

Utilità e limiti della valorizzazione economica delle misure di farmacoutilizzazione (DDD, PDD). Analisi di un anno di prescrizioni di antipsicotici atipici orali solidi in Italia

Lorenzo Pradelli ⁽¹⁾



ABSTRACT

The estimation of real-world pharmaceutical costs in a given setting is one of the crucial steps in pharmaco-economic comparisons among drugs used in that setting. For the purpose of this estimation, information regarding available pharmaceutical forms, alongside price and market share, for every considered drug is needed. Furthermore, it's necessary to know, at least approximately, drug quantities averagely consumed in each episode, in the case of acute therapies, or on a daily basis in chronic therapies. This data is difficult to measure in non-experimental settings, and is generally approximated using the statistical average of the drug quantity prescribed by physicians for a given condition. This paper will briefly review definitions and appropriate uses of DDDs (defined daily dose), and PDDs (prescribed daily dose), and then illustrate the expressed concepts on the basis of a practical example constructed on the analysis of last available 12 months of solid oral antipsychotics prescribing data for the NHS-reimbursed treatment of schizophrenia in Italy.

Keywords: PDD, DDD, antipsychotics

Farmeconomia e percorsi terapeutici 2008; 9(4): 191-196

INTRODUZIONE

Uno dei passi cruciali negli studi di farmacoeconomia consiste nella valutazione del costo dei farmaci tra loro confrontati nella pratica clinica in cui si ambienta l'analisi. A tal fine, è necessario, per ogni farmaco considerato, conoscere le diverse formulazioni, i relativi prezzi e la ripartizione di vendita delle eventuali differenti formulazioni. Inoltre, è necessario conoscere, almeno approssimativamente, le quantità di farmaco mediamente consumate da ciascun paziente nel corso di un ciclo di terapia, in caso di terapie acute, o nell'arco della giornata, in caso di terapie croniche. Questo valore, difficilmente misurabile in contesti non sperimentali, viene generalmente approssimato mediante l'utilizzo di un valore statistico medio della quantità di farmaco prescritta dai medici per quella patologia, definito PDD (*Prescribed Daily Dose*).

Dopo opportune ponderazioni per la ripartizione delle quote di vendita delle diverse formulazioni, il costo per PDD così calcolato può essere considerato un indicatore relativamente più preciso e quindi più attendibile del costo

giornaliero medio di quel farmaco, per la patologia esaminata. La DDD (*Defined Daily Dose*), a differenza della PDD, non è un valore statistico, ma una semplice unità di misura convenzionale stabilita ai fini della ricerca farmacoepidemiologica, utile per confrontare la farmacoutilizzazione in popolazioni o periodi differenti. Ciò nonostante, il costo per DDD viene spesso utilizzato ai fini della valorizzazione economica comparativa di schemi terapeutici alternativi: tale procedimento, benché in assenza di alternative possa fornire qualche utile indicazione, non è sempre metodologicamente corretto e potrebbe portare a risultati inadeguati.

Nel presente articolo, dopo un breve riepilogo delle definizioni e degli usi appropriati della DDD e della PDD, tali concetti verranno esemplificati mediante i dati relativi al consumo dei principali antipsicotici atipici orali solidi a carico del SSN, utilizzati nel trattamento della schizofrenia nel mercato italiano nel corso degli ultimi 12 mesi di rilevazione, disponibili al momento della stesura del presente articolo (novembre 2008).

⁽¹⁾AdRes, Health Economics & Outcomes Research, Torino

Corresponding author

Lorenzo Pradelli
l.pradelli@advancedresearch.it

PDD E DDD: DEFINIZIONI E UTILIZZI

Le prescrizioni dei farmaci su scala mondiale e nazionale vengono regolarmente rilevate dall'Istituto IMS Health sulla base delle ricette afferenti a un campione di farmacie, dimensionato e distribuito sul territorio in maniera da essere rappresentativo del comportamento medio dell'intera categoria dei medici e dunque del mercato dei farmaci nel suo complesso [1]. Dalle ricette analizzate, e adeguatamente suddivise per patologia, vengono rilevati il numero di confezioni e le posologie (dose, intervallo e durata) prescritte dai medici; il rapporto tra la quantità totale di farmaco prescritta nell'arco di tempo analizzato (trimestre e multipli) e il numero di giorni compresi nell'intervallo è la PDD di quel farmaco, in quel contesto storico-geografico e per quella determinata patologia. La variabilità

della PDD di un farmaco nel tempo, tra le differenti aree geografiche e le varie patologie per cui esso è indicato, è una diretta conseguenza della definizione e della metodologia utilizzata per la determinazione della PDD stessa. La DDD, al contrario, non è generalmente variabile, ma è un valore fisso che esprime l'ipotetica dose media giornaliera di mantenimento di un farmaco, riferita a una specifica via di somministrazione e all'indicazione terapeutica principale per un adulto di 70 kg [2-5]. La DDD viene indicata in milligrammi di principio attivo, quando nel medicinale ne è presente solo uno, e in unità di somministrazione quando il prodotto contiene più principi attivi o principi attivi quantificabili in unità biologiche. Essa viene stabilita, in modo convenzionale, da un gruppo di esperti internazionali incaricati dal *Collaborating Centre*

Confezioni di antipsicotici disponibili	Costo/ confezione al pubblico (€)	Costo/unità posologica (€)	Costo/mg (€)	DDD (mg) [6]	Costo/DDD (€)
Abilify® (aripirazolo)					
28 cpr orodisp 15 mg	140,49	5,02	0,335	15	5,02
28 cpr orodisp 10 mg	140,49	5,02	0,502	15	7,53
28 cpr 5 mg	131,70	4,70	0,941	15	14,11
28 cpr 15 mg	140,49	5,02	0,335	15	5,02
28 cpr 10 mg	140,49	5,02	0,502	15	7,53
Invega® (paliperidone ER)					
28 cpr oros 3 mg	133,47	4,77	1,589	6	9,53
28 cpr oros 6 mg	133,47	4,77	0,794	6	4,77
28 cpr oros 9 mg	225,21	8,04	0,894	6	5,36
Risperdal® (risperidone)					
60 cpr riv 4 mg	102,45	1,71	0,427	5	2,13
60 cpr riv 3 mg	78,17	1,30	0,434	5	2,17
60 cpr riv 2 mg	52,06	0,87	0,434	5	2,17
60 cpr riv 1 mg	28,60	0,48	0,477	5	2,38
Seroquel® (quetiapina)					
60 cpr riv 300 mg	179,54	2,99	0,010	400	3,99
6 cpr riv 25 mg	4,56	0,76	0,030	400	12,16
60 cpr riv 200 mg	119,45	1,99	0,010	400	3,98
60 cpr riv 100 mg	79,64	1,33	0,013	400	5,31
Zyprexa® (olanzapina)					
Velotab 28 cpr orodisp 5 mg	70,26	2,51	0,502	10	5,02
Velotab 28 cpr orodisp 10 mg	140,54	5,02	0,502	10	5,02
28 cpr riv 5 mg	70,26	2,51	0,502	10	5,02
28 cpr riv 2,5 mg	35,13	1,25	0,502	10	5,02
28 cpr riv 10 mg	140,54	5,02	0,502	10	5,02

Tabella I

Antipsicotici considerati e relativi costi [8]. Farmadati - Ottobre 2008

cpr = compresse; orodisp = orodispersibili; oros = orosolubili; riv = rivestite

for Drug Statistics Methodology dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (*World Health Organization*, WHO) [6,7] per quantificare e confrontare i consumi di un farmaco o di gruppi di farmaci omogenei per livello di classificazione ATC [4]. Dalla definizione di DDD si evince come essa sia un parametro di confronto, al quale non si può attribuire il significato di dose media raccomandata, né prescritta, né utilizzata, non essendo sensibile alle variazioni di consumo.

Va inoltre sottolineato come le DDD (e le PDD) di farmaci appartenenti alla stessa classe farmaceutica non possano essere interpreta-

te come dosi equi-efficaci o terapeuticamente equivalenti. È per questi motivi che l'utilizzo comparativo del costo/DDD (e del costo/PDD) non sempre soddisfa il criterio necessario per condurre analisi di minimizzazione dei costi. Il costo/DDD è tuttavia più inadeguato del costo/PDD a esprimere e confrontare il costo giornaliero medio di varie opzioni terapeutiche e può condurre a importanti errori di stima, come cercheremo di illustrare con un esempio costruito mediante l'analisi di un anno di prescrizioni di alcuni tra i principali antipsicotici atipici orali solidi impiegati per il trattamento della schizofrenia.

Confezioni di antipsicotici disponibili	Costo/unità posologica (€)	Costo/mg (€)	Costo/DDD (€)	Quota di mercato confezioni/molecola (%)	Costo/unità posologica ponderato (€)	Costo/mg ponderato (€)	Costo/DDD ponderato (€)
Abilify® (aripiprazolo)	-	-	-	100	4,98	0,48	7,16
28 cpr orodisp 15 mg	5,02	0,33	5,02	0,74	-	-	-
28 cpr orodisp 10 mg	5,02	0,50	7,53	3,19	-	-	-
28 cpr 5 mg	4,70	0,94	14,11	10,56	-	-	-
28 cpr 15 mg	5,02	0,33	5,02	41,49	-	-	-
28 cpr 10 mg	5,02	0,50	7,53	44,01	-	-	-
Invega® (paliperidone ER)	-	-	-	100	4,97	0,99	5,96
28 cpr oros 3 mg	4,77	1,59	9,53	24,24	-	-	-
28 cpr oros 6 mg	4,77	0,79	4,77	69,70	-	-	-
28 cpr oros 9 mg	8,04	0,89	5,36	6,06	-	-	--
Risperdal® (risperidone)*	-	-	-	100	1,13	0,44	2,19
60 cpr riv 4 mg	1,71	0,43	2,13	20,89	-	-	-
60 cpr riv 3 mg	1,30	0,43	2,17	30,23	-	-	-
60 cpr riv 2 mg	0,87	0,43	2,17	38,26	-	-	-
60 cpr riv 1 mg	0,48	0,48	2,38	10,62	-	-	-
Seroquel® (quetiapina)	-	-	-	100	2,27	0,01	4,45
60 cpr riv 300 mg	2,99	0,01	3,99	42,77	-	-	-
6 cpr riv 25 mg	0,76	0,03	12,16	2,92	-	-	-
60 cpr riv 200 mg	1,99	0,01	3,98	37,32	-	-	-
60 cpr riv 100 mg	1,33	0,01	5,31	16,99	-	-	-
Zyprexa® (olanzapina)	-	-	-	100	4,61	0,50	5,02
Velotab 28 cpr orodisp 5 mg	2,51	0,50	5,02	4,80	-	-	-
Velotab 28 cpr orodisp 10 mg	5,02	0,50	5,02	28,87	-	-	-
28 cpr riv 5 mg	2,51	0,50	5,02	8,49	-	-	-
28 cpr riv 2,5 mg	1,25	0,50	5,02	2,09	-	-	-
28 cpr riv 10 mg	5,02	0,50	5,02	55,74	-	-	-

Tabella II

Costi distinti per confezione e valori di costo medio ponderato per unità posologica, per milligrammo e per DDD, degli antipsicotici atipici orali solidi considerati

* Le varie formulazioni di risperidone generico non sono state considerate, in quanto esse erano disponibili solamente da dicembre 2007 e detentrici di una quota di mercato (a unità) pari allo 0,2% (Studio Prescrizioni Mediche, secondo trimestre 2008) sul totale delle vendite di risperidone nel periodo considerato [9]

Confezioni di antipsicotici disponibili	mg/unità posologica	Dose media giornaliera (unità)	PDD (mg)	Quota di mercato confezioni/molecola (%)	PDD ponderata (mg)	DDD (mg)
Abilify® (aripirazolo)	-	-	-	100	18,74	15
28 cpr orodisp 15 mg	15	1,00	15,00	0,74	-	-
28 cpr orodisp 10 mg	10	1,46	14,66	3,19	-	-
28 cpr 5 mg	5	1,70	8,55	10,56	-	-
28 cpr 15 mg	15	1,58	23,71	41,49	-	-
28 cpr 10 mg	10	1,68	16,85	44,01	-	-
Invega® (paliperidone ER)	-	-	-	100	6,13	6
28 cpr oros 3 mg	3	1,10	3,32	24,24	-	-
28 cpr oros 6 mg	6	1,14	6,86	69,70	-	-
28 cpr oros 9 mg	9	1,00	9,00	6,06	-	-
Risperdal® (risperidone)	-	-	-	100	4,85	5
60 cpr riv 4 mg	4	1,77	7,09	20,89	-	-
60 cpr riv 3 mg	3	1,86	5,59	30,23	-	-
60 cpr riv 2 mg	2	1,96	3,92	38,26	-	-
60 cpr riv 1 mg	1	1,66	1,66	10,62	-	-
Seroquel® (quetiapina)	-	-	-	100	571,69	400
60 cpr riv 300 mg	300	2,54	762,00	42,77	-	-
6 cpr riv 25 mg	25	1,96	49,19	2,92	-	-
60 cpr riv 200 mg	200	2,75	550,91	37,32	-	-
60 cpr riv 100 mg	100	2,28	228,25	16,99	-	-
Zyprexa® (olanzapina)	-	-	-	100	14,86	10
Velotab 28 cpr orodisp 5 mg	5	1,49	7,49	4,80	-	-
Velotab 28 cpr orodisp 10 mg	10	1,56	15,63	28,87	-	-
28 cpr riv 5 mg	5	1,62	8,12	8,49	-	-
28 cpr riv 2,5 mg	2,5	1,37	3,45	2,09	-	-
28 cpr riv 10 mg	10	1,65	16,55	55,74	-	-

Tabella III

Calcolo della PDD dei vari antipsicotici atipici disponibili (periodo ottobre 2007 – settembre 2008) e confronto con la DDD assegnata

COSTI FARMACEUTICI DEGLI ANTIPSIKOTICI ATIPICI ORALI SOLIDI IN ITALIA

I cinque antipsicotici atipici orali solidi considerati nell'analisi, attualmente disponibili nel mercato italiano in diverse confezioni, formulazioni e prezzi [8], sono: Zyprexa® (olanzapina), Seroquel® (quetiapina), Risperdal® (risperidone), Abilify® (aripirazolo) e Invega® (paliperidone ER). In Tabella I ne sono riportati i costi per confezione, per unità posologica e per unità di peso.

Questi indicatori di costi sono tuttavia privi di informazioni relative ai reali consumi dei farmaci valutati, sia rispetto alle diverse confezioni vendute sia rispetto al consumo complessivo della molecola. A tale scopo, è necessario ricavare un'ulteriore serie di indicatori, ossia i costi medi ponderati. In sostanza, si esamina la percentuale di vendita delle diverse confezioni in un'unità di tempo (colonna 5 di Tabella II) [9];

tali percentuali vengono quindi moltiplicate per il costo dell'unità posologica (o del mg, o della DDD) e sommate tra loro per ricavare il costo del principio ponderato sulla base delle percentuali di vendita di una formulazione, rispetto alle altre della medesima specialità medicinale. In Tabella II sono riportati i valori di costo medio ponderato, relativi agli ultimi 2 trimestri del 2007 e ai primi 2 trimestri del 2008, per unità posologica, per milligrammo e per DDD, degli antipsicotici atipici orali solidi considerati [9].

I valori riportati in Tabella II, benché riflettano in maniera più accurata i costi medi per unità fisiche dei vari principi attivi nel corso degli ultimi 12 mesi, non danno tuttavia alcuna informazione sul costo medio giornaliero, poiché non tengono in considerazione nessuna misura del dosaggio assunto dai pazienti. A tale scopo, è necessario integrare i dati fino a qui discussi, ottenuti solamente da dati di vendita e prezzi di mercato, con quelli rilevabili dalle

Antipsicotico	DDD (mg)	PDD (mg)	Costo/DDD (€)	Costo/PDD (€)	Differenza (%)
Abilify® (aripirazolo)	15,00	18,74	7,16	8,13	+ 14
Invega® (paliperidone ER) [#]	6,00	6,13	5,96	5,56	- 7
Risperdal® (risperidone)	5,00	4,85	2,19	2,10	- 4
Seroquel® (quetiapina)	400,00	571,69	4,45	5,86	+ 32
Zyprexa® (olanzapina)	10,00	14,86	5,02	7,46	+ 49

Tabella IV

Costo/PDD e costo/DDD: differenza percentuale degli antipsicotici considerati (periodo ottobre 2007 – settembre 2008)*

* Si noti che per ogni Specialità Medicinale, il costo/PDD ponderato non corrisponde al prodotto del costo/mg ponderato e della PDD ponderata. Il costo/PDD ponderato di una Specialità Medicinale si calcola ponderando i costi/PDD delle singole confezioni per la loro quota di mercato. Più in generale, il prodotto delle medie di determinati valori non equivale alla media dei prodotti dei medesimi

[#] Si noti, inoltre, l'impatto delle AVDOS sul costo/PDD: il costo/DDD è maggiore del costo/PDD, nonostante $DDD < PDD$, perché la confezione (28 cpr 6 mg) dal minor costo/mg (0,79 €/mg) è quella con la AVDOS maggiore (1,14). Vedi Tabelle II-III

prescrizioni mediche. Questi dati vengono forniti come dose media giornaliera, espressa in termini di unità posologiche.

Tale valore (AVDOS, acronimo di AVerage DOSe), moltiplicato per il contenuto in principio attivo dell'unità posologica fornisce la PDD della formulazione; analogamente a quanto esposto prima per i costi, per ottenere la PDD del principio attivo, i valori di PDD delle singole confezioni vanno ponderati per le rispettive quote di mercato, come esemplificato in Tabella III. Per confronto, accanto al valore della PDD relativa ai pazienti italiani schizofrenici trattati nel periodo esaminato, la Tabella III riporta la DDD del principio attivo: le differenze sono evidenti per olanzapina, quetiapina e aripirazolo, in cui la PDD è nettamente superiore alla teorica DDD. Per paliperidone ER è irrilevante, mentre per risperidone c'è una piccola sovrastima della DDD, rispetto alla reale PDD.

In Tabella IV sono riportati i costi/DDD e i costi/PDD stimati per il mercato italiano, nel periodo ottobre 2007 – settembre 2008. Inoltre, viene riportata la differenza percentuale tra il costo effettivo (costo/PDD) e il costo/DDD. Tale valore rappresenta l'errore percentuale di stima che si commetterebbe considerando come proxy del costo medio giornaliero il costo/DDD anziché il costo/PDD: per tre dei cinque principi attivi si tratta di una sostanziale sottostima. In particolare, rispetto ai rispettivi costi/DDD, olanzapina (Zyprexa®) presenta un costo/PDD superiore del 49%, quetiapina (Seroquel®) ha un costo/PDD superiore del 32%, aripirazolo (Abilify®) presenta un costo/PDD superiore del 14%. I costi/PDD di risperidone (Risperdal®) e paliperidone ER (Invega®) presentano scostamenti in direzione opposta e più modesti: rispettivamente - 4% e - 7%.

CONCLUSIONI

Il costo/DDD indica il costo giornaliero medio teorico di ogni formulazione o principio attivo qualora tutte le molecole, in ogni loro formulazione, venissero sempre usate in accordo

con il valore proposto dall'OMS per l'indicazione principale e per soggetti di 70 kg. Si tratta chiaramente di una stima non realistica del vero costo giornaliero medio. Il costo/PDD indica il costo giornaliero medio di ogni formulazione o principio attivo, così come prescritto dai medici (*Intention-To-Treat*) nella prassi clinica di quel determinato contesto storico e geografico.

L'analisi del costo/PDD risulta più precisa e quindi più attendibile, in quanto essa si avvicina molto di più ai consumi reali tra opzioni terapeutiche prese a confronto, rispetto alla stessa analisi che valuta il costo/DDD. In una valutazione critica più generale, resta comunque inteso che anche il costo/PDD, utilizzato come stima del costo giornaliero medio, presenta qualche limite, il principale dei quali consiste nell'ignorare il livello di *compliance* del paziente. La PDD riflette l'intenzione terapeutica del medico prescrittore, non la dose effettivamente assunta o acquistata dal paziente; per poter stimare tale dose, definita RDD (*Received Daily Dose*) sono tuttavia necessari ulteriori modelli statistici e dati, particolarmente nel caso di terapie croniche, come quelle per la schizofrenia, non sempre prontamente disponibili e/o affidabili (*in primis*, la frequenza con cui il paziente torna in farmacia per ripetere l'acquisto della confezione). Infine, è doveroso ricordare, ancora una volta, come tutti gli indicatori di costo discussi non possano essere direttamente confrontati tra molecole diverse per raccogliere informazioni sulla convenienza relativa di un principio attivo rispetto agli altri.

Questo limite è dovuto principalmente al fatto che tali indicatori di costo non tengono in considerazione l'esito clinico associato al loro utilizzo e, secondariamente, perché i costi farmaceutici costituiscono solo una parte, tipicamente non maggioritaria, del costo complessivo di una strategia terapeutica.

DISCLOSURE

Il presente lavoro è stato supportato da Janssen-Cilag.

BIBLIOGRAFIA

1. Eandi M. Unità di consumo dei farmaci e valutazioni farmaco-economiche: uso e misuso di DDD e PDD. *Farmeconomia e percorsi terapeutici* 2002; 3: 209-22
2. Lunde PKM, Baksaas I, Halvorsen T et al. The methodology of drug utilization studies. In: Bergman U et al (eds). *Studies in drug utilisation*. WHO Regional Publications, 1979
3. Agenas I, Andrew M. Sales statistics. In: *Nordic Statistics on Medicines 1981-1983*. NLN Publication No 13, Nordic Council on Medicines, Uppsala, 1983
4. Wessling A, Boethius G. Measurement of drug use in a defined population. Evaluation of the Defined daily Dose (DDD) Methodology. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 39: 207-10
5. Dukes G (Ed). *Drug utilization studies. Methods and uses*. WHO Regional Publications, 1993
6. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. *Guidelines for ATC classification and DDD assignment*. Oslo: WHO, 2001. Available on: www.whooc.no/atcddd/
7. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification Index with Defined Daily Doses (DDDs)*. Oslo: WHO, 2002. Available on: www.whooc.no/atcddd/
8. *Informatore Farmaceutico* – 68a edizione. Milano: Ed. Elsevier Masson, 2008. Aggiornamento settembre 2008
9. IMS Health – Studio Prescrizioni Mediche