

Aspetti economici dell'utilizzo di telitromicina (Ketek®) nel trattamento delle infezioni delle basse vie respiratorie

Carlo Lazzaro ⁽¹⁾



ABSTRACT

The aim of the paper is to compare Italian healthcare-related costs and effectiveness of 7- and 5- day course with telitromicin (Ketek®) 800 mg od vs. 10-day clarithromycin 500 mg bid in patients with Community-acquired pneumonia (CAP) and Acute exacerbations of chronic bronchitis (AECB), respectively. Clinical as well as healthcare-related resource consumption data were collected from two Medline indexed articles reporting results of three international trials. Since differences in effectiveness among the compared antibiotic courses did not reach statistical significance, two cost-minimization analyses were performed from Italian National Healthcare Service (INHS) perspective. CAP and AECB-related hospitalizations were evaluated according to INHS DRGs tariffs, whereas drugs were costed according to Italian National Therapeutic Formulary. Costs are expressed in euros 2005. When compared to 10-day clarithromycin 500 mg bid, savings related to 7-day telitromicin 800 mg od approach 102,10 euros per CAP patient (IC 95: -177,89 euros – -26,31 euros; $p < 0,01$). In comparison with 10-day clarithromycin 500 mg bid, 5-day telitromicin 800 mg od allows saving for 79,78 euros per AECB patient (IC 95: -125,42 euros – -34,15 euros; $p < 0,001$). Sensitivity analyses confirmed the robustness of basecase results. Telitromicin induces savings related to both antibiotic course and hospitalization. Results should be confirmed via empirical health economic studies carried out in Italy.

Keywords: telitromicin, clarithromycin, CAP, AECB, cost-minimization analysis
Farmeconomia e percorsi terapeutici 2006; 7(2): 89-96

INTRODUZIONE

Nel corso del quadriennio 2001-2004 hanno avuto luogo, in Italia, nove diverse manovre finalizzate al governo della spesa farmaceutica pubblica [1]. Tra le misure che hanno meritato un'eco maggiore non solo tra gli addetti ai lavori ma, talvolta, anche presso l'opinione pubblica, si rammentano: la ridefinizione del prontuario farmaceutico secondo un preteso criterio di costo-efficacia [2,3]; l'introduzione, in forza della legge 405/2001 [4], di un tetto alla spesa farmaceutica pubblica territoriale netta, in ragione del 13% della spesa sanitaria pubblica [1,4,5], volto a favorire la diffusione dei farmaci generici; la diminuzione, introdotta mediante decreto, pari al 6,8%, del prezzo della maggioranza dei farmaci a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) [6] e gli inviti all'intesa tra aziende farmaceutiche e Ministero della Salute sulle modalità di finanziamento dell'eccesso di spesa farmaceutica pubblica territoriale rispetto al tetto del 13% [7].

Sulla scorta dei provvedimenti sopra descritti, si è consolidata, presso le autorità istituzionali, la già esistente attitudine ad un attento monitoraggio della prescrizione di farmaci finanziati dal SSN.

Tra le categorie terapeutiche rimborsate dal SSN, particolarmente meritevoli di osservazione sotto il profilo delle risorse assorbite, possono annoverarsi gli antimicrobici per uso sistemico, in particolare nella terapia delle infezioni delle basse vie respiratorie, ai quali, al termine del terzo trimestre del 2004, risultava attribuibile una spesa pubblica territoriale lorda di circa 1,2 miliardi di euro, pari all'11,7% dell'importo totale di tale grandezza [8] e terza in ordine di rilevanza dopo i farmaci attivi sul sistema cardiovascolare e sull'apparato gastrointestinale e metabolismo. Quale tentativo di contenimento della spesa pubblica territoriale lorda per antimicrobici per uso sistemico, si segnala la nota 55 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), finalizzata a limitare, in ambito extraospeda-

⁽¹⁾*Economista sanitario, Milano*

| Principio attivo | Telitromicina | Claritromicina |
|---|--|--|
| Classe terapeutica | Chetolidi | Macrolidi |
| Formulazione | Orale | Orale |
| Indicazioni terapeutiche nelle infezioni delle vie respiratorie | Polmonite comunitaria, di grado lieve o moderato Riacutizzazione di bronchite cronica Sinusite acuta Tonsillite/faringite | Infezioni del tratto respiratorio inferiore: bronchiti, polmoniti batteriche e polmoniti atipiche Infezioni del tratto rino-faringeo (tonsilliti, faringiti), dei seni paranasali |
| Confezione | 10 compresse da 400 mg | 14 compresse da 500 mg |
| Costo confezione [18] | 33 | 41,27 |
| Posologia giornaliera | CAP, AECB: 800 mg od | CAP, AECB: 500 mg bid |
| Costo giornaliero terapia | CAP: 6,60 AECB: 6,60 | CAP: 5,90 AECB: 5,90 |
| Durata ciclo terapeutico | CAP: 7-10 giorni AECB: 5 giorni | CAP: 10 giorni AECB: 10 giorni |
| Costo per ciclo terapeutico | CAP: 46,20-66 AECB: 33 | CAP: 58,96 AECB: 58,96 |
| Confezioni per ciclo terapeutico | CAP: 2 AECB: 1 | CAP: 2 AECB: 2 |
| Costo confezioni per ciclo terapeutico | CAP: 66 AECB: 33 | CAP: 82,54 AECB: 82,54 |

Tabella I

Alcune caratteristiche degli antibiotici confrontati (costi in euro 2005)

liero, l'impiego di alcuni antibiotici iniettabili a determinate patologie o categorie di pazienti non efficacemente trattabili a domicilio [9].

Recenti studi economico-sanitari hanno stimato in 74 milioni di euro (-29% rispetto alla spesa effettivamente sostenuta), a valori 2002, il risparmio per il SSN conseguente alla conversione del 50% della spesa per antibiotici iniettabili in antimicrobici orali di pari efficacia nella terapia delle infezioni delle basse vie respiratorie [10].

Con riferimento al trattamento antibiotico delle infezioni delle basse vie respiratorie, la presente ricerca intende proporre alcune considerazioni, principalmente indirizzate al Medico di Medicina Generale (MMG) e allo specialista pneumologo, sugli aspetti economici della terapia orale con telitromicina, un nuovo agente antibatterico appartenente alla famiglia dei chetolidi, le cui principali caratteristiche sono presentate in Tabella I, confrontate con quelle di un macrolide tradizionale.

Le riflessioni espresse ai paragrafi successivi saranno sviluppate con riferimento ai risultati di due studi clinici di recente pubblicazione, aventi per oggetto l'impatto sull'ospedalizzazione derivante dalla prescrizione di telitromicina e claritromicina in pazienti affetti da polmonite acquisita in comunità (CAP) [11] e da riacutizzazione di bronchite cronica (AECB) [12].

TERAPIA ANTIBIOTICA DELLA CAP E RIFLESSI SULL'OSPEDALIZZAZIONE DEI PAZIENTI

Disegno dello studio

Uno studio multinazionale, randomizzato, in doppio cieco, per gruppi paralleli [11] ha confrontato il numero degli episodi di ospedalizzazione riportati dai pazienti, ospedalizzati e ambulatoriali all'arruolamento, affetti da CAP (classi di Fine I-V) [13] e trattati, alternativamente, con telitromicina 800 mg od *per os* per 5 giorni (193 pazienti), telitromicina 800 mg od *per os* per 7 giorni (195 pazienti) o claritromicina 500 mg bid *per os* per 10 giorni (187 pazienti).

Gli Autori hanno considerato nello studio tutti i pazienti che avessero assunto almeno una dose del farmaco somministrato a seguito della randomizzazione (*intent to treat analysis*).

Per ulteriori dettagli sugli aspetti metodologici e sui risultati clinici dello studio si rimanda alla consultazione del lavoro stesso [11].

Metodologia della valutazione economica

Dei tre bracci di trattamento riportati nello studio, la valutazione economica qui trattata ha considerato unicamente il confronto tra claritromicina, 500 mg bid *per os* per 10 giorni, e telitromicina 800 mg od *per os* per 7 giorni, poiché tale è la durata minima del ciclo terapeutico riportata in scheda tecnica per il chetolide [14].

In assenza di evidenze che deponessero a favore di una maggiore efficacia clinica di uno dei due protocolli antibiotici confrontati, si è proceduto alla realizzazione di un'analisi di minimizzazione dei costi [15-17], che ha lo scopo di individuare, a parità di efficacia clinica, il principio attivo più efficiente sotto il profilo economico (ossia a minore costo¹).

L'analisi di minimizzazione dei costi è stata eseguita privilegiando la prospettiva del SSN.

I riferimenti monetari per la valorizzazione delle risorse sanitarie consumate dai pazienti sono adattati al contesto italiano ed espressi in euro a valori 2005, trascurando le eventuali partecipazioni alla spesa farmaceutica pubblica a carico del paziente.

Per ampliare il novero delle risorse sanitarie considerate, in aggiunta a quanto realizzato dagli Autori [11], si sono monetizzati anche i protocolli di antibiotico-terapia ai quali i pazienti sono stati sottoposti prima dell'eventuale ospedalizzazione [18].

La probabilità di ospedalizzazione correlata a CAP nel braccio trattato con telitromicina per 7 giorni è pari a 0,51% (1 ricovero su 195 pazienti) e a 3,74% nel braccio trattato con claritromicina per 10 giorni (7 ricoveri su 187 pazienti) [11]; la differenza a favore di telitromicina (-3,23%; IC 95%: -6,13% - -0,33%) raggiunge la significatività statistica (test esatto di Fisher: p=0,021) [11,19].

¹ Sebbene la prospettiva del SSN faccia principalmente riferimento a tariffe, logicamente distinte dai costi, per analogia con le definizioni di analisi di minimizzazione dei costi, nel prosieguo del testo e nelle tabelle del presente manoscritto non si opererà una distinzione sostanziale tra tariffe e costi

Seguendo il punto di vista del terzo pagante, coerentemente alla logica inerente al sistema di rimborso prospettico delle prestazioni di ricovero ospedaliero per pazienti acuti, si è valorizzato il singolo episodio di ricovero ordinario mediante la tariffa nazionale relativa al DRG 90 (Polmonite semplice e pleurite, età > 17 senza CC), che prevede un importo di 2.648,39 euro [20] (Tabella II).

Analisi di base

Il costo giornaliero di terapia è pari a 6,60 euro per telitromicina 800 mg od *per os* e a 5,90 euro per claritromicina 500 mg bid *per os*. Il costo per ciclo terapeutico risulta di 46,20 euro per il trattamento con telitromicina (800 mg od *per os* per 7 giorni) e di 58,96 euro per il trattamento con claritromicina (500 mg bid *per os* per 10 giorni) (Tabelle I e II).

Emerge, inoltre, un ulteriore elemento da includersi nella valutazione dei costi delle terapie confrontate, che è quello della valorizzazione dell'anticipazione di risorse finanziarie da parte del SSN. Infatti, per la conclusione del ciclo terapeutico di 7 giorni con telitromicina 800 mg od *per os* e di 10 giorni con claritromicina 500 mg bid *per os* è necessario l'acquisto di due confezioni di ciascun principio attivo, con un'eccedenza, rispettivamente, di sei e otto compresse rispetto alle posologie indicate nello studio clinico per i due trattamenti [11,18] (Tabelle I e II). Tali dosi di farmaco, oltre ad essere soggette al rischio di uso improprio, di deterioramento e di scadenza, rappresentano, per il SSN, un esborso di denaro pubblico non differibile e non più recuperabile, il cui valore si ottiene monetizzando ciascuna dose di farmaco per il costo ad essa relativo, pari a 3,30 euro per telitromicina e a 2,95 euro per claritromicina, per un importo di 19,80 euro per il chetolide e 23,58 euro per il macrolide (Tabella II).

Il costo dell'ospedalizzazione è pari a 13,58 euro per telitromicina (800 mg od *per os* per 7 giorni) e a 99,14 euro per claritromicina (500 mg bid *per os*) (Tabella II).

In base a queste considerazioni, il costo totale per ciclo terapeutico con telitromicina 800 mg od *per os* per 7 giorni e con claritromicina 500 mg bid *per os* è dunque pari, rispettivamente, a 79,58 euro e a 181,68 euro per paziente (Tabella II).

Adottando la prospettiva del SSN, la prescrizione di telitromicina 800 mg od *per os* per 7 giorni consente perciò, rispetto a claritromicina 500 mg bid *per os* per 10 giorni, un risparmio per singolo paziente pari a 102,10 euro (IC 95%: -177,89 euro – -26,31 euro), essenzialmente giustificato da un minore ricorso all'ospedalizzazione del paziente; tale risultato raggiunge la significatività statistica ($t=2,64$; $p<0,01$) [19] (Tabella II).

| Variabili | Telitromicina 800 mg od <i>per os</i> per 7 gg (195 pazienti) [A] | | Claritromicina 500 mg bid <i>per os</i> per 10 gg (187 pazienti) [B] | | Risparmio [A-B] | |
|---|---|--------|--|--------|--------------------|--------|
| Costo terapia* | 46,20 | 58,05% | 58,96 | 32,45% | -12,76 | 12,50% |
| Valorizzazione anticipo risorse finanziarie SSN | 19,80 | 24,88% | 23,58 | 12,98% | -3,78 | 3,70% |
| Costo ospedalizzazione ^{§, #} | 13,58 | 17,06% | 99,14 | 54,57% | -85,56 | 83,80% |
| Totale per paziente | 79,58 | 100% | 181,68 | 100% | -102,10 ^ | 100% |
| Totale per pazienti arruolati | 15.518,10 | | 33.974,16 | | -18.456,06 | |

Tabella II

Terapia antibiotica della CAP - Analisi di base - Determinazione del costo per ciclo terapeutico (euro 2005) nella prospettiva del SSN

* Prezzo telitromicina 800 mg 10 compresse per confezione: 33 euro; prezzo claritromicina 500 mg 14 compresse per confezione: 41,27 euro [18]

§ La probabilità di ospedalizzazione per CAP è pari a 0,51% nel braccio telitromicina 800 mg od *per os* per 7 giorni (1 ricovero su 195 pazienti) e a 3,74% nel braccio claritromicina 500 mg bid *per os* per 10 giorni (7 ricoveri su 187 pazienti) [11]

La tariffa nazionale prevista per il ricovero ordinario dal DRG 90 (Polmonite semplice e pleurite, età > 17 senza CC) è di 2.648,39 euro [20]

^ (IC 95%: -177,89 euro – -26,31 euro; $t=2,64$; $p<0,01$) [19]

Determinazione di impatto budgetario

La determinazione di impatto budgetario [17] indica al decisore l'ammontare dei costi complessivi generati dall'implementazione di un programma sanitario, calcolati sulla base degli utenti reali o potenziali del medesimo, e induce ad esaminarne la fattibilità alla luce della compatibilità finanziaria con altre iniziative, rivolte alla tutela della salute della collettività, clinicamente efficaci e, come tali, ugualmente meritevoli di realizzazione [17,21].

Nel caso in questione, la determinazione di impatto budgetario sulle disponibilità del SSN è stata condotta ipotizzando quanto dettagliato ai punti successivi:

- assenza di ostacoli alla sostituzione di claritromicina 500 mg bid *per os* per 10 giorni con telitromicina 800 mg od *per os* per 7 giorni;
- numero di pazienti addizionali candidati alla sostituzione di 500 mg bid *per os* con telitromicina 800 mg od *per os* per 7 giorni: 17.800, pari alla totalità dei pazienti in monoterapia per CAP con claritromicina 500 mg od *per os* per 10 giorni, nel periodo settembre 2004-settembre 2005 [22];
- probabilità di ospedalizzazione per CAP nel gruppo di pazienti addizionali candidati alla sostituzione di claritromicina 500 mg bid *per os* per 10 giorni con telitromicina 800 mg od *per os* per 7 giorni: 0,51%, pari al valore registrato nel braccio telitromicina 7 giorni dello studio clinico [11].

La determinazione di impatto budgetario sulle disponibilità del SSN indica che la ipote-

| | Risparmio dopo sostituzione di claritromicina 500 mg bid per os per 10 giorni con telitromicina 800 mg od per os per 7 giorni |
|--|---|
| Costo terapia* | 12,76 |
| Valorizzazione anticipo risorse finanziarie SSN | 3,78 |
| Costo episodi di ospedalizzazione ^{§, #} | 85,56 |
| Totale risparmio SSN per paziente addizionale telitromicina | 102,10 |
| Totale risparmio SSN per 17.800 ^ pazienti addizionali telitromicina | 1.817.380 |

Tabella III

Terapia antibiotica della CAP – Determinazione di impatto budgetario sulle disponibilità del SSN (euro 2005)

* Prezzo telitromicina 800 mg 10 compresse per confezione: 33 euro; prezzo claritromicina 500 mg 14 compresse per confezione: 41,27 euro [18]

§ La tariffa nazionale prevista per il ricovero ordinario dal DRG 90 (Polmonite semplice e pleurite, età > 17 senza CC) è di 2.648,39 euro [20]

Per ipotesi, la probabilità di ospedalizzazione per CAP nel gruppo di pazienti addizionali candidati alla sostituzione di claritromicina 500 mg bid per os per 10 giorni con telitromicina 800 mg od per os per 7 giorni: 0,51%, pari al valore registrato nel braccio telitromicina dello studio clinico [9]

^ Fonte: IMS Health – Dati elaborati sulla base di un panel medico – anno 2005

tica sostituzione di claritromicina 500 mg bid per os per 10 giorni con telitromicina 800 mg od per os per 7 giorni in 17.800 pazienti addizionali comporterebbe, per il terzo pagante, risparmi in ragione di 1.817.380 euro (Tabella III).

Analisi di sensibilità

Attraverso l'analisi di sensibilità si misura l'impatto indotto da una serie di variazioni delle ipotesi di partenza, cruciali o più incerte, sui risultati ottenuti; qualora questi ultimi non

subiscano importanti cambiamenti, possono considerarsi attendibili [15-17].

Nell'analisi di sensibilità si sono contemplate differenti ipotesi di lavoro.

In primo luogo, si è operata la sostituzione della tariffa nazionale del DRG 90 [20] con le tariffe DRG in vigore presso tre distinte Regioni italiane (Lombardia, Toscana e Sicilia), caratterizzate da una diversa ubicazione nelle tre macro-aree geografiche del Paese e, soprattutto, da una marcata differenziazione nell'organizzazione dei rispettivi Servizi Sanitari Regionali (SSR). Se, infatti, la Lombardia ha perseguito una netta separazione tra produttori e acquirenti di prestazioni sanitarie, Toscana e Sicilia hanno realizzato un SSR a centralità, rispettivamente, dell'Azienda Sanitaria Locale e della Regione [23-26]. I tariffari per le prestazioni di ricovero ordinario erogate a favore di pazienti acuti in vigore nelle tre realtà regionali citate prevedono al DRG 90 rimborsi pari a 1.953,17 euro per il SSR lombardo [27], a 2.697,91 euro per il SSR toscano (limitatamente ai presidi che operano in regime di emergenza urgenza [28]) e a 2.648,00 euro per il SSR siciliano [29].

In secondo luogo si sono paragonati i costi dei cicli terapeutici con telitromicina 800 mg od per os per 7 giorni e di claritromicina 500 mg bid per os per 10 giorni bid, depurati dal costo dell'ospedalizzazione, che, nell'analisi di base, rappresenta l'elemento condizionante la dinamica del risparmio a favore del chetolide.

Infine, si è realizzato un confronto tra claritromicina 500 mg bid per os per 10 giorni con telitromicina 800 mg od per os somministrata per la durata massima del ciclo terapeutico per la CAP previsto in scheda tecnica, pari a 10 giorni [14], assumendo la costanza delle rispettive frequenze di ospedalizzazione per CAP rispetto all'analisi di base.

Telitromicina 800 mg od per os per 7 giorni si conferma costantemente più efficiente di claritromicina 500 mg bid per os per 10 giorni sotto il profilo economico, con risparmi complessivi compresi tra un minimo di 2.564,98 euro, escludendo dalla monetizzazione l'ospedalizzazione dei pazienti, e un massimo di 18.752,44 euro, valorizzando gli episodi di ospedalizzazione mediante le tariffe disposte dalla Regione Toscana [28] (Tabella IV).

Pare interessante notare che, anche ipotizzando la durata massima del ciclo terapeutico per CAP con telitromicina 800 mg od per os, pari a 10 giorni, il risparmio a favore del chetolide rimane invariato rispetto all'analisi di base: tale risultato si spiega considerando che, anche in questo caso, il paziente necessita di due confezioni del farmaco, che, a differenza del ciclo terapeutico di 7 giorni, utilizza completamente, annullando, pertanto, la necessità di anticipazione di risorse finanziarie da parte del SSN (Tabella IV).

| | Risparmio |
|---|-----------|
| Telitromicina 800 mg od per os per 7 giorni | |
| <i>Analisi di base</i> | |
| - totale risparmio SSN per paziente | 102,10 |
| - totale risparmio SSN per pazienti arruolati | 18.456,06 |
| <i>Tariffe Regione Lombardia</i> | |
| - totale risparmio SSN per paziente | 79,64 |
| - totale risparmio SSN per pazienti arruolati | 14.284,00 |
| <i>Tariffe Regione Toscana</i> | |
| - totale risparmio SSN per paziente | 103,70 |
| - totale risparmio SSN per pazienti arruolati | 18.752,44 |
| <i>Tariffe Regione Sicilia</i> | |
| - totale risparmio SSN per paziente | 102,08 |
| - totale risparmio SSN per pazienti arruolati | 18.452,98 |
| <i>Ospedalizzazione non valorizzata</i> | |
| - totale risparmio SSN per paziente | 16,54 |
| - totale risparmio SSN per pazienti arruolati | 2.564,98 |
| Telitromicina 800 mg od per os per 10 giorni | |
| - totale risparmio SSN per paziente | 102,10 |
| - totale risparmio SSN per pazienti arruolati | 18.456,06 |

Tabella IV

Terapia antibiotica della CAP - Analisi di sensibilità - Determinazione del costo per ciclo terapeutico (euro 2005) nella prospettiva del SSN

TERAPIA ANTIBIOTICA DELLA AECB E RIFLESSI SULL'OSPEDALIZZAZIONE DEI PAZIENTI

Disegno dello studio

Uno studio multinazionale, randomizzato, in doppio cieco, per gruppi paralleli, condotto presso 105 realtà ospedaliere appartenenti a 14 Paesi [12] ha paragonato l'utilizzo di risorse sanitarie (visite specialistiche extra-protocollo, accessi presso il Pronto Soccorso, numero degli episodi di ospedalizzazione complessivi) e non sanitarie (giorni lavorativi non prestati) assorbite dai pazienti con AECB, arruolati nell'esperienza di ricerca secondo la triade sintomatologica di Anthonisen [30] e trattati, alternativamente, con telitromicina 800 mg od *per os* per 5 giorni (270 pazienti) o claritromicina 500 mg bid *per os* per 10 giorni (282 pazienti). Tutti i pazienti che avessero assunto almeno una dose del farmaco somministrato a seguito di randomizzazione sono stati considerati dagli Autori (*intent to treat analysis*).

Per ulteriori dettagli sugli aspetti metodologici e sui risultati clinici dello studio si rimanda alla consultazione dello studio stesso [12].

Metodologia della valutazione economica

L'assenza di differenze statisticamente significative in termini di efficacia terapeutica ha comportato l'applicazione dell'analisi di minimizzazione dei costi [15-17], effettuata seguendo, anche in questo caso, la prospettiva del SSN, trascurate le eventuali compartecipazioni alla spesa farmaceutica pubblica a carico degli assistiti, e limitatamente ai pazienti che avessero assunto almeno una dose del farmaco al quale erano stati randomizzati (*intent to treat analysis*).

Come già realizzato a proposito del precedente studio clinico relativo alla CAP, la valutazione economica si è focalizzata sulle terapie antibiotiche oggetto di confronto e sugli episodi di ospedalizzazione attribuibili ad AECB relativi a ciascuno dei bracci di trattamento.

Con maggior grado di dettaglio, il numero di episodi di ospedalizzazione per AECB risultava pari a 1 per 270 pazienti nel braccio telitromicina 800 mg od *per os* per 5 giorni (probabilità di ricovero: 0,37%) e a 4 per 282 pazienti nel braccio claritromicina 500 mg bid *per os* per 10 giorni (probabilità di ricovero: 1,42%); la differenza a favore di telitromicina (-1,05%; IC 95%: -2,61% - 0,51%) non raggiunge la significatività statistica (test esatto di Fisher: $p=0,37$) [12,19].

Ciascun episodio di ricovero ordinario è stato monetizzato attraverso la tariffa nazionale relativa al DRG 88 (Malattia polmonare cronica ostruttiva), che prevede un importo di 2.885,44 euro [20] (Tabella V).

Analisi di base

Il costo per ciclo terapeutico con telitromicina 800 mg od *per os* per 5 giorni è pari a 43,69

| Variabili | Telitromicina 800 mg od <i>per os</i> per 5 gg (270 pazienti) [A] | | Claritromicina 500 mg bid <i>per os</i> per 10 gg (282 pazienti) [B] | | Risparmio [A-B] | |
|---|---|---------|--|---------|--------------------|---------|
| Costo terapia* | 33,00 | 75,53% | 58,96 | 47,75% | -25,96 | 32,54% |
| Valorizzazione anticipo risorse finanziarie SSN | 0,00 | 0,00% | 23,58 | 19,10% | -23,58 | 29,56% |
| Costo ospedalizzazione ^{§, #} | 10,69 | 24,47% | 40,93 | 33,15% | -30,24 | 37,90% |
| Totale per paziente | 43,69 | 100,00% | 123,47 | 100,00% | -79,78 ^ | 100,00% |
| Totale per pazienti arruolati | 11.795,44 | | 34.818,04 | | -23.022,60 | |

Tabella V

Terapia antibiotica della AECB - Analisi di base - Determinazione del costo per ciclo terapeutico (euro 2005) nella prospettiva del SSN

* Prezzo telitromicina 800 mg 10 compresse per confezione: 33 euro; prezzo claritromicina 500 mg 14 compresse per confezione: 41,27 euro [18]

§ La probabilità di ospedalizzazione per AECB è pari a 0,37% nel braccio telitromicina 800 mg od *per os* per 5 giorni (1 ricovero su 270 pazienti) e a 1,42% nel braccio claritromicina 500 mg bid *per os* per 10 giorni (4 ricoveri su 282 pazienti) [10]

La tariffa nazionale prevista per il ricovero ordinario dal DRG 88 (Malattia polmonare cronica ostruttiva) è di 2.885,44 euro [20]

^ (IC 95%: -125,42 euro - -34,15 euro; $t=|3,43|$; $p<0,001$) [19]

euro, mentre il trattamento con claritromicina 500 mg bid *per os* per 10 giorni assorbe risorse per 123,47 euro (Tabella V).

L'impiego di telitromicina 800 mg od *per os* per 5 giorni, anziché di claritromicina 500 mg bid *per os* per 10 giorni, determina pertanto un risparmio a favore del SSN pari a 79,78 euro (IC 95%: -125,42 euro - -34,15 euro; $p<0,001$) per singolo paziente, prevalentemente attribuibile ad un minore costo per ciclo terapeutico del chetolide; tale risultato raggiunge la significatività statistica ($t=|3,43|$; $p<0,001$) [19] (Tabella V).

Appare inoltre opportuno osservare che, nello studio in questione, la valorizzazione delle risorse finanziarie anticipate dal SSN interessa solo il macrolide (23,58 euro per paziente) (Tabella V), poiché, per completare il ciclo terapeutico di 10 giorni, occorre acquistare due confezioni del farmaco (Tabella I).

Determinazione di impatto budgetario

Analogamente a quanto precedentemente riportato, la determinazione di impatto budgetario [17] sulle disponibilità del SSN è stata eseguita privilegiando le ipotesi di seguito dettagliate:

- assenza di ostacoli alla sostituzione di claritromicina 500 mg bid *per os* per 10 giorni con telitromicina 800 mg od *per os* per 5 giorni;
- numero di pazienti addizionali candidati alla sostituzione di 500 mg bid *per os* con telitromicina 800 mg od *per os* per 5 giorni: 88.200, pari alla totalità dei pazienti in

| | Risparmio dopo sostituzione di claritromicina 500 mg bid per os per 10 giorni con telitromicina 800 mg od per os per 5 giorni |
|--|---|
| Costo terapia* | 25,96 |
| Valorizzazione anticipo risorse finanziarie SSN | 23,58 |
| Costo episodi di ospedalizzazione ^{§, #} | 30,24 |
| Totale risparmio SSN per paziente addizionale telitromicina | 79,78 |
| Totale risparmio SSN per 88.200 ^ pazienti addizionali telitromicina | 7.036.720,55 |

Tabella VI

Terapia antibiotica della AECB – Determinazione di impatto budgetario sulle disponibilità del SSN (euro 2005)

* Prezzo telitromicina 800 mg 10 compresse per confezione: 33 euro; prezzo claritromicina 500 mg 14 compresse per confezione: 41,27 euro [18]

§ La tariffa nazionale prevista per il ricovero ordinario dal DRG 88 (Malattia polmonare cronica ostruttiva) è di 2.885,44 euro [20]

#Per ipotesi, la probabilità di ospedalizzazione per AECB nel gruppo di pazienti addizionali candidati alla sostituzione di claritromicina 500 mg bid per os per 10 giorni con telitromicina 800 mg od per os per 5 giorni: 0,37%, pari al valore registrato nel braccio telitromicina dello studio clinico [12]

^ Fonte: IMS Health – Dati elaborati sulla base di un panel medico – anno 2005

monoterapia per AECB con claritromicina 500 mg od per os per 10 giorni, nel periodo settembre 2004-settembre 2005 [22];

- probabilità di ospedalizzazione per AECB nel gruppo di pazienti addizionali candidati alla sostituzione di claritromicina 500 mg bid per os per 10 giorni con telitromicina 800 mg od per os per 5 giorni: 0,37%, pari al valore registrato nel braccio telitromicina dello studio clinico [12].

La determinazione di impatto budgetario sulle disponibilità del SSN indica che l'ipotetica sostituzione di claritromicina 500 mg bid per os per 10 giorni con telitromicina 800 mg od per

os per 5 giorni per 88.200 pazienti addizionali comporterebbe, per il terzo pagante, risparmi per 7.036.720,55 euro (Tabella VI).

Analisi di sensibilità

L'analisi di sensibilità ha accolto, nuovamente, la sostituzione della tariffa nazionale per ricovero ordinario del DRG 88 [20] con le tariffe per il medesimo codice DRG in vigore presso i SSR di Lombardia (2.657,66 euro) [27], Toscana, limitatamente ai presidi che operano in regime di emergenza urgenza (1.939,61 euro) [28] e Sicilia (2.885 euro) [29], oltre al confronto tra i costi dei cicli terapeutici con telitromicina 800 mg od per os per 7 giorni e di claritromicina 500 mg bid per os per 10 giorni bid depurati dal costo dell'ospedalizzazione, la quale non rappresenta, in questo caso, l'elemento condizionante il risparmio a favore del chetolide.

Telitromicina 800 mg od per os per 5 giorni si conferma costantemente meno costosa di claritromicina 500 mg bid per os per 10 giorni, con risparmi complessivi compresi tra un minimo di 14.366,28 euro, escludendo dalla monetizzazione l'ospedalizzazione dei pazienti, e un massimo di 23.022,60 euro, rappresentato dai risultati ottenuti con l'analisi di base valorizzando gli episodi di ospedalizzazione ordinaria mediante le tariffe in vigore a livello nazionale [20] (Tabella VII).

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Ai paragrafi precedenti si sono presentate alcune riflessioni di carattere economico su telitromicina 800 mg od per os per 7 e 5 giorni versus claritromicina 500 mg bid per os per 10 giorni, opzioni antibiotiche di efficacia sovrapponibile nella terapia di due distinte affezioni delle basse vie respiratorie, nell'intento di fornire al MMG e allo specialista pneumologo una serie di elementi a supporto della percezione del valore non solo clinico, ma anche economico, delle molecole oggetto di prescrizione.

Alcuni aspetti del tema trattato, la cui portata travalica, in realtà, gli studi clinici citati, appaiono meritevoli di ulteriore sviluppo.

In primo luogo, pare opportuno rilevare che la pretesa identità tra costo delle confezioni del farmaco e costo del ciclo terapeutico è frequentemente fuorviante, poiché la scelta del principio attivo può contribuire a diminuire o, per converso, ad aumentare l'impatto dei costi relativi all'ospedalizzazione del paziente. Con riferimento alla valutazione economica di confronto tra telitromicina 800 mg od per os per 7 giorni e claritromicina 500 mg bid per os per 10 giorni [11], nella terapia della CAP la prescrizione di telitromicina 800 mg od per os per 7 giorni consente al SSN un risparmio complessivo di 18.456,06 euro (Tabella II).

Inoltre, ipotizzando per i 17.800 pazienti affetti da CAP in Italia, nel periodo settembre 2004-settembre 2005 [22], il passaggio dalla

| | Risparmio |
|--|-----------|
| Telitromicina 800 mg od per os per 5 giorni | |
| <i>Analisi di base</i> | |
| - totale risparmio SSN per paziente | 79,78 |
| - totale risparmio SSN per pazienti arruolati | 23.022,60 |
| <i>Tariffe Regione Lombardia</i> | |
| - totale risparmio SSN per paziente | 77,39 |
| - totale risparmio SSN per pazienti arruolati | 22.339,26 |
| <i>Tariffe Regione Toscana</i> | |
| - totale risparmio SSN per paziente | 69,87 |
| - totale risparmio SSN per pazienti arruolati | 20.185,11 |
| <i>Tariffe Regione Sicilia</i> | |
| - totale risparmio SSN per paziente | 79,78 |
| - totale risparmio SSN per pazienti arruolati | 23.021,28 |
| <i>Ospedalizzazione non valorizzata</i> | |
| - totale risparmio SSN per paziente | 49,54 |
| - totale risparmio SSN per pazienti arruolati | 14.366,28 |

Tabella VII

Terapia antibiotica della AECB - Analisi di sensibilità - Determinazione del costo per ciclo terapeutico (euro 2005) nella prospettiva del SSN

monoterapia con claritromicina 500 mg *bid per os* per 10 giorni al trattamento con telitromicina 800 mg *od per os* per 7 giorni, si può calcolare un risparmio per il SSN in ragione di 1.817.380 euro, principalmente a motivo della minore frequenza attesa di episodi di ospedalizzazione (Tabella III).

La riflessione sopra formulata può essere replicata a proposito del trattamento della AECB [12]. Telitromicina 800 mg *od per os* per 5 giorni, pur presentando un costo giornaliero più elevato, risulta essere economicamente più efficiente di claritromicina 500 mg *bid per os* per 10 giorni, grazie alle seguenti caratteristiche (Tabelle I e V):

- minore posologia giornaliera e, soprattutto, minore durata del ciclo terapeutico (5 invece di 10 giorni) [12], a parità di efficacia sulla salute del paziente;
- perfetta coerenza tra le dosi di farmaco contenute nella confezione e durata del ciclo terapeutico.

Tale riscontro implica, inoltre, un ulteriore risparmio di carattere finanziario per il SSN, rappresentato, nel caso della terapia della AECB, dalla mancata spesa anticipata per dosi di farmaco eccedenti il ciclo terapeutico prescritto, pari a 23,58 euro per paziente e a 23.022,60 euro totali (Tabella V).

In secondo luogo, il limitato valore previsionale del costo delle confezioni del principio attivo quale approssimazione del costo complessivo della terapia risulta ulteriormente ridimensionato nel caso in cui, come nello studio sugli episodi di ricovero per AECB [12], si riscontrano, sempre a favore del chetolide,

risparmi per il SSN pari a 79,78 euro per paziente e a 23.022,60 euro totali (Tabella V). Inoltre occorre rilevare che dall'ipotetica adesione alla monoterapia orale di 5 giorni con telitromicina 800 mg da parte degli 88.200 pazienti trattati per AECB in Italia con il comparatore, nel periodo settembre 2004-settembre 2005 [22], conseguirebbe un risparmio per il SSN pari a 7.036.720,55 euro (Tabella VI).

L'attendibilità dei risultati sopra esposti è ulteriormente confortata dall'analisi di sensibilità, anche qualora si trascuri di valorizzare l'ospedalizzazione conseguente all'impiego di telitromicina 800 mg *od per os* per 5 giorni e di claritromicina 500 mg *bid per os* per la terapia della CAP e della AECB (Tabelle IV e VII).

Pertanto, ogni qual volta i farmaci producano un effetto sulla salute del paziente non dissimile sotto il profilo statistico e implicino la fruizione di altre risorse di carattere sanitario (es.: visite ambulatoriali eseguite dal MMG o dallo specialista pneumologo; accertamenti laboratoristici, strumentali o per immagini; ricoveri ospedalieri in regime diurno od ordinario), il calcolo del costo del ciclo terapeutico non può limitarsi alla esclusiva monetizzazione del principio attivo.

Occorre poi considerare che, ad una minore ospedalizzazione, si accompagnano, verosimilmente, ulteriori risparmi relativi a risorse non sanitarie e a beneficio di attori diversi dal SSN, quali, ad esempio, la collettività nel suo complesso, a motivo di una più rapida ripresa dell'attività lavorativa del paziente, oltre ad un prevedibile miglioramento della qualità di vita del soggetto, che viene più rapidamente restituito alla usuale rete socio-relazionale, fatalmente limitata dalla permanenza all'interno del nosocomio [31,32].

BIBLIOGRAFIA

- 1 Turno R. "Farmaci, siamo alla svolta". Il Sole 24 Ore, 20 agosto 2005.
- 2 Ministero della Salute. Decreto ministeriale del 27 Settembre 2002. Riclassificazione dei medicinali ai sensi dell'art. 9, commi 2 e 3, della legge 8 agosto 2002, n. 178. Supplemento ordinario alla "Gazzetta Ufficiale" n.249 del 23 ottobre 2002-Serie generale. Roma: Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato, 2002.
- 3 Ministero della Salute. Decreto ministeriale del 20 Dicembre 2002. Elenco dei medicinali rimborsabili dal servizio sanitario nazionale ai sensi del decreto del Ministro della salute del 27 settembre 2002 recante la riclassificazione dei medicinali ai sensi dell'art. 9, commi 2 e 3, del decreto-legge 8 luglio 2002, n. 138, convertito dalla legge 8 agosto 2002, n. 178, pubblicato nel supplemento ordinario n. 200 alla Gazzetta Ufficiale – serie generale – n. 249 del 23 ottobre 2002, e successive modificazioni. Supplemento ordinario alla "Gazzetta Ufficiale" n.4 del 7 gennaio 2003- Serie generale. Roma: Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato, 2003.
- 4 Repubblica Italiana. Legge 16 Novembre 2001, n. 405. Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 18 settembre 2001, n. 347, recante interventi urgenti in materia di spesa sanitaria. "Gazzetta Ufficiale" n.268 del 17 novembre 2001-Serie generale. Roma: Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato, 2001: 3-8.
- 5 Presidente della Repubblica. Decreto-legge 24 giugno 2004, n. 156. Interventi urgenti per il ripiano della spesa farmaceutica. "Gazzetta Ufficiale" n.147 del 25 Giugno 2004-Serie generale. Roma: Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato, 2004: 6-7.
- 6 Repubblica Italiana. Legge 24 novembre 2003, n. 326. Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, recante disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell'andamento dei conti pubblici. Supplemento ordinario alla "Gazzetta Ufficiale" n.274 del 25 novembre 2003-Serie generale. Roma: Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato, 2003.

- 7 Turno R. Farmaci, manovra da 697 milioni di €. Il Sole 24 Ore, 3 dicembre 2004.
- 8 Ministero della Salute. Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale Gennaio-Settembre 2004. Roma: Ministero della Salute, Dicembre 2004.
- 9 Ministero della Salute. AIFA - Agenzia Italiana del Farmaco. Le nuove note AIFA 2004. Bollettino d'Informazione sui Farmaci. 2004; 3-4: 134-137. Roma: Ministero della Salute, 2004.
- 10 Lucioni C, Saramin C, Marchetti F. Modalità e prescrizione in Italia degli antibiotici iniettabili e orali nel trattamento delle infezioni delle vie aeree inferiori negli anni 1993-2002. *PharmacoEconomics Italian Research Articles* 2004; 6: 59-67.
- 11 Tellier G, Chang JR, Asche CV, Lavin B, Stewart J, Sullivan SD. Comparison of hospitalization rates in patients with community-acquired pneumonia treated with telithromycin for 5 or 7 days or clarithromycin for 10 days. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 739-47.
- 12 Fogarty C, de Wet R, Mandell L, Chang J, Rangaraju M, Nusrat R. Five-day telithromycin once daily is as effective as 10-day clarithromycin twice daily for the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis and is associated with reduced health-care resource utilization. *Chest* 2005; 128:1980-88.
- 13 Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997; 336: 243-50.
- 14 Masson. L'Informatore Farmaceutico 2005. Milano: Masson, 2005.
- 15 Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes (2nd ed). New York: Oxford University Press, 1997.
- 16 Gold MR, Siegel JE, Russel LB, Weinstein MC. Cost-effectiveness in health and medicine. New York: Oxford University Press, 1996.
- 17 Tarricone R. Valutazioni economiche e management in sanità. Milano: McGraw-Hill, 2004.
- 18 Ministero della Salute. Prontuario Farmaceutico Nazionale 2005. www.ministerosalute.it, Roma: Ministero della Salute, 15 dicembre 2004.
- 19 Osborn JF. Manuale di statistica medica. Roma: Società Editrice Universo, 1999.
- 20 Ministero della Sanità. Decreto ministeriale n.178 del 30 Giugno 1997. Aggiornamento delle tariffe delle prestazioni di assistenza ospedaliera, di cui al decreto ministeriale 14 dicembre 1994. Allegato I. Parte II. Supplemento ordinario alla "Gazzetta Ufficiale" n.209 dell' 8 settembre 1997-Serie generale. Roma: Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato, 1997.
- 21 Borgonovi E. Economic aspects in prolonged life sustainable treatments. *NeuroRehabilitation* 2004;19:367-71.
- 22 IMS Health. Studio prescrizioni mediche. Milano: IMS Health s.p.a., Settembre 2005.
- 23 Jommi C. I meccanismi regionali di finanziamento delle Aziende Sanitarie. In: Anessi Pessina E, Cantù E (Eds). L'aziendalizzazione della sanità in Italia. Rapporto OASI 2000. Milano: Egea, 2000: 71-92.
- 24 Jommi C. I sistemi regionali di finanziamento delle aziende sanitarie: cinque realtà regionali a confronto. In: Jommi C (Ed). Il sistema di finanziamento delle aziende sanitarie pubbliche. Milano: Egea, 2004: 41-71.
- 25 Cantù E, Jommi C. I sistemi di finanziamento e di controllo della spesa in cinque regioni: un aggiornamento al 2003. In: Anessi Pessina E, Cantù E (Eds). L'aziendalizzazione della sanità in Italia. Rapporto OASI 2003. Milano: Egea, 2003: 168-92.
- 26 Cantù E. Il finanziamento delle aziende sanitarie nella Regione Toscana. In: Jommi C (Ed). Il sistema di finanziamento delle aziende sanitarie pubbliche. Milano: Egea, 2004: 129-55.
- 27 Regione Lombardia. Revisione del valore del punto DRG ed integrazioni tariffarie relative ad alcuni DRG, endoprotesi ed al nomenclatore tariffario di diagnostica strumentale e specialistica ambulatoriale. DGR VII/18585 del 5/8/2004. www.dgsan.lombardia.it. Milano: Regione Lombardia, Agosto 2004.
- 28 Regione Toscana. Delibera n. 372 del 15/04/2002. Dipartimento della Salute e delle Politiche della Solidarietà. Revisione dei criteri di attribuzione delle tariffe ai presidi di ricovero per acuti (livelli tariffari). Individuazione dei DRG di alta specialità e loro remunerazione. Allegato 2. Firenze: Regione Toscana, www.rete.toscana.it, Aprile 2002.
- 29 Regione Sicilia. Assessorato della Sanità. Decreto 21 giugno 2002. Modifica del decreto 12 giugno 2002, concernente classificazione delle strutture sanitarie pubbliche e private e rideterminazione delle tariffe delle prestazioni di assistenza ospedaliera. Gazzetta Ufficiale della Regione Siciliana n.30 del 1° Luglio 2002.
- 30 Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106:196-204.
- 31 Etzioni A. Complex Organizations. New York: Free Press, 1961.
- 32 Altman I. Environment and social behavior: Privacy, personal space, territory, and crowding. Monterey, California: Brooks-Cole, 1975.