata identificata fra aderenza al trattamento e controllo dell'asma in tutti e due i gruppi.
- L'analisi economica ha confermato che I-MUR è un ottimo servizio in relazione al costo-beneficio offerto e che lo stesso fornisce un ottimo ritorno dell'investimento (ROI) per il servizio sanitario nazionale italiano.