



<b>Dexmedetomidina nella sedazione dei pazienti in Unità di Terapia Intensiva</b> .....	3
<b>Executive summary</b> .....	21
<b>Bibliografia</b> .....	25



## EDITOR-IN-CHIEF

Mario Eandi. Torino, Italy

## ADVISORY BOARD

Sarah Acaster. Oxford, UK

Ermanno Attanasio. Roma, Italy

Piervincenzo Bondonio. Torino, Italy

Nicola Braggio. Milano, Italy

Luciano Caprino. Roma, Italy

Ernesto Chiacchierini. Roma, Italy

Carlo De Martinis. Roma, Italy

Thomas Davidson. Linköping, Sweden

Giorgio Donna. Torino, Italy

Wilson Follardor. Sao Paulo, Brazil

Brian Godman. Stockholm, Sweden

J-Matthias Graf von der Schulenburg.  
Hanover, Germany

Anke-Peggy Holtorf. Basel, Switzerland

Edward Kim. New Jersey, USA

Carlo Lucioni. Milano, Italy

Lorenzo G. Mantovani. Milano, Italy

Salvatore Nieddu. Torino, Italy

Mark JC Nuijten. Amsterdam, The Netherlands

Ewa Orlewska. Warsaw, Poland

Rodolfo Paoletti. Milano, Italy

Ceri J. Phillips. Swansea, UK

Lorenzo Pradelli. Torino, Italy

Steven Simoens. Leuven, Belgium

Domenico Tosato. Roma, Italy

Giuseppe Turchetti. Pisa, Italy

Xin Xu. Georgia, USA

Richard J. Willke. New York, USA

*Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways* (ISSN 1721-6915 [print]; ISSN 2240-256X [online]) is published quarterly in March, June, September and December by:

**SEEd Medical Publishers S.r.l.**

Via Magenta, 35 – 10128 Torino, Italy

Tel +39-011.566.02.58

Fax +39-011.518.68.92

info@edizioniseed.it

www.edizioniseed.it

## EDITORIAL COORDINATORS

**Ombretta Bandi**

o.band@edizioniseed.it

## AIMS AND SCOPE

*Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways* publishes original researches and reviews in pharmacoeconomics and health economics. The aim is to provide contents of the highest quality, authority

and accessibility. Content is subject to peer-review and is editorially independent. Authors are asked to state any professional and financial situations that might be perceived as causing a conflict of interest with respect to integrity of content. We welcome suggestions, ideas and submission of manuscripts. For more information on submitting a manuscript, please see the website <http://journals.edizioniseed.it/index.php/FE>

## COPYRIGHT AND PERMISSION

Materials in the *Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways* are covered by copyright. Permission to photocopy must be secured in writing from: Redazione *Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways*. SEEd S.r.l. Via Magenta, 35 – 10128 Torino, Italy; email: info@edizioniseed.it

© SEEd S.r.l. – Torino, Italy

Registrazione del Tribunale di Torino:

n. 5436 del 13/10/2000

N. iscrizione ROC: 16323

Published quarterly

Published in May 2013

Iva assolta dall'Editore ai sensi dell'art. 74 lettera C del DPR 26/10/1972 n. 633 e successive modificazioni e integrazioni nonché ai sensi del DM 29/12/1989. Non si rilasciano quindi fatture (art.1 c.5 DM 29/12/1989) SEEd S.r.l. Via Magenta, 35 – 10128 Torino

## DISCLAIMER

Although every effort is made by the publisher and the editorial staff to see that no inaccurate or misleading data, opinions or statements appear in this journal, they wish to make it clear that that the data and opinions appearing in the articles and advertisements herein are the responsibility of the contributor or advertiser concerned. The journal does include the personal opinions of the authors; therefore it is not intended to be relied on solely as a guide to good practice or safe treatment. Accordingly, the publisher and the editorial staff accept no liability whatsoever for the consequences of any such inaccurate or misleading data, opinion or statement. Although every effort is made to ensure that drug doses and other quantities are presented accurately, readers are advised to check accurately these data with the drug manufacturer's own published literature.

## INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

May be accessed electronically on:

<http://journals.edizioniseed.it/index.php/FE>

# Dexmedetomidina nella sedazione dei pazienti in Unità di Terapia Intensiva

The use of dexmedetomidine in intensive care sedation

Massimo Antonelli<sup>1</sup>, Giorgio Conti<sup>1</sup>, Andrea Belisari<sup>2</sup>, Lucia S. D'Angiolella<sup>2</sup>, Lorenzo G. Mantovani<sup>3</sup>, Sabato Montella<sup>4</sup>, Patrizio Piacentini<sup>5</sup>, Marco Ranieri<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Terapia Intensiva e Anestesiologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Policlinico Agostino Gemelli, Roma

<sup>2</sup> Fondazione Charta, Milano

<sup>3</sup> Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli, Federico II, Napoli

<sup>4</sup> Università degli Studi di Napoli "Parthenope"

<sup>5</sup> Dipartimento di Scienze Farmacologiche dell' A.O. San Carlo Borromeo di Milano

<sup>6</sup> Dipartimento di Anestesia e Rianimazione, Università degli Studi di Torino, Ospedale S. Giovanni Battista-Molinette, Torino

## ABSTRACT

The goals and recommendations for ICU (Intensive Care Unit) patients' sedation and analgesia should be to have adequately sedated patients who are calm and aroused, so that they can guarantee a proper evaluation and an adequate control of pain. This way, it is also possible to perform their neurological evaluation, preserving intellectual faculties and helping them in actively participating to their care. Dexmedetomidine is a selective alpha-2 receptor agonist, member of therapeutic category: "other hypnotics and sedatives" (ATC: N05CM18). Dexmedetomidine is recommended for the sedation of adult ICU patients who need a sedation level not deeper than arousal in response to verbal stimulation (corresponding to Richmond Agitation-Sedation Scale 0 to -3). After the EMA approval, some European government authorities have elaborated HTA on dexmedetomidine, based on clinical evidence derived from Prodex and Midex trials. Dexmedetomidine resulted to be as effective as propofol and midazolam in maintaining the target depth of sedation in ICU patients. The mean duration of mechanical ventilation with dexmedetomidine was numerically shorter than with propofol and significantly shorter than with midazolam. The resulting favourable economic profile of dexmedetomidine supported the clinical use in ICU. Dexmedetomidine seems to provide clinical benefits due to the reduction of mechanical ventilation and ventilator weaning duration. Within the present review, an economic analysis of costs associated to the use of dexmedetomidine was therefore performed also in the Italian care setting. Thus, four different analyses were carried out based on the quantification of the total number of days in ICU, the time spent on mechanical ventilation, the weighted average number of days with mechanical ventilation or not and TISS points (Therapeutic Intervention Scoring System). Despite the incremental cost for drug therapy associated with dexmedetomidine, a reduction of the management costs for ICU has been estimated, with savings ranging between € 800 and € 1,400 per patient.

## Keywords

*Dexmedetomidine, Health Technology Assessment, Intensive care, Sedation*

## INQUADRAMENTO DELLA PATOLOGIA

### Impatto clinico

La sedazione del paziente critico è tra i punti più delicati che gli operatori di terapia intensiva affrontano e costituisce una competenza specifica e indispensabile.

Un buon controllo del dolore e la necessità di sedazione rappresentano infatti le fondamenta dell'adattamento del paziente critico alla patologia acuta e all'ambiente della terapia intensiva. Il mantenimento di un livello ottimale di comfort e sicurezza per questi pa-

zienti è diventato un obiettivo universalmente riconosciuto [1].

La sedazione riduce la risposta allo stress nei pazienti in terapia intensiva e migliora la tolleranza alle procedure di routine, per le quali l'uso di sedativi è spesso indispensabile [1]. Pertanto, gli obiettivi principali della sedazione nei pazienti critici in terapia intensiva sono di ottimizzare il comfort del paziente e la sicurezza, in modo che essi siano in grado di essere complianti con gli interventi terapeutici che potrebbero essere sgradevoli, migliorare la condizione del paziente attraverso una gestione adeguata del dolore, ridurre l'ansia e l'agitazione, facilitare le procedure

### Corresponding author

Lorenzo G. Mantovani  
lorenzo\_mantovani@hotmail.com

### Disclosure

Il presente lavoro è stato supportato da ORION PHARMA s.r.l.

diagnostiche, il ricorso a immobilizzazione prolungata e a procedure invasive complesse, come la ventilazione meccanica, qualora necessario. L'intrinseca proprietà analgesica, caratteristica dei più recenti sedativi consente una valutazione adeguata ed un ottimale controllo del dolore durante la sedazione.

I ricoverati che principalmente necessitano della ventilazione meccanica sono quelli con insufficienza respiratoria dovuta alla condizione morbosa di fondo, che non sono in grado di mantenere una ventilazione e un'ossigenazione adeguata, per i quali si ricorre a questa procedura con l'obiettivo di ridurre l'affaticamento dei muscoli respiratori ed ottimizzare lo scambio gassoso, fino al miglioramento della condizione fisiopatologica che ha portato all'insufficienza respiratoria [2].

Per i pazienti ricoverati in ICU (*Intensive Care Unit*), indipendentemente dalla patologia di base, si rende quindi necessario mantenere un livello di sedazione adeguato e funzionale a consentire la tolleranza dei presidi invasivi (tubo oro o naso-tracheale, sondino naso-gastrico, cateteri, drenaggi) e delle posture (posizione laterale o prona), oltre che per favorire l'adattamento e la sincronia alla ventilazione meccanica [3].

Gli obiettivi e le raccomandazioni per l'analgesia e la sedazione dei pazienti ventilati meccanicamente in terapia intensiva hanno subito notevoli cambiamenti negli ultimi 30 anni. Nei primi anni '80, lo stato di sedazione era considerato ideale quando il paziente era reso inconscio all'ambiente della terapia intensiva [4], mentre oggi l'obiettivo è quello di avere pazienti calmi e risvegliabili, capaci di comunicare i loro bisogni, cooperativi e complianti al trattamento [5].

La sedazione cooperativa, anche in pazienti ventilati meccanicamente, dovrebbe consentire l'ottimizzazione della valutazione del dolore attraverso il report verbale del paziente

(paziente *self-responder*) e della valutazione neurologica. La sedazione quindi dovrebbe essere compatibile con le capacità intellettuali del paziente (o comunque non alterarle) [6,7].

La letteratura internazionale suggerisce che per effettuare una sedazione efficace sia necessario porsi degli obiettivi adeguati per ogni paziente, mantenendosi il più possibile vicino ad uno stato di "sedazione cosciente", ovvero evitare sia l'immobilità dovuta alla sedazione, sia l'eccesso di movimenti dovuti ad uno stato di agitazione psicomotoria.

Le scale di valutazione della sedazione rappresentano gli strumenti maggiormente utilizzati per monitorare in maniera oggettiva, valida ed affidabile [8] il livello di sedazione/agitazione del paziente. Tra quelle pubblicate in letteratura, la più diffusa è la *Richmond Agitation-Sedation Scale* (RASS) [9], in virtù del fatto che impiega stimolo verbale e contatto visivo come principali fattori indicativi del livello di sedazione (Tabella I).

La possibilità di definire, per ogni paziente, il livello di sedazione desiderato tramite la scala RASS potrebbe auspicabilmente consentire una maggiore cooperazione tra medici ed infermieri. L'obiettivo è l'ottenimento di uno specifico livello di sedazione dei pazienti ricoverati in terapia intensiva, più svegli di quanto fosse ritenuto necessario in passato. In particolare, ad eccezione delle prime 24/48 ore di ricovero, in cui può essere necessario mantenere una sedazione profonda per l'esecuzione di manovre invasive e per la stabilizzazione clinica, l'obiettivo da perseguire anche nei pazienti critici ad alto rischio che manifestano condizioni critiche prolungate è il livello RASS compreso tra 0 e -3 [1]. Il mantenimento dei pazienti critici in uno stato "sveglio e tranquillo", ben adattati cioè all'ambiente della terapia intensiva ed alle necessarie cure invasive non implica neces-

Punteggio	Definizione	Descrizione
4	Combattivo	Chiaramente combattivo, violento, imminente pericolo per se stesso o per lo staff
3	Molto agitato	Aggressivo, rischio evidente di rimozione cateteri o tubi
2	Agitato	Frequenti movimenti afinalistici, disadattamento alla ventilazione meccanica
1	Irrequieto	Ansioso ma senza movimenti aggressivi e vigorosi
0	Sveglio e tranquillo	Comprende i periodi di sonno fisiologico
-1	Soporoso	Non completamente sveglio, apre gli occhi allo stimolo verbale, mantiene il contatto visivo > 10 secondi
-2	Lievemente sedato	Brevi risvegli allo stimolo verbale, contatto visivo < 10 secondi
-3	Moderatamente sedato	Movimenti o apertura degli occhi allo stimolo verbale (ma senza contatto visivo)
-4	Sedazione profonda	Non risposta allo stimolo verbale, movimenti o apertura occhi alla stimolazione fisica
-5	Non risvegliabile	Nessuna risposta alla stimolazione tattile/dolorosa

Tabella I. *Richmond Agitation Sedation Scale* (RASS) [9]

sariamente che si debba interrompere l'utilizzo dei sedativi.

In virtù dell'importanza del cambiamento, la modalità di sedare oggi deve rispondere il più possibile alle esigenze di una sedazione cooperativa che possa garantire una corretta valutazione ed un adeguato controllo del dolore, a sua volta tale da consentire l'esecuzione della valutazione neurologica, preservando l'intelletto del paziente e consentendo allo stesso di partecipare attivamente alle proprie cure.

### Impatto economico

Il reparto di terapia intensiva è sicuramente quello che all'interno di una struttura ospedaliera richiede il più elevato ed intenso utilizzo di risorse, in ragione dell'altissima sofisticazione della tecnologia impiegata, dell'esteso uso di farmaci, prodotti nutrizionali e infusionali e dell'intensità delle cure infermieristiche di cui un paziente critico necessita. Offre servizi medici specialistici ad una piccola percentuale dei pazienti ammessi complessivamente in ospedale (circa il 2 %) ma che rappresentano la componente di pazienti più costosi, tanto che alla sola terapia intensiva è ascrivibile circa il 15%-20% dei costi totali di una struttura ospedaliera [10-12].

Il costo di una giornata di degenza in questo reparto è dalle quattro alle sei volte superiore a quello di una giornata di degenza in un qualsiasi altro reparto ospedaliero [13]. Il costo totale della terapia intensiva è di difficile determinazione poiché deriva da parametri che sono influenzati sia dall'organizzazione e dal funzionamento del servizio di anestesia e rianimazione sia da strategie di ammissione, dimissione e trattamento dei pazienti.

Al fine di ottenere la quantificazione dei costi complessivi delle unità di terapia intensiva in Italia, nel 2005 è stato condotto il progetto ToDo a cura del gruppo GiViTi [14]. Lo studio ha adottato un approccio top-down, che parte dalla rilevazione complessiva dei dati di spesa per poi attribuirli ai vari centri di costo (il paziente, la giornata di degenza o il letto). Sono stati identificati i costi diretti (interamente attribuibili ad uno specifico reparto o centro di costo) e distinti in costi fissi (quelli che la terapia intensiva si trova ad affrontare indipendentemente dal numero di pazienti ricoverati, come ad esempio le attrezzature) e in costi variabili (dipendenti dal numero e dalla tipologia di pazienti ricoverati, come i farmaci, i prodotti nutrizionali e i materiali di consumo). I dati raccolti riguardano 23 terapie intensive che hanno fornito i dati completi per tutte le componenti di costo, per tutti i dodici mesi dell'anno. Dall'analisi sono stati esclusi i costi generali, cioè quelli relativi al

riscaldamento, all'illuminazione o all'ammortamento della struttura ospedaliera, pari solamente al 15% della spesa totale e non comunque influenzabili da scelte gestionali dei medici responsabili.

Lo studio ToDo ha stimato che il costo complessivo assorbito dalla gestione di un reparto di terapia intensiva, (escluse le consulenze e gli interventi esterni) è mediamente di 2.266.680 €/anno ed il costo medio per giornata di degenza pari a 1.003,7 € (DS ± 230,9 €). Il costo legato al personale rappresenta la quota più importante del totale, pari al 53%, con a seguire i farmaci (12%), i materiali di consumo (12%), gli esami di laboratorio (7%), gli emoderivati (7%), gli esami strumentali (5%), le attrezzature (3%), le infusioni (1%) e la nutrizione (1%).

Siok Swan Tan e coll. nel 2012 [15] hanno pubblicato un'analisi economica con la quale hanno confrontato i costi diretti delle Unità di Terapia Intensiva (ICU) che avevano preso parte allo studio di real life ULTISAFE in Germania, Italia, Paesi Bassi e Regno Unito [16]. Nell'analisi sono stati considerati tutti i pazienti ricoverati tra gennaio 2006 e gennaio 2007 per un totale di 2.729 ammissioni.

Tra i centri partecipanti ve ne sono stati 2 italiani (Ospedale San Paolo di Milano e Azienda Ospedaliera di Padova). Le caratteristiche dei soggetti gestiti da questi 2 centri si sono rivelati molto diverse con proporzioni di pazienti ventilati comprese tra il 33% e l'82% (57,5% in media), differenza probabilmente ascrivibile ad una percentuale più elevata di pazienti con malattie cardiovascolari (30%) in un centro e di pazienti con malattie respiratorie nell'altro (37%).

In generale i costi diretti giornalieri in terapia intensiva relativi a tutti i Paesi considerati nell'analisi sono risultati variare tra € 1.168 e € 2.025 con una media di € 1.383. I costi dei 2 centri italiani sono risultati variare tra € 1.168 e € 1.385. La voce di costo più importante è rappresentata dal personale specialistico ICU che può raggiungere il 56% del totale dei costi (tra 54 e 62% nei centri italiani, seguito da farmaci e servizi di laboratorio).

Come anticipato da altri lavori [17,18], lo studio ha inoltre evidenziato che la ventilazione meccanica in ICU è associata ad un aumento dei costi diretti e che circa il 60% dei pazienti ne fa ricorso. La differenza dei costi nei pazienti che necessitano della ventilazione meccanica rispetto a quelli che non ne fanno ricorso è risultata essere del 20% in Germania, del 34% nei Paesi Bassi, e del 39% nel Regno Unito. In Italia i pazienti che hanno richiesto la ventilazione meccanica sono risultati più costosi del 44% rispetto ai



pazienti nei quali questa procedura non è stata eseguita [15].

L'importanza della ventilazione meccanica e dei potenziali vantaggi che una riduzione a suo carico potrebbe indurre è stata confermata anche in un altro studio, condotto da Dasta nel 2010 [19], che ha individuato una differenza dei costi pari al 31% circa tra i pazienti arruolati che hanno richiesto la ventilazione meccanica rispetto a quelli in cui questo intervento non si è reso necessario. Tale maggiore costo è ascrivibile sia alla durata della degenza sia ad un costo medio giornaliero superiore.

Ciò che da sempre ha rappresentato uno dei principali problemi che spesso si affronta in terapia intensiva, (già dagli anni '70) è la valutazione dei carichi assistenziali e l'elaborazione di strumenti che consentissero la quantificazione del consumo di risorse.

Tra le diverse scale ideate e utilizzate per rilevare il carico di lavoro infermieristico nelle unità di terapia intensiva, la scala *Therapeutic Intervention Scoring System* (TISS) è stata la prima ad essere sviluppata e suddivisa, sulla base della complessità della malattia, il lavoro infermieristico e il numero di procedure terapeutiche da svolgere per ogni paziente. Negli anni il TISS è stato ripreso e modificato, fino ad arrivare alla versione del TISS 28 [20] che riproduce con solo 28 voci il punteggio ottenibile con il TISS originale costituito da 76 voci [21]. Ogni atto terapeutico è stato pensato come un punteggio da 1 a 4, con gravità crescente al crescere del punteggio. Scopo del TISS è la misurazione indiretta della gravità mediata dalla complessità del paziente. Con il TISS è stata prodotta la prima analisi indiretta non monetaria dei costi dei pazienti, dimostrando una correlazione tra punteggio e costo del paziente critico. Negli anni l'impiego del TISS ha poi anche permesso da un lato di ottenere una stima rapida del numero di infermieri necessari per il trattamento delle diverse condizioni patologiche e dall'altro di valutare il corretto utilizzo delle risorse in unità di terapia intensiva [21].

### **ALTERNATIVE TERAPEUTICHE DISPONIBILI E UNMET NEED**

I farmaci più utilizzati in ICU per ottenere la sedazione dei pazienti ricoverati sono propofol e midazolam. In Italia il propofol rappresenta il farmaco maggiormente prescritto (55,7% dei giorni/pazienti con sedazione), seguito dalle benzodiazepine (34,3%). La benzodiazepina più prescritta è midazolam (64,7% delle prescrizioni), a seguire lorazepam (20%) ed infine diazepam (18%). Gli oppioidi sono impiegati nel 46,2% dei casi.

Tra i principali requisiti richiesti ad un farmaco somministrato per indurre sedazione in ICU vi è la capacità di ottenere sedazione leggera o moderata, definita dal livello della scala RASS (*Richmond Agitation Sedation Scale*) compreso fra 0 e -3, in cui il paziente sedato è risvegliabile mediante stimolo verbale [1]. Una sedazione troppo profonda infatti non è desiderabile in quanto aumenta il tempo di degenza in terapia intensiva, la durata della ventilazione meccanica, la sepsi, l'insorgenza di deficit cognitivi sia durante il ricovero (delirium) sia alla dimissione dalla terapia intensiva, e l'espressione di reazioni psicologiche di natura traumatica (*Post Traumatic Stress Disorder*, PTSD) [3]. Gli episodi di delirio, sono particolarmente debilitanti per i pazienti ricoverati in terapia intensiva e si verificano in circa l'80% dei soggetti ventilati meccanicamente [22]. Trattandosi di eventi che inducono aumento della morbilità e della durata della degenza in terapia intensiva, possono indurre un incremento dei costi di reparto ad essa associati [1,22].

Propofol è noto soprattutto per la sua rapida comparsa di sedazione e la rapida eliminazione quando interrotto. Tuttavia, ha diversi effetti avversi noti quali ipotensione, depressione respiratoria, pancreatite e la cosiddetta sindrome da infusione [23]. Propofol è disponibile in una emulsione lipidica per infusione. Poiché però i lipidi aumentano il rischio di infezioni, le infusioni di propofol devono essere maneggiate con tecniche asettiche. Un motivo comune per l'interruzione del trattamento con propofol è l'aumento del livello dei trigliceridi [1,24].

Midazolam ha una rapida insorgenza e breve durata di azione, con somministrazione di una dose singola. Tuttavia, la somministrazione prolungata comporta effetti farmacologici indesiderati e prolungati a causa di accumulo e della clearance lenta. Soprattutto nei pazienti obesi che hanno una bassa albuminemia o nell'insufficienza renale [25] questo è un problema clinicamente importante in quanto rende potenzialmente più difficile lo svezzamento dal ventilatore. Quando midazolam viene utilizzato a lungo termine nella sedazione in terapia intensiva è possibile che si sviluppi dipendenza fisica. Il rischio di dipendenza aumenta con la dose e la durata del trattamento, ma è anche maggiore nei pazienti con una storia medica di alcool e/o prodotti medicinali. L'interruzione brusca del trattamento pertanto può essere accompagnata da sintomi di astinenza [26].

La sedazione con propofol e midazolam in particolare è stata identificata come un fattore di rischio per lo sviluppo di delirio [27-29] mentre in generale benzodiazepine e propofol

si accumulano ad alte dosi [30]. Sulla base delle linee guida disponibili né midazolam né propofol sono raccomandati per la sedazione a lungo termine.

Pertanto, gli attuali obiettivi della sedazione in terapia intensiva non sembrano risultare soddisfatti in modo ottimale con le opzioni terapeutiche disponibili. Nonostante infatti si richieda di avere il paziente facilmente risvegliabile, calmo e in grado di partecipare attivamente alle cure, alle decisioni e al proprio recupero (anche durante la ventilazione meccanica), tali obiettivi nella pratica risultano ancora di difficile raggiungimento [1,31,32].

## CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Dexdor®(dexmedetomidina) appartiene alla categoria terapeutica degli “Psicolettici, altri ipnotici e sedativi” (ATC: N05CM18) ed è indicato per la sedazione di pazienti adulti in ICU che necessitano di un livello di sedazione non più profondo del risveglio in risposta alla stimolazione verbale (corrispondente al valore da 0 a -3 della *Richmond Agitation-Sedation Scale* (RASS)). È disponibile come concentrato per soluzione per infusione. Viene commercializzato in Italia da Orion Corporation in 2 confezionamenti come riportato in Tabella II (G.U. n.302 del 29-12-2012). È un medicinale in classe di rimborso C, soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP). Dexdor® deve essere somministrato da operatori sanitari specializzati nella gestione di pazienti che necessitano di terapia intensiva.

Dexmedetomidina è un agonista selettivo dei recettori alfa-2 adrenergici con una vasta gamma di proprietà farmacologiche [33] ed una selettività 1.300 volte maggiore sui recettori Alfa-2 rispetto agli Alfa-1. Ha un effetto simpaticolitico che si esplica attraverso la riduzione del rilascio di noradrenalina nelle terminazioni nervose simpatiche. Gli effetti sedativi sono mediati dalla diminuzione dell'attività di scarica del *locus coeruleus*, il nucleo noradrenergico predominante, situato nel tronco encefalico. La somministrazione di dexmedetomidina consente di ridurre la dose di analgesici e anestetici/analgesici.

Gli effetti cardiovascolari dipendono dalla dose: alle velocità d'infusione più basse, gli effetti centrali predominano portando alla diminuzione della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa, mentre a dosi più elevate prevalgono gli effetti vasocostrittori periferici, portando ad un aumento delle resistenze vascolari sistemiche e della pressione arteriosa, con ulteriore enfasi dell'effetto bradicardizzante. La dexmedetomidina è relativamente priva di effetti depressivi respiratori [34].

Dexmedetomidina è stata somministrata sia nei pazienti in respiro spontaneo che in quelli con ventilazione meccanica. Pazienti già intubati e sedati convenzionalmente possono passare a dexmedetomidina con una velocità di infusione iniziale di 0,7 microgrammi/kg/h, che può successivamente essere modificata gradualmente all'interno dell'intervallo di dosaggio compreso tra 0,2 e 1,4 microgrammi/kg/h fino al raggiungimento del livello desiderato di sedazione che dipende dalla risposta soggettiva. Per i pazienti fragili deve essere presa in considerazione una velocità di infusione iniziale più bassa. Dexmedetomidina è molto potente e la velocità di infusione è espressa per ora. Dopo l'aggiustamento della dose, un nuovo livello di sedazione allo stato stazionario non può essere raggiunto prima di un'ora. La dose massima di 1,4 microgrammi/kg/h non deve essere superata. I pazienti che non raggiungono un adeguato livello di sedazione con la dose massima di dexmedetomidina devono essere trattati con un sedativo alternativo. L'uso di una dose di carico di dexmedetomidina non è raccomandato ed è associata ad aumento delle reazioni avverse. Se necessario, si può somministrare propofol o midazolam fino al raggiungimento degli effetti clinici di dexmedetomidina. Non c'è esperienza nell'uso di dexmedetomidina per più di 14 giorni: il suo impiego per un tempo maggiore deve essere regolarmente rivalutato [34].

In generale gli agonisti Alfa-2 sembrano inibire la conduttanza ionica attraverso i canali del calcio di tipo L- o P- e facilitare la conduttanza attraverso i canali del potassio calcio-attivati e voltaggio-regolati. Gli effetti degli Alfa-2 agonisti sono facilmente reversibili ad opera degli antagonisti Alfa-2 adrenergici, proprietà che costituisce un indub-

Confezione	AIC	Prezzo ex-factory - IVA escl. (€)	Prezzo al pubblico - IVA incl. (€)
100 µg/ml 25 fiale da 2 ml	041468024/E	525,00	1,155,00
100 µg/ml 4 flac. da 10 ml	041468051/E-041468063/E	420,00	924,00

Tabella II. Prezzi delle confezioni di dexmedetomidina presenti in commercio in Italia

	Midazolam	Propofol	Dexmedetomidina
<b>Dati di farmacocinetica</b>			
Posologia	Dose iniziale: 0,03-0,3 mg/kg Dose di mantenimento: 0,03-0,2 mg/kg/h per infusione endovenosa [26]	La velocità di infusione dipende dal grado di sedazione richiesto; generalmente, è compresa tra 0,3 e 4,0 mg/kg/ora [35]	Dose iniziale: 0,7 µg/kg/h (se già intubati è sedati) Dose di mantenimento: 0,2-1,4 µg/Kg/h fino al raggiungimento del livello desiderato di sedazione che dipende dalla risposta del paziente [34]
Emivita di eliminazione pazienti ICU (h)	7-11 [36]	26-32 [36]	1,5-2,5 ore [34]
Metaboliti attivi	Sì [26]	No [35]	No [34]
Accumulo	Sì [26]	Sì [35]	No [34]
Disfunzione d'organo che influisce sulla farmacocinetica	Renale, epatica [26]	Nessuna [35]	Epatica [34]
Eventi avversi più frequenti [8,26,34-36]	Depressione respiratoria, ipotensione, delirio, sindrome da astinenza	Depressione respiratoria, e apnea, ipotensione, bradicardia	Ipotensione, bradicardia, ipertensione se dose di carico (vedere anche sezione eventi avversi)
<b>Effetti clinici</b>			
Sedazione	Sì [26]	Sì [35]	Sì [34]
Sedazione cooperativa	No	No	Sì [7,37]
Ansiolisi	Sì [26]	Sì [35]	Sì [34]
Analgesia	No [26]	No [35]	Sì [34]
Riduzione risposta da stress simpatico	No	No	Sì [38-40]
Facilità di risveglio durante la sedazione	No	No	Sì [34]
Riduzione delirio	No	No	Sì [41-43]
Facilitare l'estubazione in weaning difficile	No	No	Sì [43-45]

Tabella III. Caratteristiche di dexmedetomidina e di agenti sedativi comunemente utilizzati

bio vantaggio. Gli effetti sedativi moderati accompagnati da proprietà analgesiche, ne favoriscono l'uso clinico in terapia intensiva. In Tabella III si riporta un confronto tra le caratteristiche di dexmedetomidina e dei principali farmaci utilizzati nella sedazione del paziente critico in ICU.

Dexmedetomidina permette una maggiore flessibilità gestionale in terapia intensiva per i pazienti che non necessitano di sedazione profonda e ha mostrato l'ulteriore vantaggio nel ridurre il tempo di intubazione e della ventilazione meccanica rispetto allo standard care. Rispetto ai due farmaci comunemente impiegati per la sedazione in ICU (propofol e midazolam), la qualità della sedazione con dexmedetomidina è migliore, in quanto i pazienti sono più cooperativi e capaci di comunicare con il personale di assistenza. Inoltre, il profilo di sicurezza di dexmedetomidina è considerato ben noto sulla base della sua ampia esposizione clinica e nell'esperienza post-marketing ed è gestibile tramite l'attività di routine di farmacovigilanza.

## LINEE GUIDA DI TRATTAMENTO

Le linee guida rappresentano in questo ambito uno strumento utilizzato per ridurre l'eterogeneità delle procedure di analgesia e sedazione nelle ICU, allo scopo di garantire al paziente il soddisfacimento del diritto all'analgesia, il raggiungimento di un adeguato livello di sedazione, avendo il controllo completo degli eventuali effetti collaterali e massimizzando gli effetti benefici delle tecniche adottate nei confronti dei giorni di ventilazione meccanica e di degenza in ICU.

Attualmente dexmedetomidina è raccomandata dalle seguenti linee guida:

- *Society of Critical Care Medicine (SCCM). Clinical Practice Guidelines for the Management of Pain, Agitation, and Delirium in Adult Patients in the Intensive Care Unit* [8];
- *Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult*, la prima edizione delle linee guida europee è stata pubblicata nel 1995 ma nel 2002 si è resa disponibile una revisione [1];



- Sono disponibili le linee guida specifiche per la pratica infermieristica [46], che confermano i vantaggi di dexmedetomidina nell'ottenimento del livello di sedazione desiderato nei pazienti adulti, ricoverati in terapia intensiva, nel mantenere la stabilità respiratoria, nel ridurre la necessità di somministrare morfina contemporaneamente ai sedativi e nell'essere una terapia farmacologica da poter utilizzare durante, prima e dopo l'intubazione.

## VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA

Il programma di sviluppo clinico di dexmedetomidina in un primo momento consisteva in studi di confronto con placebo (W97-249, W98-274, J-DEX-99-001, W97 e W97-245-246). Successivamente, in conformità all'opinione espressa dal *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP), sono stati realizzati ulteriori studi di confronto fra dexmedetomidina vs propofol e vs midazolam (3005012, 3005013) pubblicati da Jakob e coll. nel 2012 [37].

Si riportano di seguito le descrizioni dettagliate degli studi più recenti di confronto *head-to-head* e una overview (Tabella IV) degli altri studi disponibili.

### Studio 3005013 (MIDEX – Dexmedetomidina vs midazolam) [33,37]

#### Obiettivi dello studio

Gli obiettivi dello studio erano dimostrare che dexmedetomidina è efficace quanto midazolam nell'ottenere il livello di sedazione nel range prestabilito (RASS da 0 a -3) senza l'utilizzo di *rescue therapy*, e che la sedazione con dexmedetomidina riduce il tempo di ventilazione meccanica.

#### Tipo di studio

Studio di fase III, prospettico randomizzato, doppio cieco, double dummy, di confronto con farmaco comparatore attivo (midazolam).

#### Tipo e numero di pazienti partecipanti allo studio

Pazienti ricoverati in ICU che richiedevano sedazione per più di 24 h, intubati, ventilati. Il principale criterio di esclusione era la patologia neurologica, in quanto non consentiva di valutare il livello di sedazione. I pazienti trattati con dexmedetomidina sono stati 249, quelli trattati con midazolam sono stati 251. Lo studio ha coinvolto 44 centri in 9 Paesi Europei.

### Regime terapeutico in studio e regime terapeutico di confronto

Pazienti ricoverati in ICU intubati e ventilati che necessitavano di sedazione e trattati con midazolam dall'inizio della ventilazione, entro 72 ore dall'ingresso in ICU venivano randomizzati per ricevere il farmaco in studio, dexmedetomidina o midazolam dopo sospensione della precedente sedazione.

Dexmedetomidina: somministrato per 1 ora alla dose 0,7 µg/kg/h; il mantenimento nelle ore/giorni successivi era effettuato con dosi di 0,2-1,4 µg/kg/h, titolato per ottenere il livello di sedazione prefissato.

Midazolam: somministrato per 1 ora alla dose 0,09 mg/kg/h; il mantenimento nelle ore/giorni successivi era effettuato con dosi di 0,03-0,2 mg/kg/h, titolato per ottenere il livello di sedazione prefissato.

#### Durata del trattamento

La mediana del tempo di infusione con dexmedetomidina e midazolam è stata di 42,0 e 43,0 ore rispettivamente.

#### Parametri primari per la valutazione dell'efficacia

- Dexmedetomidina equiefficace a midazolam nel mantenere nel tempo il livello di sedazione prefissato (% di tempo in cui il livello di sedazione prefissato è stato mantenuto senza l'utilizzo di *rescue medication*).
- Durata della ventilazione meccanica inferiore nei pazienti trattati con dexmedetomidina.

#### Parametri secondari per la valutazione dell'efficacia

- Facilità di risveglio del paziente, capacità di comunicazione del dolore e collaborazione con il personale infermieristico rispetto a midazolam valutate mediante il punteggio VAS (*Visual Analogue Scales* per la valutazione infermieristica dei pazienti).
- Durata della degenza in ICU.
- Tempo di intubazione.
- Giornate trascorse in ICU senza ventilazione meccanica.
- Durata degenza in ospedale.
- Utilizzo della *rescue therapy*.
- Costo del trattamento in ICU basato sul punteggio TISS (*Therapeutic Intervention Scoring System*) [33].

#### Risultati

La percentuale di tempo in cui il livello di sedazione prefissato è stato mantenuto è risultato simile per dexmedetomidina e midazolam (60,7% e 56,6%, rispettivamente). Il tempo di ventilazione meccanica è stato in-

feriore di 41 ore nel gruppo trattato con dexmedetomidina rispetto a quello trattato con midazolam (123 vs 164 ore), rispettivamente;  $p = 0,033$  Gehan-Wilcoxon test. La durata mediana della degenza in ICU è risultata simile nei due gruppi con una differenza di 1,3 giorni (dexmedetomidina 8,8 e midazolam 10,1 giorni,  $p = 0,269$ ). La mediana del tempo all'estubazione è risultata più breve di 46 ore nel gruppo dexmedetomidina (101,0 ore) rispetto al gruppo midazolam (147,0 ore). Questa differenza è risultata statisticamente significativa utilizzando il Gehan-Wilcoxon test ( $p = 0,012$ ). La capacità di collaborare, comunicare e di risveglio del paziente valutate mediante la VAS sono state superiori in maniera significativa nel gruppo dexmedetomidina rispetto al gruppo midazolam (49,7 vs 30,0, rispettivamente;  $p = 0,001$ ). Il numero di giorni trascorsi in ICU senza ventilazione è risultato simile nei due gruppi. Il 43,8% dei pazienti nel gruppo dexmedetomidina e il 45,4% dei pazienti nel gruppo midazolam hanno avuto bisogno di *rescue therapy* con propofol ( $p = 0,720$ ). Il punteggio cumulativo ottenuto applicando il TISS è stato  $346,3 \pm 295,9$  punti per il gruppo dexmedetomidina e  $409,9 \pm 328$  nel gruppo midazolam (differenza fra i due gruppi 63,6 punti). Assegnando un valore di 40 euro ad ogni punto, il costo della degenza in ICU è risultato essere inferiore di 2.541,5 € per paziente nel gruppo dexmedetomidina rispetto al gruppo midazolam [33].

#### **Reazioni avverse nello studio**

La frequenza dei SAE è stata simile nei due gruppi. La percentuale di pazienti con episodi di bradicardia ed ipotensione è risultata significativamente maggiore nei pazienti trattati con dexmedetomidina rispetto ai pazienti trattati con midazolam (bradicardia 14,2% vs 5,2%; ipotensione 20,6% vs 11,6%), mentre un numero maggiore di pazienti trattati con midazolam hanno manifestato episodi di tachicardia. L'incidenza della sindrome da astinenza è stata simile nei due gruppi. Il delirio si è verificato con frequenza simile nei due gruppi. Sono deceduti 49 pazienti nel gruppo midazolam (19,5%) e 63 pazienti nel gruppo dexmedetomidina (25,3%).

#### **Studio 3005012 (PRODEX – Dexmedetomidina vs propofol) [33,37]**

##### **Obiettivi dello studio**

Gli obiettivi dello studio erano dimostrare che dexmedetomidina è efficace quanto pro-

propofol nell'ottenere il livello di sedazione nel range prestabilito (RASS da 0 a -3) senza l'utilizzo di *rescue therapy*, e che la sedazione con dexmedetomidina riduce il tempo di ventilazione meccanica.

##### **Tipo di studio**

Studio di fase III, prospettico randomizzato, doppio cieco, *double dummy*, di confronto con farmaco comparatore attivo (propofol).

##### **Tipo e numero di pazienti partecipanti allo studio**

Pazienti ricoverati in ICU che richiedevano sedazione per più di 24 h, intubati, ventilati. Il principale criterio di esclusione era la patologia neurologica, in quanto non consentiva di valutare il livello di sedazione. I pazienti trattati con dexmedetomidina sono stati 251, quelli trattati con propofol sono stati 247. Sono stati coinvolti 31 centri in 6 paesi europei e 2 centri in Russia.

##### **Regime terapeutico in studio e regime terapeutico di confronto**

Dexmedetomidina era somministrato per 1 ora alla dose  $0,7 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ ; il mantenimento nelle ore/giorni successivi era fatto con dosi di  $0,2\text{-}1,4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ , titolato per ottenere il livello di sedazione prefissato. Propofol era somministrato per 1 ora alla dose  $1,6 \text{mg}/\text{kg}/\text{h}$ ; il mantenimento nelle ore/giorni successivi era fatto con dosi di  $0,3\text{-}4,0 \text{mg}/\text{kg}/\text{h}$ , titolato per ottenere il livello di sedazione prefissato.

##### **Durata del trattamento**

La mediana del tempo di infusione con dexmedetomidina e propofol è stata di 42,0 e 47,0 ore rispettivamente.

##### **Parametri primari per la valutazione dell'efficacia**

- Dexmedetomidina equiefficace a propofol nel mantenere nel tempo il livello di sedazione prefissato (% di tempo in cui il livello di sedazione prefissato è stato mantenuto senza l'utilizzo di *rescue medication*).
- Durata della ventilazione meccanica inferiore nei pazienti trattati con dexmedetomidina.

##### **Parametri secondari per la valutazione dell'efficacia:**

- Facilità di risveglio del paziente, capacità di comunicazione del dolore e collaborazione con il personale infermieristico rispetto a midazolam valutate mediante il punteggio VAS.
- Durata della degenza in ICU.

- Tempo di intubazione.
- Giornate trascorse in ICU senza ventilazione meccanica.
- Durata degenza in ospedale.
- Utilizzo della *rescue therapy*.
- Costo del trattamento in ICU basato sul punteggio TISS [33].

### Risultati

Dexmedetomidina e propofol hanno registrato analoga percentuale di tempo in cui il livello di sedazione prefissato è stato mantenuto (64,6% e 64,7%, rispettivamente). Il tempo di ventilazione meccanica è stato di 21 ore inferiore per dexmedetomidina rispetto a propofol (96,5 e 117,5 ore, rispettivamente;  $p = 0,24$ ). La durata mediana della degenza in ICU è risultata di 0,9 giorni inferiore nel gruppo dexmedetomidina rispetto al gruppo propofol (6,8 e 7,7 giorni rispettivamente,  $p = 0,535$ ). La mediana del tempo di intubazione è risultato più breve di 24 ore nel gruppo dexmedetomidina (69,0 ore) rispetto al gruppo propofol (93,0 ore). Questa differenza è risultata statisticamente significativa utilizzando il Gehan-Wilcoxon test ( $p = 0,041$ ). Il 72,5% dei pazienti nel gruppo dexmedetomidina e il 64,4 % dei pazienti nel gruppo propofol hanno avuto bisogno di *rescue therapy* con midazolam ( $p = 0,054$ ). La capacità di risveglio, collaborare e comunicare il dolore è risultata maggiore con dexmedetomidina rispetto a propofol ( $< 0,001$ ). Il punteggio cumulativo ottenuto applicando il TISS è stato  $354 \pm 342$  punti per il gruppo dexmedetomidina e  $382,6 \pm 332,6$  nel gruppo propofol (differenza fra i due gruppi 28,6

punti). Assegnando un valore di 40 € ad ogni punto, il costo della degenza in ICU è risultato essere inferiore di 1.141,2 €/paziente nel gruppo dexmedetomidina rispetto al gruppo propofol [33].

### Reazioni avverse nello studio

La frequenza dei SAEs è stata simile nei due gruppi (dexmedetomidina 43,9%; propofol 45,3%). La percentuale di episodi di ipotensione e bradicardia è risultata simile per dexmedetomidina e propofol. La polineuropatia severa è risultata più frequente nel gruppo propofol che nel gruppo dexmedetomidina (2 vs 11 pazienti;  $p = 0,02$ ). L'incidenza della sindrome da astinenza è stata simile nei due gruppi. La mortalità in ICU è risultata simile. Sono stati registrati 37 decessi nel gruppo propofol (14,7%) e 44 decessi nel gruppo dexmedetomidina (17,8%). Eventi avversi di natura neurocognitiva si sono verificati più frequentemente, in maniera significativa, nei pazienti trattati con propofol (71 pazienti su 247,29%) che nei pazienti trattati con dexmedetomidina (45 pazienti su 251, 18%;  $p = 0,008$ ).

### Altri studi clinici presenti in letteratura

In aggiunta alla descrizione dei principali studi registrativi (3005013 e 30005012), pubblicati solo recentemente da Jakob, 2012 [37], vengono di seguito riportati in modo sintetico (Tabella IV) altri studi clinici presenti in letteratura per aggiungere ulteriori informazioni sulle caratteristiche di dexmedetomidina.

Disegno dello studio	Diagnosi dei pazienti	Pazienti (n.)	Endpoint principali	Durata del trattamento	Risultati di efficacia	Reazioni avverse
<b>Pandharipande P (MENDS Trial). JAMA, 2007 [42]</b>						
Randomizzato, doppio cieco, di confronto con farmaco comparatore attivo (LRZ)	Pazienti ricoverati in ICU che richiedevano sedazione per più di 24 h, intubati, ventilati	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DEX: 52</li> <li>• LRZ: 51</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Giorni trascorsi senza coma o delirio</li> <li>• % di tempo trascorso senza variare di più di un punto il livello di sedazione prefissato</li> </ul>	Fino a 5 gg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Giorni senza coma o delirio (mediana):</li> <li>• DEX 7,0, LRZ 3,0 (<math>&lt; 0,01</math>)</li> <li>• % di tempo trascorso al livello di sedazione prefissato: DEX 80%, LRZ 64% (<math>p = 0,04</math>)</li> </ul>	Bradicardia ( $< 60$ beat/min): DEX 9%, MDZ 2% ( $p = 0,03$ )
<b>Riker RR, (SEDCOM trial). JAMA, 2009 [41]</b>						
Fase IV, randomizzato in doppio cieco, di confronto con farmaco comparatore attivo (MDZ)	Pazienti ricoverati in ICU che richiedevano sedazione per almeno 3 giorni, intubati, ventilati	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DEX: 250</li> <li>• MDZ: 125</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• % di tempo trascorso al livello di sedazione prefissato (RASS -2/+1)</li> <li>• Giorni trascorsi senza delirio</li> <li>• Tempo all'estubazione</li> </ul>	Fino a 30 gg (range 2-6,1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• % di tempo trascorso al livello di sedazione prefissato: DEX 77,3%, MDZ 75,1% (<math>p = 0,18</math>)</li> <li>• Prevalenza di delirio: DEX 54%, MDZ 76,6 (<math>p &lt; 0,001</math>)</li> <li>• Tempo all'estubazione (gg, mediana): DEX 3,7, MDZ 5,6 (<math>&lt; 0,01</math>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bradicardia: DEX 42,2%, MDZ 18,9% (<math>&lt; 0,001</math>)</li> <li>• Tachicardia: DEX 25,4%, MDZ 44,3 (<math>p &lt; 0,001</math>)</li> <li>• Iperensione: DEX 18,9, MDZ 29,5 (<math>&lt; 0,02</math>)</li> </ul>

continua >

&gt; segue

Disegno dello studio	Diagnosi dei pazienti	Pazienti (n.)	Endpoint principali	Durata del trattamento	Risultati di efficacia	Reazioni avverse
<b>Ruokonen E. Intensive Care Med, 2009 [47]</b>						
Fase III, prospettico, randomizzato, doppio cieco, di confronto con farmaco comparatore attivo (PRO o MDZ)	Pazienti ricoverati in ICU che richiedevano sedazione per più di 24 h, intubati, ventilati	• DEX: 41 • MDZ/PRO: 44	Dimostrare che DEX non è inferiore a PRO/MDZ nel mantenere nel tempo il livello di sedazione prefissato (% di tempo in cui il livello di sedazione prefissato è stato mantenuto senza l'utilizzo di <i>rescue medication</i> )	Fino a 14 gg (range 3,1-198 h)	<ul style="list-style-type: none"> <li>% di tempo in cui il livello di sedazione prefissato è stato mantenuto senza <i>rescue treatment</i>: DEX 55,4%, MDZ/PRO 57,2%</li> <li>RASS da 0 a -3: DEX 67,6%, MDZ/PRO 63,7%</li> <li>RASS -4: DEX 30,7%, MDZ/PRO 63,0%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Almeno 1 SAE:</li> <li>DEX 41,5%,</li> <li>MDZ/PRO 40,9%</li> </ul>
<b>Reade MC. Crit Care, 2009 [43]</b>						
Prospettico, randomizzato, in aperto, di confronto con farmaco comparatore (ALO)	Pazienti ricoverati in ICU intubati e ventilati che necessitavano di sedazione soltanto perché agitati	• DEX: 10 • ALO: 10	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tempo all'estubazione o tracheotomia</li> <li>Tempo di degenza in ICU</li> <li>Variazioni dell'intervallo QTc</li> </ul>	Fino a 11 gg (range 2-11)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tempo all'estubazione (h): DEX 19,9, ALO 42,5 (p = 0,016)</li> <li>Tempo di degenza in ICU (mediana, gg): DEX 1,5, ALO 6,5 (p = 0,004)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mortalità: DEX 0%, ALO 0%</li> <li>Allungamento intervallo QTc rispetto al basale: DEX 30%, ALO 70% (p = 0,07)</li> </ul>
<b>Maldonado JR. Psychosomatics, 2009 [48]</b>						
Prospettico, randomizzato, in aperto, di confronto con farmaco comparatore (PRO e MDZ)	Pazienti ricoverati in ICU dopo chirurgia cardiaca	• DEX: 36 • PRO: 31 • MDZ: 32	<ul style="list-style-type: none"> <li>Frequenza di delirio nei 3 gg successivi all'ingresso in ICU</li> <li>Tempo di degenza in ICU</li> </ul>	Fino a 3 gg	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prevalenza del delirio: DEX 3%, PRO 50%, MDZ 50% (p &lt; 0,001)</li> <li>Tempo di degenza in ICU (gg): DEX 1,9, PRO 3,0, MDZ 3,0 (p = 0,11)</li> </ul>	Non riportate
<b>Shehabi Y. (DEXCOM Study). Anesthesiology, 2009 [49]</b>						
Studio prospettico, randomizzato in doppio cieco di confronto con farmaco comparatore (morfina)	Pazienti ricoverati in ICU dopo chirurgia cardiaca	• DEX: 154 • MORFINA: 152	<ul style="list-style-type: none"> <li>Frequenza di delirio nei 5 gg successivi all'ingresso in ICU</li> <li>Tempo di ventilazione meccanica</li> <li>Tempo all'estubazione</li> <li>% di pazienti che erano all'interno del livello di sedazione prefissato</li> </ul>	Fino a 20 ore	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prevalenza del delirio: DEX 8,6%, MORFINA 15,0 (p = 0,088)</li> <li>Durata del delirio (gg): DEX 2, MORFINA 5 (p = 0,031)</li> <li>Tempo all'estubazione (h): DEX 14, MORFINA 15 (p = 0,036)</li> <li>% pz all'interno del livello di sedazione prefissato: DEX 75,2%, MORFINA 79,6% (p = 0,516)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bradycardia: DEX 16,5%, MORFINA 6,1% (p = 0,006)</li> <li>Ipotensione: DEX 23%, MORFINA 38,1% (p = 0,006)</li> </ul>
<b>Pandharipande P. Crit Care, 2010 [50]</b>						
Analisi disegnata a priori dello studio randomizzato in doppio cieco di confronto con comparatore MENDS riguardante i pazienti con sepsi	Pazienti con sepsi ricoverati in ICU che richiedevano sedazione per più di 24 h, intubati, ventilati	DEX: 31 LRZ: 32	<ul style="list-style-type: none"> <li>gg senza delirio/coma</li> <li>gg senza delirio</li> <li>gg senza ventilazione meccanica</li> <li>Durata del ricovero in ICU</li> <li>Mortalità a 28 giorni</li> </ul>	Fino a 5 giorni	<ul style="list-style-type: none"> <li>gg senza delirio/coma: DEX 6,1, LRZ 2,9 (p = 0,005)</li> <li>gg senza delirio: DEX 8,1, LRZ 6,7 (p = 0,06)</li> <li>gg senza coma: DEX 9,4, LRZ 5,9 (&lt; 0,001)</li> <li>gg senza ventilazione meccanica: DEX 15,2, LRZ 10,1 (p = 0,03)</li> <li>Durata del ricovero in ICU: DEX 13,4, LRZ 12,2 (p = 0,81)</li> <li>Mortalità: DEX 16%, LRZ 41% (p = 0,03)</li> </ul>	Bradycardia: DEX 13%, LRZ 6% (p = 0,4)
<b>Shehabi Y. Anaesth Intensive Care, 2010 [44]</b>						
Studio prospettico, osservazionale, in aperto	Pazienti ricoverati in ICU, intubati, ventilati, che manifestavano agitazione durante weaning dalla sedazione con MDZ o PRO e avevano fallito l'estubazione con il trattamento standard	DEX: 30	<ul style="list-style-type: none"> <li>% pz che raggiungevano il livello di sedazione prefissato</li> <li>% pz estubati</li> </ul>	Range 24-252 h	<ul style="list-style-type: none"> <li>% pz che raggiungevano il livello di sedazione prefissato: 93% entro 6 h (&lt; 0,001 rispetto al basale)</li> <li>% pz estubati: 73,3% (escludendo i pazienti che sono deteriorati in maniera non correlata alla DEX); 33% estubati in corso di somministrazione di DEX</li> </ul>	Autoestubazione: 1 pz

Tabella IV. Riassunto dei principali studi clinici presenti in letteratura

ALO = aloperidolo; ICU = Intensive Care Unit; LRZ = lorazepam; MDZ = midazolam; PRO = propofol



## DATI DI SICUREZZA

Poiché il medicinale è in commercio dal 1999 in altri paesi e principalmente negli Stati Uniti, si riporta di seguito un estratto relativo all'analisi post marketing.

### Esperienza post-marketing

Sulla base di oltre 1,5 milioni di giorni di trattamento/paziente con dexmedetomidina in tutto il mondo, il numero di case report individuali ricevuti relativamente a questo periodo è di 978; questi comprendevano complessivamente 1.497 reazioni avverse, 731 delle quali gravi e 766 non gravi. Gli eventi segnalati più comunemente sono stati ipotensione in 358 report e bradicardia in 221 report. L'ipertensione è inclusa in 65 report e l'aspartato aminotransferasi è aumentata in 58 report, l'alanina aminotransferasi è aumentata in 34, la bilirubina nel sangue in 33 e la funzione epatica risultava anomala in 29 report. Le reazioni avverse più comunemente riportate derivanti dalle segnalazioni spontanee sono in linea con gli eventi avversi dei dati clinici dello studio e nessun nuovo elemento sulla sicurezza è emerso da questi dati post-marketing.

Il secondo report di aggiornamento periodico, sui dati di sicurezza post-marketing di Dexdor® (*Periodic Safety Update Report – PSUR*) copre il periodo compreso tra 16 Marzo e 15 Settembre 2012. Dexdor® ha ricevuto l'autorizzazione all'immissione in commercio in 31 paesi.

Durante il periodo sopra menzionato, non ci sono state restrizioni urgenti per motivi di sicurezza, ritiri dell'autorizzazione all'immissione in commercio, fallimenti nell'ottenimento dell'autorizzazione all'immissione in commercio, restrizioni di distribuzione, sospensioni di studi clinici, modifiche dei dosaggi, cambiamenti delle indicazioni o del target di popolazione, oppure di formulazioni, per motivi di sicurezza. Durante il periodo di riferimento non ci sono stati cambiamenti riguardanti le informazioni di sicurezza presenti nel riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Durante lo stesso periodo, le esposizioni dei pazienti sono stimate ad essere 43.174 e 441.871 giornate/paziente, rispettivamente. L'esposizione cumulativa a dexmedetomidina dalla data di nascita internazionale 17 Dicembre 1999, potrebbe essere stimata a circa 5.5 milioni giornate/paziente. Un totale di 47 relazioni conformi a criteri di rendicontazione della Conferenza Internazionale sull'Armonizzazione, ricevute durante il periodo di riesame, sono state prese dal database di Farmacovigilanza di Orion Corporation.

Dalla prima autorizzazione all'immissione in commercio di Dexdor®, un totale di 65 segnalazioni gravi sono state inserite nel database di Farmacovigilanza di Orion Corporation.

L'arresto cardiaco è stato aggiunto come nuovo rischio potenziale nel Piano Europeo di Gestione del Rischio (*EU Risk Management Plan*) per Dexdor® secondo cui i seguenti eventi saranno strettamente monitorati: ipoglicemia, blocco atrioventricolare, arresto cardiaco, depressione respiratoria, malattia cardiaca ischemica, soppressione del cortisolo, convulsioni, ipotermia, potenziale di indurre tachipnea, sovradosaggio, abuso, uso off label, gravidanza e pazienti con disturbi neurologici cronici. In soggetti relativamente sani, non ricoverati in terapia intensiva e trattati con dexmedetomidina, la bradicardia ha portato occasionalmente ad arresto cardiaco o pausa sinusale. I sintomi hanno risposto al sollevamento delle gambe e all'uso di anticolinergici come atropina o glicopirrolato. In casi isolati la bradicardia è progredita a periodi di asistolia nei pazienti con preesistente bradicardia. L'ipertensione è stata associata all'uso di una dose di carico e questa reazione può essere ridotta evitando tale dose di carico o riducendo la velocità di infusione o la quantità della dose di carico.

Sulla base dei dati riesaminati il profilo di sicurezza di Dexdor® è considerato accettabile e le sezioni concernenti la sicurezza presenti nell'attuale riassunto delle caratteristiche del prodotto sono considerate adeguate. Il rapporto rischio-beneficio di Dexdor® rimane positivo.

## EFFICACIA CLINICA ED IMPLICAZIONI ECONOMICHE DELL'USO DI DEXMEDETOMIDINA

Il CHMP ha adottato un parere positivo per dexmedetomidina indicato per la sedazione dei pazienti adulti in ICU specificando che permette una maggiore flessibilità nell'ambito della terapia intensiva per i pazienti che non necessitano di sedazione profonda e che ha mostrato l'ulteriore vantaggio di ridurre i tempi di intubazione rispetto allo standard di cura.

La riduzione del tempo trascorso in terapia intensiva e della ventilazione meccanica indotti da dexmedetomidina possono essere in parte spiegati sulla base delle proprietà farmacologiche [41]. A differenza di midazolam, dexmedetomidina non causa depressione respiratoria, può facilitare l'intubazione [51] e presenta un'incidenza e una durata inferiore degli episodi di delirio [41], generalmente associati a tempi più lunghi trascorsi in terapia intensiva ed un aumento dei costi



corrispondenti di 1,4 e 1,3 volte superiori rispetto a quelli sostenuti dai pazienti che non hanno mai sviluppato episodi di delirio [52]. In considerazione del fatto che il costo dei pazienti ventilati è superiore del 23-44% rispetto ai pazienti non ventilati [14,15], il minor tempo di intubazione potenzialmente comporta un risparmio nell'impiego di risorse dovuto al minor carico di lavoro infermieristico, minori complicanze e minori costi ausiliari. Dexmedetomidina può fornire dunque dei reali benefici, clinicamente ed economicamente rilevanti rispetto alla sedazione standard, dal momento che la riduzione della durata di utilizzo di una qualsiasi risorsa impiegata in ICU dai pazienti critici può spesso essere identificata come una fonte di risparmio dei costi complessivi.

Dagli studi clinici registrativi 3005012 e 3005013 è emerso che gli aspetti dell'efficacia che hanno potenziale implicazione economica sono:

- la mediana del tempo all'estubazione, risultata significativamente più breve nel gruppo dexmedetomidina rispetto al gruppo midazolam (-46,0 ore) e al gruppo propofol (-24,0 ore);
- la mediana delle ore trascorse in ventilazione meccanica, in cui dexmedetomidina ha registrato un numero complessivo di ore inferiore pari a 41 rispetto a midazolam e 21 rispetto a propofol [37];
- la durata mediana di permanenza in ICU per dexmedetomidina, risultata inferiore di 0,9 giorni vs propofol e 1,3 giorni vs midazolam [37];
- il punteggio TISS, misura del carico di lavoro infermieristico, è stato più basso di 63,6 punti per soggetto nel gruppo dexmedetomidina rispetto al gruppo midazolam [33], e più basso di 29 punti per soggetto nel gruppo dexmedetomidina rispetto al gruppo propofol [33].

## VALUTAZIONI ECONOMICHE PUBBLICATE: HTA E ANALISI ECONOMICHE

### HTA

L'agenzia Sanitaria del Galles AWSMG ha espresso parere positivo sull'utilizzo di Dexdor® nei pazienti in ICU e ne ha autorizzato l'utilizzo sulla base del fatto che dexmedetomidina ha dimostrato di essere una strategia dominante in entrambi i confronti verso midazolam e propofol [53].

L'AWSMG riporta un'analisi costo-utilità basata sul confronto di dexmedetomidina con propofol e midazolam, attualmente in uso nella pratica clinica locale, mediante un

modello markoviano, composto da cinque stati di salute [53]. Le condizioni di salute e le stime di utilizzo delle risorse derivano dagli studi PRODEX e MIDEX [37]. I fattori chiave per i risultati del modello del confronto dexmedetomidina con propofol sono stati il costo del posto letto durante la degenza e la durata del soggiorno all'interno di ogni dipartimento, in particolare durante la ventilazione meccanica invasiva e il tempo di intubazione. L'analisi ha dimostrato che la probabilità che dexmedetomidina possa essere costo efficace è del 93,1% rispetto a propofol e del 85,5% rispetto a midazolam (sulla base di un rapporto costo-efficacia con soglia di 25.000 £/QALY guadagnato). I confronti suggeriscono che dexmedetomidina è una fonte di risparmio rispetto a propofol e midazolam dal momento che è in grado di ridurre i tempi di intubazione e come conseguenza i costi complessivi di degenza per i pazienti ricoverati in ICU.

L'analisi di budget impact associati all'utilizzo di dexmedetomidina suggeriscono un risparmio di £ 1.918 e £ 2.629 per paziente contro propofol e midazolam rispettivamente, su una spesa totale associata al solo trattamento farmacologico di £ 61.279 e £ 91.918 nei primi tre anni di terapia.

Lo *Scottish Medicines Consortium* ha recentemente accettato l'impiego di Dexdor® (dexmedetomidina) nell'ambito del servizio sanitario scozzese. Dexmedetomidina è risultata essere efficace quanto propofol e midazolam nel mantenimento della profondità di sedazione voluta. La durata mediana della ventilazione meccanica è numericamente più breve con dexmedetomidina che con propofol e significativamente più breve rispetto a midazolam [54]. È stata effettuata un'analisi economica basata sul confronto tra dexmedetomidina e propofol e midazolam.

Per ogni confronto è stato utilizzato un modello Markoviano i cui risultati sono stati espressi su un orizzonte temporale di 45 giorni. La frequenza degli eventi avversi e le risorse assorbite sono stati considerati sulla base dei principali studi clinici e nell'analisi sono stati inclusi i costi della terapia farmacologica, i costi di preparazione e somministrazione ed i costi relativi all'utilizzo di farmaci prescritti per la gestione degli eventi avversi. Un driver importante dei risultati è stato l'impatto della durata della degenza in ospedale sui diversi tipi di reparto (terapia intensiva, reparto ad elevata dipendenza, reparto generale).

Il passaggio da un livello di cura ad un altro, la durata dell'intubazione e del ricovero, i tassi di mortalità e le utilità (correlate o no

all'intubazione) sono state considerate secondo quanto riportato dagli studi pubblicati. La tecnica adottata è stata la minimizzazione dei costi in base alla quale i risultati finali stimano un risparmio associato all'uso di dexmedetomidina pari a £ 1.479, con un guadagno di 0,001 QALY, rispetto a propofol.

Dal confronto con midazolam è emerso che i pazienti ammessi in terapia intensiva e trattati con dexmedetomidina registrano un risparmio di £ 2.143, a fronte di un guadagno di 0,002 QALY.

### Analisi economiche

Dasta e coll. nel 2010 hanno pubblicato un'analisi economica per confrontare i costi della terapia intensiva e determinare i costi associabili ai pazienti che necessitano della ventilazione meccanica con infusione di dexmedetomidina o midazolam [19]. Si tratta di uno studio multicentrico in doppio cieco condotto nella prospettiva del servizio sanitario che ha coinvolto 68 unità di terapia intensiva negli Stati Uniti, Australia, Nuova Zelanda, Brasile e Argentina, per un totale di 366 pazienti arruolati in terapia intensiva che richiedevano sedazione per >24 ore. Sono stati quantificati i costi relativi all'unità di terapia intensiva, i costi di degenza e della ventilazione meccanica, della terapia farmacologica e dei trattamenti correlati agli eventi avversi verificatisi. La sedazione con dexmedetomidina è stata associata ad una riduzione significativa dei costi della terapia intensiva principalmente dovuti ad una diminuzione dei costi di degenza e della ventilazione meccanica, con un risparmio totale di \$ 9.679 (mediana) compreso tra \$ 2.314 e \$ 17.045, rispetto a midazolam. Lo studio conclude che dexmedetomidina non solo ha un migliore profilo di sicurezza rispetto alle benzodiazepine e propofol [55], con frequenza più bassa e una durata più breve di episodi di delirio, meno infezioni, una minore tasso di tachicardia e ipertensione, ma rappresenta ad oggi una terapia in grado di apportare notevoli benefici. I costi di degenza e della ventilazione meccanica sono stati le principali voci del costo totale, pari al 98,5% mentre i costi dei trattamenti associati

alle reazioni avverse rappresentavano solo una piccola parte del totale.

Pur rappresentando solo una minima parte anche i costi associati ai trattamenti delle reazioni avverse sono stati significativamente inferiori nel gruppo dexmedetomidina (\$ 229, 95% CI, 49-409,  $p = 0,013$ ). L'analisi di sensibilità eseguita, utilizzando costi di ICU più alti e più bassi di quelli inseriti al base case, ha evidenziato una buona robustezza dei risultati e ha mostrato comunque la superiorità di dexmedetomidina in termini di risparmio.

## ANALISI DI IMPATTO SUL BUDGET NEL CONTESTO ITALIANO

### Costo di gestione dei pazienti in ICU

Di seguito si riporta un'analisi dei costi associabili all'impiego di dexmedetomidina in un contesto di cura italiano secondo quanto derivabile dagli studi PRODEX e MIDEX.

Sulla base di questi risultati per la valutazione dei costi a carico di ogni unità di terapia intensiva sono state condotte 4 analisi separate, basate rispettivamente sulla quantificazione:

- delle giornate di degenza complessive in ICU;
- del tempo trascorso in ventilazione meccanica;
- della media ponderata delle giornate di degenza nelle quali si è fatto ricorso alla ventilazione meccanica e non;
- della somma cumulativa dei punti TISS (*Therapeutic Intervention Scoring System*).

Per la quantificazione economica si è fatto riferimento al costo di una giornata in ICU pari a 1.003 € (SD± 230,9 €) registrata dallo studio ToDo 2005, effettuata dal gruppo GiViTi [14]. Su questa base si è ipotizzato che il costo massimo di 1.234,6 € (1.003,7 € + SD) fosse ascrivibile alla necessità di ventilazione e il valore minimo di 772,8 € (1.003,7 € - SD) all'assenza di ventilazione meccanica.

Nella prima analisi (a) i costi totali sono stati espressi come costo medio giornaliero uni-

Parametri	Trial MIDEX			Trial PRODEX		
	Dexdor®	Midazolam	Diff.	Dexdor®	Propofol	Diff.
gg ICU (n.)	8,8	10,1	1,3	6,8	7,7	0,9
Costo ICU (€/die)	1.003,7	1.003,7		1.003,7	1.003,7	
Totale	8.832,6	10.137,4		6.825,2	7.728,5	
<b>Differenza (€)</b>		<b>-1.304,8</b>			<b>-903,3</b>	

Tabella V. Differenza spesa Dexdor® vs midazolam /propofol: valore dei giorni di degenza in ICU (analisi a)

tario dell'ICU (1.003,7 €) moltiplicato per i giorni di degenza in ICU così come derivabili dai trial di riferimento (Tabella V).

Nella seconda analisi (b) i costi totali sono stati espressi come costo medio giornaliero unitario dell'ICU, sulla base delle ore complessive di ventilazione meccanica trasformate in giorni corrispondenti.

Dunque il costo dell'ICU è stato calcolato come prodotto tra il numero di giorni in ICU con VM (Ventilazione Meccanica) e il costo giornaliero in VM (1.234,6 €) (Tabella VI).

Secondo questo approccio i costi medi associati alla ventilazione meccanica con dexmedetomidina si riducono di 2.109 € e 1.080 €

Parametri	Trial MIDEX			Trial PRODEX		
	Dexdor®	Midazolam	Diff.	Dexdor®	Propofol	Diff.
Tempo VM (h)	123	164	41	96,5	117,5	21
Tempo VM (gg)	5,1	6,8	1,7	4,0	4,9	0,9
Costo ICU in VM (€/die)	1.234,6	1.234,6		1.234,6	1.234,6	
Totale (€)	6.327,1	8.436,1		4.963,9	6.044,2	
<b>Differenza (€)</b>		<b>-2.109,0</b>			<b>-1.080,2</b>	

Tabella VI. Differenza spesa Dexdor® vs midazolam/propofol: valore delle ore di VM (analisi b)

Parametri	Trial MIDEX			Trial PRODEX		
	Dexdor®	Midazolam	Diff.	Dexdor®	Propofol	Diff.
Tempo VM (gg)	5,1	6,8	1,7	4,0	4,9	0,9
Costo ICU in VM (€/die)	1.234,6	1.234,6		1.234,6	1.234,6	
Totale spesa VM (€)	6.327,1	8.436,1	2.109,0	4.963,9	6.044,2	1.080,2
Tempo No VM (gg)	3,7	3,3	0,4	2,8	2,8	0,03
Costo ICU no VM (€/die)	772,8	772,8		772,8	772,8	
Totale spesa no VM (€)	2.840,2	2.524,6		2.147,9	2.167,2	19,3
Totale spesa ICU ponderata (€)	9.167,3	10.960,7		7.111,8	8.211,3	19,3
<b>Differenza (€)</b>		<b>-1.793,4</b>			<b>-1.099,6</b>	

Tabella VII. Differenza spesa Dexdor® vs midazolam /propofol: valore giorni in ICU ponderato per giorni VM/no VM (analisi c)

Parametri	Trial MIDEX			Trial PRODEX		
	Dexdor®	Midazolam	Diff.	Dexdor®	Propofol	Diff.
Punti TISS	346,3	409,9	63,6	354	382,6	28,6
Valore punto TISS (€)	40	40		40	40	
Totale costo (€)	13.852,0	16.396,0		14.160,0	15.304,0	
<b>Differenza (€)</b>		<b>-2.544,0</b>			<b>-1.144,0</b>	

Tabella VIII. Differenza spesa Dexdor® vs midazolam /propofol: valore TISS (analisi d)

Parametri	Trial MIDEX		Trial PRODEX	
	Dexdor®	Midazolam <sup>a</sup>	Dexdor®	Propofol <sup>b</sup>
Durata di infusione (h)	42	43	42	47
Dose µg/kg/h, mg/kg/h	0,450	0,062	0,925	1,752
Dose totale (mg)	1,32	186,62	2,71	5764,08
Costo (€/mg)	105	0,13	105	0,009
Totale (€)	138,60	24,26	284,55	51,88
<b>Costo incrementale (€)</b>		<b>114,34</b>		<b>232,67</b>

Tabella IX. Costo della terapia farmacologica

<sup>a</sup> Basato su soggetti di 70 kg; <sup>b</sup> Midazolam: 5 mg/ml 10 fiale da 1 ml, classe H, 11,02 €; Propofol 2%: 10 flaconcini di vetro da 50 ml, classe H, 160,60 €

per paziente, nei confronti di midazolam e propofol rispettivamente.

Nella terza analisi (c) è stato poi calcolato il risparmio totale ponderando il costo delle giornate di degenza secondo la necessità o meno di ventilazione meccanica. I giorni senza ventilazione meccanica sono stati calcolati come differenza tra il totale giornate in ICU e il totale giorni in ventilazione meccanica. Ad ogni giorno in ventilazione meccanica è stato attribuito il costo di 1.234,6 € e a quello senza ventilazione il costo di 772,8 €, secondo il criterio sopra descritto (Tabella VII).

In entrambe le analisi b) e c) i costi medi associati all'impiego di dexmedetomidina si riducono, e, dipendentemente dallo scenario considerato, il risparmio stimabile varia tra circa 1.100 € e 2.110 €.

L'ultima analisi (d) è stata condotta sulla base del punteggio TISS registrato nei trial di riferimento così come riportato in EPAR. Il costo di gestione in ICU per singolo paziente è stato calcolato attribuendo ad ogni punto un valore pari a 40 € [56]. I risultati indicano che con l'utilizzo di dexmedetomidina l'impiego di risorse si riduce significativamente, e conseguentemente anche i costi associabili (Tabella VIII).

Indipendentemente dall'analisi condotta e dal tipo di approccio prescelto, l'impiego di dexmedetomidina permetterebbe quindi di ottenere sempre un risparmio rispetto alle alternative di confronto, variabile tra 900 € e 1.144 € rispetto a propofol e 1.300 € e 2.544 € rispetto a midazolam.

### Costo dei farmaci

Nelle analisi sin qui effettuate non è stato considerato il costo differenziale della terapia.

Di seguito viene quindi presentata una stima dei costi associabili all'impiego di Dexdor®, midazolam e propofol, in cui il costo della terapia farmacologica viene quantificato sulla base dei dosaggi mediani utilizzati nei principali trial di riferimento MIDEX e PRODEX. Il calcolo del quantitativo di farmaco complessivamente somministrato è stato basato sulle ore di infusione registrate durante il trial e quantificato su un soggetto di 70 kg.

Nel trial MIDEX la dose mediana totale per paziente di dexmedetomidina è stata di 1,32 mg, corrispondente ad un consumo totale di 6,60 fiale da 200 microgrammi ciascuna. Sono invece stati somministrati 186,62 mg di midazolam, corrispondenti ad un consumo mediano totale di 37,32 fiale da 5 mg ciascuna.

Nel trial PRODEX, la dose totale mediana di dexmedetomidina per paziente è stata di 2,7 mg, corrispondente ad un consumo totale di 13,60 fiale da 200 microgrammi ciascuna, fino alla fine della sedazione.

Parametri	Trial MIDEX (Dexdor®/midazolam)	Trial PRODEX (Dexdor®/propofol)
Costo incrementale farmaco (€)	114,34	232,67
<b>vs risparmio spesa ICU (€)</b>		
scenario a	-1.304,8	-903,3
scenario b	-2.109,0	-1.080,2
scenario c	-1.793,4	-1.099,5
scenario d	-2.544,0	-1.144,0

**Tabella X.** Confronto spesa farmaco verso risparmio gestione paziente in ICU

Sono stati invece consumati 5.764 mg di propofol, corrispondenti ad un consumo totale di 5,76 flaconcini da 1.000 mg ciascuno. Di seguito si riportano i costi dei trattamenti farmacologici, sulla base dei rispettivi dosaggi sopra riportati e dei prezzi indicati nel database AIFA a dicembre 2012 (Tabella IX).

Il costo di terapia così calcolato, benché risultato superiore per dexmedetomidina, è sempre ampiamente inferiore al potenziale risparmio ottenibile (Tabella X), delineando quindi per dexmedetomidina un profilo economico potenzialmente favorevole nell'ottica del SSN.

### Popolazione target

La popolazione ricoverata nelle ICU è costituita da pazienti eterogenei, tra cui i pazienti in trattamento post-operatorio, post-traumatico, i pazienti in ventilazione controllata o spontanea, i pazienti con varie patologie concomitanti come l'insufficienza cardiaca, renale o epatica accomunati per la necessità di ricevere sedazione in terapia intensiva, secondo le modalità previste variabili in base alla procedura e al tipo di paziente.

La popolazione target per l'impiego di Dexdor® è definibile in base alla necessità di ventilazione, stimabile in circa l'84% dei pazienti afferenti ad una terapia intensiva [57], in base alla necessità di sedazione (90%) e di un livello di sedazione corrispondente a punteggio RASS tra 0 e -3 (90%) (parere degli esperti clinici).

### Analisi dei costi e dei risparmi

La stima dell'impatto sul budget del Servizio Sanitario Nazionale conseguente all'inserimento di dexmedetomidina sul mercato italiano è stata effettuata a partire da 100 soggetti afferenti ad un reparto di terapia intensiva in Italia. Di tali pazienti, sulla base delle caratteristiche sopra descritte per definire la popolazione target all'impiego di Dexdor®, si è calcolato che circa 68 vengano correntemente trattati con propofol e midazolam. In prima analisi, al fine di stimare l'attuale spesa per il SSN (senza Dexdor®), tale numerosità

	MS (%)	Pazienti (n.)	Costo farmaco (€)	Spesa farmaceutica (€)	Costo ICU (€)*	Spesa ICU (€)	Spesa totale (€)
Midazolam	30	20	24,26	495	9.886	201.792	202.287
Propofol	70	48	51,88	2.471	7.537	358.964	361.435
Totale		68		2.966		560.756	563.722

**Tabella XI.** Stima spesa SSN corrente (senza dexmedetomidina)

\* Ridotto del 2,48% pari alla quota rappresentata dall'impiego di sedativi midazolam e propofol [14]

è stata ripartita al 70% su propofol e al 30% su midazolam [58]. Coerentemente con i risultati degli studi PRODEX e MIDEX è stata poi calcolata la spesa derivante dalla somma del costo di gestione dei pazienti di interesse e dal costo della terapia farmacologica, così come quantificata nel paragrafo precedente.

Di seguito si riporta l'impatto netto sulla spesa SSN (Tabella XI), basata sullo scenario più conservativo, ovvero lo scenario a) precedentemente presentato, che prevede la quantificazione del costo di gestione del paziente in terapia intensiva utilizzando il valore della singola giornata di degenza in ICU.

I risultati relativi agli altri scenari (b, c, d) vengono riportati al termine della presente sezione (Tabella XIII).

Per il calcolo della spesa per il SSN conseguente alla commercializzazione di Dexdor®, si è ipotizzato che il mercato potenziale di dexmedetomidina si svilupperà in alternativa all'impiego di midazolam e propofol, prevedendone una sostituzione totale.

I risultati (Tabella XII) mostrano una contrazione dell'impatto netto sul budget SSN pari a circa -54.500 € per ogni 100 pazienti affetti in terapia intensiva. Tale risultato viene conseguito a fronte di una spesa per dexmedetomidina stimabile in circa 16.400 € e conseguente spesa incrementale per terapia far-

macologica pari a circa € 13.400 che permette di ottenere una riduzione dei costi di gestione per la terapia intensiva stimabili in circa - 68.000€.

Come anticipato, a completamento dell'analisi di impatto sulla spesa SSN, si riporta la stima di costi e risparmi anche utilizzando come base di calcolo gli scenari b), c) e d) già descritti in precedenza.

Indipendentemente dalla metodologia adottata per la valutazione del risparmio, dexmedetomidina appare essere sempre un'alternativa terapeutica in grado di apportare una riduzione della spesa attuale associata all'impiego dei sedativi nelle unità di terapia intensiva.

### Analisi di sensibilità

Al fine di verificare la solidità dei risultati ottenuti modificando le principali variabili al basecase sono state condotte le analisi di sensibilità (Analisi univariata e best/worst case). Di seguito si riportano le variabili ed i relativi valori testati nella analisi di sensibilità *one-way* mentre i risultati sono mostrati in Tabella XIV:

- % di soggetti che necessitano VM: 60-100% (basecase: 84%);
- % di soggetti che vengono sedati: 80-100% (basecase: 90%);
- % di soggetti sedati con livelli RASS (0 e -3): 80-100% (basecase: 90%);
- % di utilizzo midazolam/propofol: 10-90%;-50-50% (basecase: 30-70%);
- Costo giornaliero ICU: 809 €-1.385 € (basecase: 1.003,7€);
- % incremento costo VM vs ICU medio: 10% (basecase: 23%);
- valore TISS: 20 € (basecase: 40 €).

Di seguito si riportano i risultati dell'analisi univariata:

<b>Spesa SSN corrente (€)</b>	563.722
<b>Spesa futura (€)</b>	509.208
<b>Risparmio (€)</b>	-54.514
<b>Spesa dexmedetomidina (€)</b>	16.382
<b>Variazione spesa ICU (€)</b>	-67.930
<b>Variazione spesa farmaceutica (€)</b>	13.416

**Tabella XII.** Sintesi risultati Budget Impact con dexmedetomidina

Scenario	Spesa senza Dexdor®	Spesa con Dexdor®	Spesa per Dexdor®	Δ spesa ICU	Δ spesa farmaceutica	Δ netto spesa
Scenario b: valore ore VM (€)	451.625	372.885	16.382	-92.155	13.416	-78.739
Scenario c: valore ICU ponderato* (€)	602.539	529.184	16.382	-86.771	13.416	-73.355
Scenario d: valore TISS (€)	1.066.540	973.541	16.382	-106.415	13.416	-92.999

**Tabella XIII.** Risultati al basecase secondo scenario b, c, d

\* w/o VM



Scenario	Spesa senza Dexdor® (€)	Spesa con Dexdor® (€)	Spesa per Dexdor® (€)	Δ spesa ICU (€)	Δ spesa farma (€)	Δ netto spesa (€)	Δ vs basecase (%)
<b>VM = 60%</b>							
a	402.659	363.720	11.701	-48.521	9.583	-38.939	-28,6
b	322.589	266.347	11.701	-65.825	9.583	-56.242	-28,6
c	430.385	377.989	11.701	-61.979	9.583	-52.396	-28,6
d	761.814	695.386	11.701	-76.010	9.583	-66.428	-28,6
<b>VM = 100%</b>							
a	671.098	606.200	19.502	-80.869	15.971	-64.898	19,0
b	537.649	443.911	019.502	-109.708	15.971	-93.737	19,0
c	717.309	629.981	19.502	-103.298	15.971	-87.327	19,0
d	1.269.690	1.158.977	19.502	-126.684	15.971	-110.713	19,0
<b>Soggetti sedati = 80%</b>							
a	501.086	452.629	14.561	-60.382	11.925	-48.457	-11,1
b	401.444	331.454	14.561	-81.916	11.925	-69.991	-11,1
c	535.590	470.386	14.561	-77.129	11.925	-65.204	-11,1
d	948.036	865.370	14.561	-94.591	11.925	-82.666	-11,1
<b>Soggetti sedati = 100%</b>							
a	626.358	565.786	18.202	-75.478	14.906	-60.571	11,1
b	501.805	414.317	18.202	-102.395	14.906	-87.488	11,1
c	669.488	587.983	18.202	-96.412	14.906	-81.505	11,1
d	1.185.044	1.081.712	18.202	-118.238	14.906	-103.332	11,1
<b>RASS 0/-3 = 80%</b>							
a	501.086	452.629	14.561	-60.382	11.925	-48.457	-11,1
b	401.444	331.454	14.561	-81.916	11.925	-69.991	-11,1
c	535.590	470.386	14.561	-77.129	11.925	-65.204	-11,1
d	948.036	865.370	14.561	-94.591	11.925	-82.666	-11,1
<b>RASS 0/-3 = 100%</b>							
a	626.3589	565.786	18.202	-75.478	14.906	-60.571	11,1
b	501.805	414.317	18.202	-102.395	14.906	-87.488	11,1
c	669.488	587.983	18.202	-96.412	14.906	-81.505	11,1
d	1.185.044	1.081.712	18.202	-118.238	14.906	-103.332	11,1
<b>Mid/prop = 10/90%</b>							
a	532.131	484.554	18.368	-62.602	15.026	-47.576	-12,7
b	420.258	356.782	18.368	-78.502	15.026	-63.476	-19,4
c	566.429	503.893	18.368	-77.562	15.026	-62.536	-14,7
d	1.052.056	979.718	18.368	-87.363	15.026	-72.337	-22,2
<b>Mid/prop = 50/50%</b>							
a	595.313	533.861	14.395	-73.258	11.805	-61.452	12,7
b	482.991	388.989	14.395	-105.808	11.805	-94.002	19,4
c	638.649	554.476	14.395	-95.979	11.805	-84.174	14,7
d	1.081.024	967.364	14.395	-125.466	11.805	-113.660	22,2
<b>Midazolam €/mg = 0</b>							
a	563.227	509.2078	16.382	-67.930	13.911	-54.019	-0,9
b	451.130	372.885	16.382	- 92.155	13.911	-78.244	-0,6
c	602.044	529.184	16.382	-86.771	13.911	-72.860	-0,7
d	1.066.045	973.541	16.382	-106.414	13.911	-92.504	-0,5
<b>Propofol €/mg = 0</b>							
a	561.251	509.208	16.382	-67.930	15.886	-52.044	-4,5
b	449.154	372.885	16.382	- 92.155	15.886	-76.269	-3,1
c	600.068	529.184	16.382	-86.771	15.886	-70.884	-3,4
d	1.064.069	973.541	16.382	-106.414	15.886	-90.528	-2,7

continua &gt;

&gt; segue

Scenario	Spesa senza Dexdor® (€)	Spesa con Dexdor® (€)	Spesa per Dexdor® (€)	Δ spesa ICU (€)	Δ spesa farma (€)	Δ netto spesa (€)	Δ vs basecase (%)
<b>gg ICU = 809</b>							
a	454.945	413.608	16.382	-54.753	13.416	-41.337	-24,2
b	364.593	303.730	16.382	-74.279	13.416	-60.863	-22,7
c	486.233	429.710	16.382	-69.939	13.416	-56.523	-22,9
d	1.066.540	973.541	16.382	-106.414	13.416	-92.999	0,0 *
<b>gg ICU = 1.385</b>							
a	776.750	696.429	16.382	-93.736	13.416	-80.321	47,3
b	622.068	508.319	16.382	-127.164	13.416	-113.749	44,5
c	830.314	723.995	16.382	-119.734	13.416	-106.319	44,9
d	1.066.540	973.541	16.382	-106.414	13.416	-92.999	0,0 *
<b>Incr. costo</b>							
a	563.722	509.208	16.382	-67.930	13.416	-54.514	0,0 *
<b>VM vs medio</b>							
b	433.876	359.574	16.382	-87.718	13.416	-74.302	-5,6
<b>ICU = 10</b>							
c	610.270	542.261	16.382	-81.424	13.416	-68.009	-7,3
d	1.066.540	973.541	16.382	-106.414	13.416	-92.999	0,0 *
<b>TISS = 20</b>							
d	534.753	494.961	16.382	-53.207	13.416	-39.792	-57,2

Tabella XIV. Analisi di sensibilità (one-way)

\* Il risparmio rispetto al basecase non registra alcuna variazione dal momento che l'analisi non è basata sulla variabile modificata

Scenario	Spesa senza Dexdor® (€)	Spesa con Dexdor® (€)	Spesa per Dexdor® (€)	Δ spesa ICU (€)	Δ spesa farma (€)	Δ netto spesa (€)	Δ vs basecase (%)
<b>Worst-case:</b> soggetti in VM:60%;Totale soggetti sedati: 80%; Totale soggetti sedati (0,-3): 80%; % di utilizzo midazolam: 10%; Prezzo al mg (midazolam) 0; Prezzo al mg (propofol) 0; Costo giornata ICU: 809; % incremento VM: 10%; TISS 20							
a	240.544	222.432	10.366	- 28.477	10.366	- 18.111	-66,8
b	186.962	162.291	10.366	- 35.038	10.366	- 24.671	-68,7
c	264.681	240.509	10.366	- 34.538	10.366	- 24.171	-67,0
d	295.933	281.647	10.366	- 24.653	10.366	- 14.287	-58,1
<b>Best case:</b> soggetti in VM:100%;Totale soggetti sedati: 100%; Totale soggetti sedati (0,-3): 100%;% di utilizzo midazolam:50%; Prezzo al mg (midazolam) 0,13; Prezzo al mg (propofol) 0,009; Costo giornata ICU: 1.385; % incremento VM: 23%							
a	1.205.887	1.074.666	21.157	- 148.572	17.351	- 131.221	140,7
b	978.091	780.857	21.157	- 214.585	17.351	- 197.234	150,5
c	1.293.775	1.116.474	21.157	- 194.651	17.351	- 177.301	141,7
d	1.588.807	1.421.757	21.157	- 184.400	17.351	- 167.049	79,6

Tabella XV. Worst-case e best-case

I risultati dell'analisi univariata hanno permesso di identificare i valori che conducono ai risultati meno favorevoli (scenario peggiore: *worst-case*) e analogamente ai risultati più favorevoli (scenario migliore: *best-case*). In Tabella 10 sono riportati i risultati dell'analisi "*worst-case e best-case*".

Dalle analisi sopra riportate è possibile evidenziare che l'impiego di Dexdor® permetterebbe di ottenere un risparmio di risorse impiegate nella gestione dei pazienti ricoverati

in Terapia Intensiva che necessitano ventilazione e sedazione a livello RASS 0/-3. Tale vantaggio sembrerebbe venire confermato anche adottando ipotesi particolarmente sfavorevoli. Giova infine ricordare come questi vantaggi di tipo squisitamente economici siano accoppiati a solidi vantaggi di tipo clinico per i pazienti trattati, come un più flessibile modello di sedazione, un ridotto tempo di ventilazione ed un minore tempo di progressione al weaning.



# Executive summary

## IMPATTO CLINICO

Un buon controllo del dolore e la necessità di sedazione rappresentano le fondamenta dell'adattamento del paziente critico alla patologia acuta ed all'ambiente della terapia intensiva. Il mantenimento di un livello ottimale di comfort e sicurezza per questi pazienti è diventato un obiettivo universalmente riconosciuto [1]. L'intrinseca proprietà analgesica, caratteristica dei più recenti sedativi consente una valutazione adeguata ed un ottimale controllo del dolore durante la sedazione.

Oggi l'obiettivo di sedazione e analgesia dei pazienti in ICU è quello di avere pazienti calmi e risvegliabili, capaci di comunicare i loro bisogni, cooperativi e complianti al trattamento [5]. La modalità di sedare deve rispondere quindi il più possibile alle esigenze di una sedazione cooperativa che possa garantire una corretta valutazione ed un adeguato controllo del dolore, a sua volta tale da consentire l'esecuzione della valutazione neurologica, preservando l'intelletto del paziente e consentendo allo stesso di partecipare attivamente alle proprie cure.

Le scale di valutazione della sedazione rappresentano gli strumenti maggiormente utilizzati per monitorare in maniera oggettiva, valida ed affidabile [8] il livello di sedazione/agitazione del paziente. Tra quelle pubblicate in letteratura, la più diffusa è la *Richmond Agitation-Sedation Scale* (RASS) [9], in virtù del fatto che impiega stimolo verbale e contatto visivo come principali fattori indicativi del livello di sedazione. La possibilità di definire, per ogni paziente, il livello di sedazione desiderato, tramite la scala RASS potrebbe auspicabilmente consentire una maggiore cooperazione tra medici ed infermieri. L'obiettivo è l'ottenimento di uno specifico livello di sedazione dei pazienti ricoverati in terapia intensiva, più svegli di quanto fosse ritenuto necessario in passato. In particolare, ad eccezione delle prime 24/48 ore di ricovero, in cui può essere necessario mantenere una sedazione profonda per l'esecuzione di manovre invasive e per la stabilizzazione clinica, l'obiettivo da perseguire anche nei pazienti critici ad alto rischio che manifestano condizioni critiche prolungate è il livello RASS compreso tra 0 e -3 [1].

## IMPATTO ECONOMICO

Il reparto di terapia intensiva è sicuramente quello che all'interno di una struttura ospedaliera richiede il più elevato ed intenso utilizzo di risorse, in ragione dell'altissima sofisticazione della tecnologia impiegata, dell'esteso uso di farmaci, prodotti nutrizionali e infusionali e dell'intensità delle cure infermieristiche di cui un paziente critico necessita. Offre servizi medici specialistici ad una piccola percentuale dei pazienti ammessi complessivamente in ospedale (circa il 2 %) ma che rappresentano la componente di pazienti più costosi, tanto che alla sola terapia intensiva è ascrivibile circa il 15%-20% dei costi totali di una struttura ospedaliera [10-12].

Il costo di una giornata di degenza in questo reparto è dalle quattro alle sei volte superiore a quello di una giornata di degenza in un qualsiasi altro reparto ospedaliero [13]. Il costo totale della terapia intensiva è di difficile determinazione poiché deriva da parametri che sono influenzati sia dall'organizzazione e dal funzionamento del servizio di anestesia e rianimazione sia da strategie di ammissione, dimissione e trattamento dei pazienti.

La voce di costo più importante è rappresentata dal personale specialistico ICU che può raggiungere il 56% del totale dei costi (tra 54 e 62% nei centri italiani, seguito da farmaci e servizi di laboratorio). La ventilazione meccanica in Terapia Intensiva è associata ad un aumento dei costi diretti e circa il 60% dei pazienti ne fa ricorso.

Tra le diverse scale ideate e utilizzate per rilevare il carico di lavoro infermieristico nelle unità di terapia intensiva, la scala *Therapeutic Intervention Scoring System* (TISS) è stata la prima ad essere sviluppata e suddivisa, sulla base della complessità della malattia, il lavoro infermieristico e il numero di procedure terapeutiche da svolgere per ogni paziente. Con il TISS è stata prodotta la prima analisi indiretta non monetaria dei costi dei pazienti, dimostrando una correlazione tra punteggio e costo del paziente critico. Negli anni l'impiego del TISS ha poi anche permesso da un lato di ottenere una stima rapida del numero di infermieri necessari per il trattamento delle diverse condizioni patologiche e dall'altro di valutare il corretto utilizzo delle risorse in unità di terapia intensiva [21].

### Alternative terapeutiche disponibili

I farmaci più utilizzati in ICU per ottenere la sedazione dei pazienti ricoverati sono propofol e midazolam. La sedazione con propofol e midazolam in particolare è stata identificata come un fattore di rischio per lo sviluppo di delirio [27-29] mentre in generale benzodiazepine e propofol si accumulano ad alte dosi [30]. Sulla base delle LG disponibili né midazolam né propofol sono raccomandati per la sedazione a lungo termine.

Gli attuali obiettivi della sedazione in terapia intensiva non sembrano pertanto risultare completamente soddisfatti in modo ottimale con le opzioni terapeutiche disponibili.

### CARATTERISTICHE DI DEXMEDETOMIDINA

Dexdor® (dexmedetomidina) appartiene alla categoria terapeutica degli “Psicolettici, altri ipnotici e sedativi” (ATC: N05CM18) ed è indicato per la sedazione di pazienti adulti in Unità di Terapia Intensiva (*Intensive Care Unit*, ICU) che necessitano di un livello di sedazione non più profondo del risveglio in risposta alla stimolazione verbale (corrispondente al valore da 0 a -3 della Scala Richmond Sedazione-Agitazione (*Richmond Agitation-Sedation Scale*, RASS).

Dexmedetomidina è un agonista selettivo dei recettori alfa-2 adrenergici con una vasta gamma di proprietà farmacologiche [33] ed una selettività 1300 volte maggiore sui recettori Alfa-2 rispetto agli Alfa-1

Dexmedetomidina sembra permettere una maggiore flessibilità gestionale in terapia intensiva per i pazienti che non necessitano di sedazione profonda e ha mostrato l'ulteriore vantaggio nel ridurre il tempo di intubazione e della ventilazione meccanica rispetto allo standard care. Rispetto ai due farmaci comunemente impiegati per la sedazione in ICU (propofol e midazolam), la qualità della sedazione con dexmedetomidina è migliore, in quanto i pazienti sono più cooperativi e capaci di comunicare con il personale di assistenza.

Dopo il parere positivo del CHMP alcune autorità governative hanno condotto HTA da cui è emerso un profilo positivo a supporto dell'utilizzo di dexmedetomidina nei pazienti in ICU sulla base del fatto che è risultata essere efficace quanto propofol e midazolam nel mantenimento della profondità di sedazione voluta con una durata mediana di ventilazione meccanica numericamente più breve rispetto a propofol e significativamente più breve rispetto a midazolam.

In considerazione del fatto che il costo dei pazienti ventilati è superiore del 23-44%

rispetto ai pazienti non ventilati [14,15], il minor tempo di intubazione potenzialmente comporta un risparmio nell'impiego di risorse dovuto al minor carico di lavoro infermieristico, minori complicanze e minori costi ausiliari. Dexmedetomidina può fornire dunque dei reali benefici, clinicamente ed economicamente rilevanti rispetto alla sedazione standard, dal momento che la riduzione della durata di utilizzo di una qualsiasi risorsa impiegata in ICU dai pazienti critici può spesso essere identificata come una fonte di risparmio dei costi complessivi.

Il punteggio TISS, misura del carico di lavoro infermieristico, è stato più basso di 63,6 punti per soggetto nel gruppo dexmedetomidina rispetto al gruppo midazolam [33], e più basso di 29 punti per soggetto nel gruppo dexmedetomidina rispetto al gruppo propofol [33].

### POPOLAZIONE TARGET

La popolazione target per l'impiego di Dexdor® è definibile in base alla necessità di ventilazione, stimabile in circa l'84% dei pazienti afferenti ad una terapia intensiva [57], in base alla necessità di sedazione (90%) e di un livello di sedazione corrispondente a punteggio RASS tra 0 e -3 (90%) (parere degli esperti clinici).

### ANALISI DEI COSTI E DEI RISPARMI

Sulla base di quanto derivabile dagli studi PRODEX e MIDEX è stata condotta un'analisi dei costi associabili all'impiego di dexmedetomidina in un contesto di cura italiano. A questo fine sono state condotte 4 analisi separate, basate rispettivamente sulla quantificazione: a) delle giornate di degenza complessive in ICU; b) del tempo trascorso in ventilazione meccanica; c) della media ponderata delle giornate di degenza nelle quali si è fatto ricorso alla ventilazione meccanica e non; d) della somma cumulativa dei punti TISS.

La stima dell'impatto sul budget del Servizio Sanitario Nazionale conseguente all'inserimento di dexmedetomidina sul mercato italiano è stata effettuata a partire da 100 soggetti afferenti ad un reparto di terapia intensiva in Italia.

Coerentemente con i risultati degli studi PRODEX e MIDEX è stata poi calcolata la spesa derivante dalla somma del costo di gestione dei pazienti di interesse e dal costo della terapia farmacologica. Per il calcolo della spesa per il SSN conseguente alla commercializzazione di Dexdor®, si è ipotizzato che il mercato potenziale di dexmedetomidina si svilupperà in alternativa all'impiego di mida-

zolam e propofol, prevedendone una sostituzione totale.

I risultati riferibili alla prima analisi (i.e. quantificazione delle giornate di degenza complessive in ICU ) mostrano una contrazione dell'impatto netto sul budget SSN pari a circa -54.500 € per ogni 100 pazienti afferenti in Terapia Intensiva. Tale risultato viene conseguito a fronte di una spesa per dexmedetomidina stimabile in circa 16.400 € e conseguente spesa incrementale per terapia farmacologica pari a circa 13.400 € che permette di ottenere una riduzione dei costi di gestione per la terapia intensiva stimabili in circa -68.000 €.

Analoghi risultati sono stati ottenuti anche utilizzando come base di calcolo gli scenari b), c) e d) già descritti in precedenza, con risparmi netti stimabili in 78.739 €, 73.355 € e 92.999 € rispettivamente, generati dall'uso di dexmedetomidina.

### **ANALISI DI SENSIBILITÀ**

Al fine di verificare la solidità dei risultati ottenuti modificando le principali variabili al

basecase sono state condotte le analisi di sensibilità (Analisi univariata e *best/worst case*). Tale vantaggio sembrerebbe venire confermato anche adottando ipotesi particolarmente sfavorevoli.

### **CONCLUSIONE**

Indipendentemente dall'analisi condotta e dal tipo di approccio scelto, l'impiego di dexmedetomidina permetterebbe quindi di ottenere sempre un risparmio rispetto alle alternative di confronto.

Il costo di terapia, benché risulti superiore per dexmedetomidina, è sempre ampiamente inferiore al potenziale risparmio ottenibile, delineando quindi per dexmedetomidina un profilo economico potenzialmente favorevole nell'ottica del SSN.

A vantaggi di tipo meramente economico sono associati solidi vantaggi di tipo clinico per i pazienti trattati, come un più flessibile modello di sedazione, un ridotto tempo di ventilazione ed un minore tempo di progressione al weaning.







## Bibliografia

1. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, et al.; Task Force of the American College of Critical Care Medicine (ACCM) of the Society of Critical Care Medicine (SCCM), American Society of Health-System Pharmacists (ASHP), American College of Chest Physicians. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 2002; 30: 119-41; <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-200201000-00020>
2. Burns KE, Adhikari NK, Keenan SP, et al. Use of non-invasive ventilation to wean critically ill adults off invasive ventilation: meta-analysis and systematic review. *BMJ* 2009; 338: b1574
3. Maraffi T, Mistraletti G. Effetti dei farmaci sedativi sui pazienti critici. *Lezione SedaICU* 2011; 4
4. Merriman HM. The techniques used to sedate ventilated patients. A survey of methods used in 34 ICUs in Great Britain. *Intensive Care Med* 1981; 7: 217-24; <http://dx.doi.org/10.1007/BF01702623>
5. Mantz J, Josserand J, Hamada S. Dexmedetomidine: new insights. *Eur J Anaesthesiol* 2011; 28: 3-6; <http://dx.doi.org/10.1097/EJA.0b013e32833e266d>
6. Mattia C, Savoia G, Paoletti F, et al. SIAARTI recommendations for analgo-sedation in intensive care unit. *Minerva Anesthesiol* 2006; 72: 769-805
7. Goodwin H, Lewin JJ, Mirski MA. Cooperative sedation: optimizing comfort while maximizing systemic and neurological function. *Crit Care* 2012; 16: 217; <http://dx.doi.org/10.1186/cc11231>
8. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Critical Care Medicine* 2013; 41: 263-306; <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182783b72>
9. Ely EW, Truman B, Shintani A, et al. Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA* 2003; 289: 2983-91
10. Sznajder M, Leleu G, Buonamico G, et al. Estimation of direct cost and resource allocation in intensive care: correlation with Omega System. *Intensive Care Med* 1998; 24: 582-9; <http://dx.doi.org/10.1007/s001340050619>
11. Jacobs P, Noseworthy TW. National estimates of intensive care utilizations and costs. *Crit Care Med* 1990; 18: 1282-6; <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-199011000-00020>
12. Metnitz PG, Lenz K. Patient data management systems in intensive care – the situation in Europe. *Intensive Care Med* 1995; 21: 703-15; <http://dx.doi.org/10.1007/BF01704737>
13. Jegers M, Edbrooke DL, Hibbert CL, et al. Definitions and methods of cost assessment: an intensivist's guide. *Intensive Care Med* 2002; 28: 680-85; <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-002-1279-5>
14. GiViTI – Gruppo italiano per la Valutazione degli interventi in Terapia Intensiva. Progetto ToDo, 2005. Disponibile su: <http://www.giviti.marionegri.it>
15. Tan SS, Bakker J, Hoogendoorn ME, et al. Direct cost analysis of intensive care unit stay in four European countries: applying a standardized costing methodology. *Value Health* 2012; 15: 81-6; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2011.09.007>
16. Rozendaal FW, Spronk PE, Snellen FF, et al.; UltiSAFE investigators. Remifentanil-propofol analgo-sedation shortens duration of ventilation and length of ICU stay compared to a conventional regimen: a centre randomised, crossover, open-label study in the Netherlands. *Intens Care Med* 2009; 35: 291-8.; <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-008-1328-9>

17. Tan SS, Hakkaart-van Roijen L, Al MJ, et al. A microcosting study of intensive care unit stay in the Netherlands. *J Intens Care Med* 2008; 23: 250-7; <http://dx.doi.org/10.1177/0885066608318661>
18. Dasta JF, McLaughlin TP, Mody SH, et al. Daily cost of an intensive care unit day: the contribution of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2005; 33: 1266-71; <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000164543.14619.00>
19. Dasta JF, Kane-Gill SL, Pencina M, et al. A cost-minimization analysis of dexmedetomidine compared with midazolam for long-term sedation in the Intensive Care Unit. *Kane Crit Care Med* 2010; 38: 497-503; <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181bc81c9>
20. Miranda DR, de Rijk A, Schaufeli W. Simplified Therapeutic Intervention Scoring System: The TISS-28 items – Results from a multicenter study. *Critical Care Medicine* 1996; 24: 64-73; <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-199601000-00012>
21. Guccione A, Morena A, Pezzi A, et al. I carichi di lavoro infermieristico. *Minerva Anestesiol* 2004; 70: 411-6
22. Ely EW, Shintani A, Truman B, et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA* 2004; 291: 1753-62
23. Corbett SM, Montoya ID, Moore FA. Propofol-related infusion syndrome in intensive care patients. *Pharmacotherapy* 2008; 28: 250-8; <http://dx.doi.org/10.1592/phco.28.2.250>
24. Riker RR, Fraser GL. Adverse events associated with sedatives, analgesics, and other drugs that provide patient comfort in the intensive care unit. *Pharmacotherapy* 2005; 25(5 Pt 2): 8S-18S; [http://dx.doi.org/10.1592/phco.2005.25.5\\_Part\\_2.8S](http://dx.doi.org/10.1592/phco.2005.25.5_Part_2.8S)
25. Spina SP, Ensom MH. Clinical pharmacokinetic monitoring of midazolam in critically ill patients; *Pharmacotherapy* 2007; 27: 389-98; <http://dx.doi.org/10.1592/phco.27.3.389>
26. Midazolam – Summary of Product Characteristics
27. Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, et al. Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology* 2006; 104: 21-6; <http://dx.doi.org/10.1097/0000542-200601000-00005>
28. Pandharipande P, Cotton BA, Shintani A, et al. Prevalence and risk factors for development of delirium in surgical and trauma intensive care unit patients. *J Trauma* 2008; 65: 34-41; <http://dx.doi.org/10.1097/TA.0b013e31814b2c4d>
29. Pisani MA, Murphy TE, Araujo KL, et al. Benzodiazepine and opioid use and the duration of intensive care unit delirium in an older population. *Crit Care Med* 2009; 37: 177-83; <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e318192fcf9>
30. Roberts RJ, Barletta JF, Fong JJ, et al. Incidence of propofol-related infusion syndrome in critically ill adults: a prospective, multicenter study. *Crit Care* 2009; 13: R169; <http://dx.doi.org/10.1186/cc8145>
31. Payen JF, Chanques G, Mantz J, et al. Current practices in sedation and analgesia for mechanically ventilated critically ill patients. A prospective multicenter patient-based study. *Anesthesiology* 2007; 106: 687-95; <http://dx.doi.org/10.1097/01.anes.0000264747.09017.da>
32. Mehta S, Burry L, Cook D, et al.; SLEAP Investigators; Canadian Critical Care Trials Group. Daily sedation interruption in mechanically ventilated critically ill patients cared for with a sedation protocol: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 308: 1985-92; <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2012.13872>
33. Dexdor : EPAR – Product Information. Disponibile su [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002268/WC500115631.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002268/WC500115631.pdf)
34. Dexdor ® – Summary of Product Characteristics
35. Propofol – Summary of Product Characteristics
36. Roberts DJ, Haroon B, Hall RI. Sedation for critically ill or injured adults in the intensive care unit: a shifting paradigm. *Drugs* 2012; 72: 1881-916; <http://dx.doi.org/10.2165/11636220-000000000-00000>
37. Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, et al. Dexmedetomidine for long-term sedation investigators; dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged

- mechanical ventilation: two randomized controlled trials. *JAMA* 2012; 307: 1151-60; <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2012.304>
38. Kamibayashi T, Maze M. Clinical Uses of  $\alpha_2$ -Adrenergic Agonists. *Anesthesiology* 2000; 93: 1345-9; <http://dx.doi.org/10.1097/00000542-200011000-00030>
  39. Scheinin B, Lindgren L, Randell T, et al. Dexmedetomidine attenuates sympathoadrenal responses to tracheal intubation and reduces the need for thiopentone and preoperative fentanyl. *Br J Anaesth* 1992; 68: 126-31; <http://dx.doi.org/10.1093/bja/68.2.126>
  40. Aho M, Lehtinen AM, Erkola O, et al. The effect of intravenously administered dexmedetomidine on perioperative hemodynamics and isoflurane requirements in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesthesiology* 1991; 74: 997-1002; <http://dx.doi.org/10.1097/00000542-199106000-00005>
  41. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, et al.; SEDCOM (Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared With Midazolam) Study Group. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA* 2009; 301: 489-99
  42. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, et al. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298: 2644-53
  43. Reade MC, O'Sullivan K, Bates S, et al. Dexmedetomidine vs. haloperidol in delirious, agitated, intubated patients: a randomised open-label trial. *Crit Care* 2009; 13: R75; <http://dx.doi.org/10.1186/cc7890>
  44. Shehabi Y, Nakae H, Hammond N, et al. The effect of dexmedetomidine on agitation during weaning of mechanical ventilation in critically ill patients. *Anaesth Intensive Care* 2010; 38: 82-90
  45. Arpino PA, Kalafatas K, Thompson BT. Feasibility of dexmedetomidine in facilitating extubation in the intensive care unit. *J Clin Pharm Ther* 2008; 33: 25-30; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2710.2008.00883.x>
  46. Nurse Training Program: Sedation in the Intensive Care Setting. *Anesthesiology News* 2007; 33. Disponibile su [http://www.anesthesiologynews.com/download/Sedation\\_PG06000WM.pdf](http://www.anesthesiologynews.com/download/Sedation_PG06000WM.pdf)
  47. Ruokonen E, Parviainen I, Jakob SM, et al.; "Dexmedetomidine for Continuous Sedation" Investigators. Dexmedetomidine versus propofol/midazolam for long-term sedation during mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 2009; 35: 282-90; <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-008-1296-0>
  48. Maldonado JR, Wysong A, van der Starre PJ, et al. Dexmedetomidine and the reduction of postoperative delirium after cardiac surgery. *Psychosomatics* 2009; 50: 206-17; <http://dx.doi.org/10.1176/appi.psy.50.3.206>
  49. Shehabi Y, Grant P, Wolfenden H, et al. Prevalence of delirium with dexmedetomidine compared with morphine based therapy after cardiac surgery: a randomized controlled trial (DEXmedetomidine COMpared to Morphine-DEXCOM Study). *Anesthesiology* 2009; 111: 1075-1084; <http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181b6a783>
  50. Pandharipande PP, Sanders RD, Girard TD, et al.; MENDS investigators. Effect of dexmedetomidine versus lorazepam on outcome in patients with sepsis: an a priori-designed analysis of the MENDS randomized controlled trial. *Critical Care* 2010; 14: R38; <http://dx.doi.org/10.1186/cc8916>
  51. Dasta JF, Kane-Gill SL, Durtschi AJ. Comparing dexmedetomidine prescribing patterns and safety in the naturalistic setting versus published data. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 1130-5; <http://dx.doi.org/10.1345/aph.1D615>
  52. Milbrandt EB, Deppen S, Harrison PL, et al. Costs associated with delirium in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 2004; 32: 955-62; <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000119429.16055.92>
  53. Health in Wales. Final Appraisal Recommendation, Advice No 2312. July, 2012. Disponibile su <http://www.wales.nhs.uk>
  54. Scottish Medicine Consortium. Advice dexmedetomidine hydrochloride (Dexdor). Disponibile su [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/dexmedetomidine\\_Dexdor\\_FINAL\\_May\\_2012\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/dexmedetomidine_Dexdor_FINAL_May_2012_for_website.pdf)

55. Gerlach AT, Dasta JF. Dexmedetomidine: an updated review. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 245-52; <http://dx.doi.org/10.1345/aph.1H314>
56. Kaufmann I, Briegel J. Therapeutic Intervention Scoring System (TISS) – a method for calculating costs in the intensive care unit (ICU) and intermediate care unit (IMCU). *Crit Care* 2000; 4 (Suppl 1): P243; <http://dx.doi.org/10.1186/cc962>
57. Rapporto TI Polivalenti. Progetto Margherita. GiViTi, 2010. Disponibile su: <http://www.giviti.marionegri.it/MargheritaDue.asp>
58. Iapichino G, Bertolini G, Pezzi A, et al. Use of sedative and analgesic drugs in the first week of ICU stay in high-level-of-care. *Minerva Anesthesiol* 2003; 69: 765-74