

Primi dati di *drug utilisation* con riferimento a un anticolinergico di recente immissione sul mercato farmaceutico italiano



C. Lucioni ⁽¹⁾, S. Mazzi ⁽¹⁾, C. Cerra ⁽²⁾, S. Lottaroli ⁽²⁾

ABSTRACT

A retrospective drug utilisation study was conducted, concerning a new bronchodilator (tiotropium, ATC code: R03BB04) in the first six months after its launch in Italy.

The source of data was the administrative database run by a Local Health Unit located in Northern Italy. All patients (920) were selected with at least one prescription for tiotropium between September and December 2004, and data about their use of health resources (hospitalisations, class ATC R03 drugs, lab tests – only drugs and test prescribed in outpatient setting) was collected. Starting from such initial sample, further sub-samples were created (in particular to focus on patients affected by COPD – Chronic Obstructive Pulmonary Disease, for which tiotropium has got the therapeutic indication by the Italian Health Service), for the purpose of different levels of analysis.

Results reported in this abstract are referred to the first level (702 patients, aged 40 years or more, still living at the end of the observation period, already with COPD in the previous year); they are expressed as average data per patient on a six-month period.

Prescriptions of R03 drugs were 7.8, including 2.4 specifically for tiotropium. To such prescriptions, 348 and 103 DDDs (Defined Daily Doses) respectively corresponded; and, analogously, a cost of 487 and 205 euros.

The cost for hospitalisations was 525 euros and the cost for lab tests was 28.5 euros.

The other analysis levels (sub-samples with fewer patients) produced not very different outcomes. Evidence given here should prove the potential interest of such kind of studies.

Keywords: tiotropium, drug utilisation, administrative databases, COPD, Italy
Farmeconomia e percorsi terapeutici 2006; 7(3): 187-192

PREMESSA

Spesso vengono lanciati prodotti, anche di una certa importanza, rispetto ai quali si rimane però per parecchio tempo senza informazioni di *drug utilisation*. Con lo studio che viene qui presentato si è invece cercato di raccogliere una *evidence* tempestiva circa il nuovo anticolinergico tiotropio bromuro (codice ATC: R03BB04). Si è inoltre cercato di articolare maggiormente l'analisi prospettando non uno solo, bensì diversi possibili livelli di configurazione degli utilizzatori del farmaco, in vista di eventuali approfondimenti.

La disponibilità di dati di un certo peso riguardanti tiotropio parte dal settembre 2004, cioè da quando ha potuto essere prescritto in Italia non solo dagli specialisti, ma anche dai medici di medicina generale. Quanto segue è uno studio retrospettivo condotto sul primo semestre di commercializzazione del farmaco (dunque con un periodo di osservazione che va da inizio settembre 2004 a fine febbraio 2005),

finalizzato a esplorare un campione dei suoi utilizzatori e i relativi profili di consumo – oltre che a valutare, come si diceva poco sopra, alcune alternative di analisi.

MATERIALI E METODI

La base campionaria iniziale

Dal database dell'ASL di Pavia (cui afferisce circa mezzo milione di assistiti) sono stati selezionati tutti i pazienti (920) che nel quadri-mestre settembre-dicembre 2004 avevano avuto almeno una prescrizione di tiotropio bromuro.

La scelta del dicembre 2004 come termine del periodo di selezione, anticipato rispetto al termine del periodo di osservazione (febbraio 2005), era mirata a individuare solo quei pazienti per i quali il tempo di osservazione, prolungandosi poi per almeno altri due mesi, avesse un minimo di consistenza come orizzonte di consumo del farmaco suddetto.

⁽¹⁾Wolters Kluwer Health/
ADIS International,
Milano

⁽²⁾Servizio Informativo
e Controllo Gestione,
A.S.L. Pavia

Su tale base iniziale vengono esposti e commentati qui di seguito alcuni aggiustamenti, che si sono ipotizzati al fine di avere un campione più mirato.

Il cut-off

Se si introduce un *cut-off* sull'età analogo a quello adottato nello studio ICE [1] (pazienti con più di 40 anni all'inizio del periodo di osservazione), i pazienti osservabili scendono da 920 a 854. Inoltre, scartando i pazienti deceduti (a partire dal settembre 2004, dopo avere comunque avuto almeno 1 prescrizione di tiotropio), la base si riduce a 886 (con quest'ultima operazione si intende mettere a disposizione una base di osservazione più omogenea, costituita solo da pazienti vivi). Combinando i due criteri si scende a 820 pazienti (i 34 pazienti deceduti sono tutti tra i pazienti con più di 40 anni, quindi i due criteri si sommano senza sovrapposizioni).

Pazienti senza consumi di risorse sanitarie nell'anno precedente

Sempre in vista di una maggiore omogeneità del campione (solo pazienti con patologia già in corso da un certo tempo) si giustificerebbe lo scarto dei pazienti (145) che nell'anno precedente (settembre 2003-agosto 2004) non avevano mai avuto né prescrizioni di farmaci di classe R03 (sindromi ostruttive delle vie respiratorie), né ricoveri per BPCO né diagnostica affine.

Focus sui pazienti affetti da BPCO

Al fine di considerare specificamente i pazienti con BPCO, in quanto solo per essi tiotropio ha l'indicazione terapeutica (quindi al netto dei pazienti con asma, da una frazione dei quali tiotropio viene peraltro assunto), oltre al criterio dell'età già richiamato più sopra, è possibile prospettare altri criteri discriminatori:

- le prescrizioni di antibatterici per uso sistemico (classe ATC J01), in quanto tipicamente utilizzati da pazienti con BPCO

(nel citato studio ICE, gli antibiotici corrispondono all'84% del costo complessivo dei farmaci); con questo criterio, 137 pazienti sarebbero da scartare in quanto non hanno mai ricevuto una tale prescrizione. Tuttavia il criterio appare alquanto drastico, oltre che ambiguo (ad esempio, quasi tutti i pazienti con esenzione o con ricoveri per asma hanno comunque avuto prescrizioni di antibatterici per uso sistemico);

- i ricoveri per asma (ovvero con ICD-9 493 come diagnosi principale o secondaria). In questo caso, sarebbero da scartare 38 pazienti che hanno avuto ricoveri di questo tipo;
- le esenzioni per asma. Vi sono 57 pazienti con esenzione per asma (2 dei quali però, avendone una anche per BPCO, rientrano tra i pazienti con questa patologia e quindi non sono da scartare).

L'abbinamento di questi due ultimi criteri di selezione – ricoveri/esenzioni per asma – potrebbe essere in definitiva plausibile: i pazienti da scartare sarebbero allora 84. D'altra parte, ammettere solo i pazienti con esenzione per BPCO (59) – criterio che pure avrebbe una sua *ratio* – sarebbe una soluzione poco raccomandabile, in quanto decimerebbe il campione.

Un numero soglia di prescrizioni per paziente

La frequenza del numero di prescrizioni di tiotropio per paziente, nel corso del semestre settembre 2004-febbraio 2005, è rappresentata in Figura 1.

Sempre al fine di qualificare l'osservazione della *drug utilisation* di tiotropio, si è anche considerata l'eventualità di concentrare l'analisi sui pazienti che abbiano avuto almeno un certo numero di prescrizioni (ovvero pazienti per i quali l'assunzione del farmaco non sia stata sporadica bensì più o meno sistematica).

In questa prospettiva, i pazienti che nel semestre settembre 2004-febbraio 2005 hanno ricevuto almeno 2 prescrizioni di tiotropio sono risultati, su tutto il campione di 920 pazienti, 530. Indicativamente, all'incirca questo potrebbe essere il numero di pazienti con almeno 4 prescrizioni in un anno.

Le diverse ipotesi di base campionaria osservabile

In definitiva, per configurare la base campionaria osservabile partendo da quella iniziale (920 pazienti), si sono prospettati diversi livelli.

Il primo livello è quello che potremmo definire minimale, nel senso che risponde a dei requisiti di specificazione d'indubbia importanza: realizzare il *cut-off* sull'età (in conformità allo studio ICE) e sui decessi, escludendo i pazienti che non hanno consumato risorse sanitarie nel

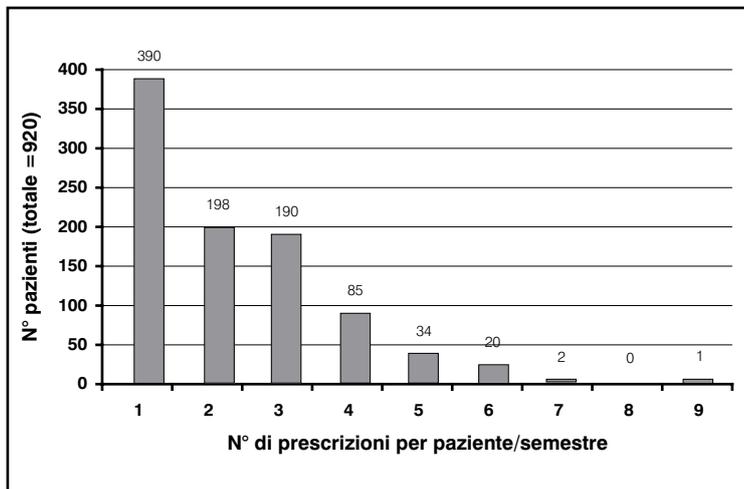


Figura 1
Distribuzione del numero di prescrizioni di tiotropio per paziente

periodo precedente. In tal caso, dal campione originale di 920 pazienti vengono sottratti:

- quelli di età inferiore ai 40 anni e quelli deceduti ;
- quelli che nell'anno precedente non hanno avuto né prescrizioni di farmaci R03, né ricoveri per BPCO, né diagnostica affine. Si scende così a 702 pazienti.

Un secondo livello è quello che, partendo dal precedente, mira a depurare il campione anche dalla componente dei pazienti presumibilmente asmatici. Si tratta allora di sottrarre i pazienti che hanno avuto ricoveri per asma o che hanno l'esenzione, riducendo il campione a 634 pazienti.

Un terzo livello corrisponderebbe all'introduzione di un ulteriore criterio di selezione, costituito da una soglia di minimo sul numero di prescrizioni di tiotropio pro capite. Se, ad esempio, si ammettessero soltanto i pazienti che avessero avuto almeno 2 prescrizioni nel semestre (corrispondenti a 4 prescrizioni all'anno), dai 634 pazienti del livello precedente andrebbero sottratti i pazienti che hanno avuto una sola prescrizione, arrivando a 406 pazienti.

Per evidenziare le conseguenze della scelta del primo, o del secondo, o del terzo livello di base osservabile sono allora stati calcolati e posti a confronto alcuni *outcomes* (in particolare di *drug utilisation*) comuni ai tre livelli.

La significatività statistica delle differenze è stata valutata col test *t* di Student a due code, adottando il valore di soglia convenzionale (0,05).

DDD e RDD

Relativamente a tiotropio prescritto ai pazienti del campione, è stata calcolata la RDD media, da confrontare con la DDD del farmaco.

A questo proposito, sembra opportuno richiamare queste definizioni, utilizzate nello studio.

La DDD (*Defined Daily Dose*) è il noto valore internazionale di riferimento per le analisi dei consumi farmaceutici, di fonte O.M.S. Esso rappresenta lo standard della dose giornaliera per l'indicazione principale di un farmaco in un paziente adulto. L'informazione è reperibile, oltre che sul sito dell'Organizzazione, anche sull'annuario italiano dei medicinali e dei laboratori. Salvo casi sporadici di aggiornamento, la DDD è costante nel tempo.

La RDD (*Received Daily Dose*) tende a rappresentare il dosaggio medio giornaliero di principio attivo effettivamente ricevuto (e che si può ragionevolmente ipotizzare anche assunto) dal paziente nel corso di un certo periodo – che nella letteratura viene generalmente rapportato a un anno. Ad esempio, se in un dato anno (intermedio tra il primo e l'ultimo di trattamento) un paziente ha avuto in tutto una prescrizione a febbraio e una a ottobre, la RDD di quel paziente viene in pratica calcolata dividendo la quantità complessivamente indicata nelle due prescrizioni per 365 (nel primo anno di trattamento il numero di giorni sarebbe invece quello compreso tra la data della prima prescrizione e quella di fine d'anno. Se in un certo anno il paziente decede, i giorni vanno dalla data d'inizio d'anno – o di inizio trattamento – a quella del decesso). Mediando tutti i rapporti calcolati a livello individuale si ottiene la RDD media del principio attivo in questione. Dovrebbe apparire chiaro che la RDD è un'entità intrinsecamente variabile nel tempo.

Nel calcolo della RDD del singolo paziente, il problema dello *switch* terapeutico (il passaggio di prescrizione da un anticolinergico all'altro nel corso del periodo) è stato risolto trascurando i pazienti che presentavano tali

	1° livello ^a	2° livello ^b	3° livello ^c	p (1°/2°)	p (1°/3°)	p (2°/3°)
N° pazienti	702	634	406	<	<	<
Tutti i farmaci R03						
N° presc (media)	7,8	7,5	9	0,34	0,001	0,001
dev. st	5,8	5,5	5,5			
min	1	1	2			
max	48	43	43			
di cui tiotropio						
N° presc (media)	2,4	2,3	3,1	0,2	0,001	0,001
dev. st	1,4	1,4	1,1			
min	1	1	2			
max	9	9	9			

Tabella I

N° di prescrizioni di farmaci R03 per paziente/semestre ai diversi livelli di base campionaria osservabile

^a Campione all'origine, dedotti i pazienti di età inferiore ai 40 anni e quelli deceduti, nonché i pazienti che nel primo periodo non hanno consumato risorse per la BPCO

^b Livello precedente, dedotti i pazienti con ricoveri o esenzione per asma

^c Livello precedente, dedotti i pazienti con meno di 2 prescrizioni di tiotropio

passaggi (la via imboccata è alternativa a quella di considerare lo stesso paziente più volte, ciascuna corrispondente alla frazione di periodo in cui il paziente è stato esposto a un nuovo principio attivo – alternativa, questa, più onerosa in termini di elaborazione e aperta a risultati più controversi).

Risorse e costi unitari

Per ciascuno dei pazienti considerati sono stati rilevati i consumi di risorse sanitarie (ricoveri per BPCO nonché farmaci di classe R03 e diagnostica prescritti - farmaci e diagnostica - in ambito extra-ospedaliero) avvenuti nel periodo di osservazione, con i relativi costi unitari riconosciuti dalla stessa ASL.

RISULTATI

Tutti i risultati sono dati medi per paziente/ semestre (si riferiscono al semestre settembre 2004-febbraio 2005). I valori probabilistici riportati (p) riguardano rispettivamente il confronto tra il 1° e il 2° livello della base campionaria, tra il 1° e il 3°, tra il 2° e il 3°.

Al livello di fiducia adottato per la verifica delle ipotesi, non risulta nessuna differenza significativa nel numero medio di prescrizioni di farmaci di classe ATC R03 tra il primo e il secondo livello (7,8 contro 7,5 considerando tutti i farmaci; 2,4 contro 2,3 considerando solo tiotropio). Tuttavia, almeno per quest'ultimo (con un $p < 0,2$) si potrebbe anche pensare, sia pure solo in termini di possibile tendenza, che le prescrizioni sono meno numerose quando non sono presenti i pazienti con asma insieme a quelli con BPCO – il che sarebbe corretto in quanto non tutti, tra i primi, assumono il farmaco (Tabella I).

Resta da dire che il numero delle prescrizioni di tiotropio nel terzo livello (3,1) è signifi-

ficativamente superiore a quello negli altri due fondamentalmente perché, nel terzo livello, sono stati selezionati i pazienti con almeno due prescrizioni nel semestre. È interessante tuttavia notare che anche quando si considerino le prescrizioni di tutti i farmaci R03, il loro numero risulta più elevato nel terzo livello (9): a un maggior numero di prescrizioni di tiotropio, cioè, tende ad accompagnarsi un maggior numero di prescrizioni anche degli altri farmaci R03 (e non un minor numero – questa osservazione sarà ripresa più avanti, nel corso dei commenti alla Tabella IV).

Non risultano differenze significative nei consumi in DDD tra i primi due livelli e le disparità rispetto al terzo livello sono sempre attribuibili al criterio di selezione di quest'ultimo (Tabella II).

Ci sarebbe, per inciso, da osservare che con 347,8 DDD (considerando tutti i farmaci R03, nel primo livello) assunte in un semestre (vale a dire in 180 giorni), in media i pazienti sono complessivamente esposti a dosaggi che riflettono il ricorso a terapie di combinazione; il massimo dosaggio rilevato sempre allo stesso punto (2.040 DDD) sembra poi indicare il caso di un paziente sottoposto a una carica terapeutica particolarmente pesante.

Tiotropio è relativamente più costoso nel complesso dei farmaci R03 (Tabella III). Se infatti consideriamo, ad esempio, il primo livello, il costo di tiotropio (204,7 euro) rappresenta più del 40% del costo totale (487 euro), contro il 30% circa che si ottiene rapportando analogamente al rispettivo totale sia il numero di prescrizioni (Tabella I) che il numero di DDD (Tabella II).

Se si considera il terzo livello, il costo dei ricoveri per BPCO (712,8 euro – si tratta di un dato medio calcolato su tutti i pazienti della base, che siano stati effettivamente ricoverati o

	1° livello ^a	2° livello ^b	3° livello ^c	p (1°/2°)	p (1°/3°)	p (2°/3°)
N° pazienti	702	634	406	<	<	<
Tutti i farmaci R03						
N° DDD (media)	347,8	337	405,5	0,46	0,001	0,001
dev. st	271,7	261,2	258,9			
min	30	30	60			
max	2.040	2.040	2.040			
di cui tiotropio						
N° DDD (media)	103,4	102,8	138,9	0,84	0,001	0,001
dev. st	64,2	63,76	51			
min	30	30	60			
max	360	360	360			

Tabella II

N° di DDD di farmaci R03 per paziente/semestre ai diversi livelli di base campionaria osservabile

^a Campione all'origine, dedotti i pazienti di età inferiore ai 40 anni e quelli deceduti, nonché i pazienti che nel primo periodo non hanno consumato risorse per la BPCO

^b Livello precedente, dedotti i pazienti con ricoveri o esenzione per asma

^c Livello precedente, dedotti i pazienti con meno di 2 prescrizioni di tiotropio



	1° livello ^a	2° livello ^b	3° livello ^c	p (1°/2°)	p (1°/3°)	p (2°/3°)
N° pazienti	702	634	406	<	<	<
Tutti i farmaci R03						
Costo (media)	487	471,3	595,7	0,36	0,001	0,001
dev. st	326,9	318,1	299,8			
min	59,4	59,4	118,8			
max	1.788,2	1.788,2	1.788,2			
di cui tiotropio						
Costo (media)	204,7	203,5	275,1	0,86	0,001	0,001
dev. st	127,1	126,2	101			
min	59,4	59,4	118,8			
max	712,9	712,9	712,9			

Tabella III

Costo dei farmaci R03 per paziente/semestre ai diversi livelli di base campionaria osservabile. Valori espressi in euro

^a Campione all'origine, dedotti i pazienti di età inferiore ai 40 anni e quelli deceduti, nonché i pazienti che nel primo periodo non hanno consumato risorse per la BPCO

^b Livello precedente, dedotti i pazienti con ricoveri o esenzione per asma

^c Livello precedente, dedotti i pazienti con meno di 2 prescrizioni di tiotropio

no) appare superiore all'analogo costo nei due livelli precedenti (Tabella IV); i coefficienti probabilistici ($p < 0,2$ e $p < 0,24$ rispettivamente) fanno escludere che la differenza sia statisticamente significativa, tuttavia anche qui lasciano pensare che quel costo possa essere superiore agli altri due, almeno come tendenza.

La stessa osservazione può valere per la proporzione di pazienti ricoverati sul totale, che nel terzo livello (15,6%) appare superiore a quella negli altri due. Sembrerebbe dunque che elevando il numero soglia delle prescrizioni di tiotropio si vada incontro a un maggior consumo di risorse ospedaliere – il che non deve far necessariamente pensare al mancato effetto del

farmaco bensì al fatto che le prescrizioni sistematiche di tiotropio possano essere associate a peggiori condizioni di salute nei pazienti. Per questo si potrebbe anche trovare una conferma indiretta nei precedenti commenti alla Tabella I, quando si era notato che a un maggior numero di prescrizioni di tiotropio sembrava accompagnarsi un maggior numero di prescrizioni anche degli altri farmaci R03.

Se si passa a confrontare la Tabella IV con la Tabella III, i costi per i ricoveri appaiono superiori a quelli per i farmaci nei rispettivi livelli. Tuttavia, sempre a causa della grande variabilità nei costi di ricovero, le differenze non arrivano in nessun caso ad essere significative.

	1° livello ^a	2° livello ^b	3° livello ^c	p (1°/2°)	p (1°/3°)	p (2°/3°)
N° pazienti	702	634	406	<	<	<
Ricoveri						
Costo (media)	524,9	534,2	712,8	0,93	0,2	0,24
dev. st	2.072,1	2.137,5	2.508,3			
min	0	0	0			
max	23.128	23.128	23.128			
N° ricoverati	90	81	63			
%	12,8	12,8	15,5	=1	0,2	0,2
Diagnostica						
Costo (media)	28,5	28,7	30,6	0,91	0,49	0,56
dev. st	48,8	49,9	51,8			
min	0	0	0			
max	433,8	433,8	433,8			
N°diagnosticati	381	340	225			
%	54,3	53,6	55,4	0,8	0,68	0,53

Tabella IV

Costi per ricoveri e diagnostica per paziente/semestre ai diversi livelli di base campionaria osservabile. Valori espressi in euro

^a Campione all'origine, dedotti i pazienti di età inferiore ai 40 anni e quelli deceduti, nonché i pazienti che nel primo periodo non hanno consumato risorse per la BPCO

^b Livello precedente, dedotti i pazienti con ricoveri o esenzione per asma

^c Livello precedente, dedotti i pazienti con meno di 2 prescrizioni di tiotropio

Per quanto riguarda i costi della diagnostica legata alla BPCO, non risulta nessuna differenza apprezzabile tra i livelli.

Prima di riportare il dato risultante per la RDD di tiotropio, occorre premettere che sono stati soltanto 108 i pazienti che, trattati con tale farmaco, non hanno effettuato *switch* terapeutici (ovvero non hanno avuto prescrizioni di altri anticolinergici) durante il semestre di osservazione; essi sono poi scesi a 52 una volta incrociati coi criteri selettivi del 1° e del 2° livello. Al 3° livello essi si sono ridotti addirittura a 0, il che significa che tutti i pazienti che hanno avuto più di una prescrizione di tiotropio ne hanno avuta anche una o più di prodotti concorrenti (va peraltro detto che l'unica prescrizione di tiotropio nel paziente senza *switch* poteva comprendere, nel caso di certi pazienti, anche più di un pezzo).

Ciò premesso, a fronte della DDD pari a 18 mcg, la RDD media è risultata pari 6,1 mcg (con valori di minimo e massimo pari rispettivamente a 3,1 e 14,4).

Tiotropio è in vendita in una sola confezione, la cui unità posologica contiene 18 mcg di principio attivo.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

A posteriori, cioè dopo la ricognizione del campione e le esplorazioni su alcuni *outcomes*

qui presentate, fra i tre livelli di base osservabile che si sono prospettati non si sono evidenziate differenze di grande peso.

La preferenza per l'uno o per l'altro livello rimarrebbe dunque sostanzialmente affidata a delle considerazioni a priori, in ordine al grado di rappresentatività più o meno corretta che si ritiene di associare al livello stesso. In questi termini, sembrerebbe particolarmente raccomandabile il secondo livello, eventualmente affiancato dal terzo in cui però venisse alzata la soglia (ad esempio, non meno di tre prescrizioni di tiotropio al semestre) per dare più risalto a quanto avviene laddove è maggiore la presenza del farmaco.

C'è peraltro da dire che anche la scelta del primo livello sarebbe plausibile. In fondo, esso potrebbe essere visto proprio come il più rappresentativo del mercato così com'è nella realtà (in cui, cioè, sono presenti anche pazienti asmatici che assumono – sia pure impropriamente – tiotropio, così come pazienti che hanno una bassa frequenza di prescrizioni); è su questo mercato che tiotropio viene immesso ed è lì che si vogliono in definitiva valutare gli aspetti della *drug utilisation* e dell'impatto sui costi.

A questo proposito, i risultati qui riportati mostrano comunque il potenziale interesse di questo tipo di studi.

BIBLIOGRAFIA

1. Lucioni C, Donner CF, De Benedetto F, Lusuardi M, Mazzi S, Paggiaro PL et al. I costi della broncopneumopatia cronica ostruttiva: la fase prospettica dello studio ICE (Italian Costs for Exacerbations in COPD). *Pharmacoeconomics, Italian Research Articles* 2005; 7 (2), 119-134.

Questo lavoro ha usufruito di un contributo di Boehringer-Ingelheim Italia SpA e di Pfizer Italia SrL.