



## Budget Impact Analysis della gestione dell'agitazione psicomotoria con loxapina inalatoria in Italia

DOI 10.23753/htafocus2018.03.017

Andrea Marcellusi [1,2], Chiara Bini [1], Raffaella Viti [1], Paolo Sciattella [1], Maria Assunta Rotundo [1], Paolo Girardi [3], Francesco Saverio Mennini [1,2]

- [1] Centro per la Valutazione Economica e HTA (CEIS - EEHTA) - Dipartimento IGF, Facoltà di Economia, Università di Roma "Tor Vergata", Roma  
[2] Institute for Leadership and Management in Health - Kingston University London, London, UK  
[3] Dipartimento di Neuroscienze, Salute Mentale e Organi di Senso (NESMOS), Facoltà di Medicina e Psicologia, Sapienza Università di Roma, UOC di Psichiatria, AO Sant'Andrea di Roma

### Abstract

**Objective** Agitation is a syndrome commonly experienced by patients suffering with bipolar disorder or schizophrenia. It is considered as a state of cognitive and motor hyperactivity characterized by excessive or inappropriate motor or verbal activity with marked emotional arousal. The study aimed to evaluate the clinical and economic impact of the inhaled loxapine in acutely agitated patients from the Italian National Health Service (NHS) perspective.

**Methods** An Excel-based budget impact model was developed in order to estimate the costs of the patients who experience agitation episode in the emergency and hospital setting. Following International Society of Pharmacoeconomics and Outcome Research (ISPOR) good practice for budget impact modelling, a systematic literature review was performed in order to identify the epidemiological and economic data for estimating the population of interest and the direct costs associated to the disease.

Two scenarios were considered: 1) a Standard of Care scenario, with the current estimated distribution of patients over the various treatment (promazine, benzodiazepine, chlorpromazine, haloperidol, aripiprazole, valproate), versus 2)

an innovative scenario, characterized by the gradual introduction of inhaled loxapine. A time horizon of 5 years was considered.

**Results** The model estimated a total of 115,299 episodes of agitation from patients with schizophrenia and bipolar disorder each year (91.5% in the emergency room). These events generated 80,710 hospitalizations over 5 years, for a total cost of approximately € 139.9 million. The introduction of inhaled loxapine could generate a reduction of over 1,210 hospitalisations with a cost reduction of approximately € 2.1 million. The incremental expenditure for the investment on the innovative drug (+ € 511 thousand) was covered by the positive effects generated by the reduction of hospitalisations. Overall, inhaled loxapine generated a reduction in spending of € 1,6 million five years after its introduction.

**Conclusions** Hospitalisations reduction obtained with the introduction of inhaled loxapine could reduce direct healthcare costs and, more important, improve the quality of life of patients.

#### Key words

budget impact, economic evaluation, inhaled loxapine, schizophrenia, bipolar disorder

## Introduzione

L'agitazione psicomotoria (APM) è una sindrome multifattoriale [1] con uno spettro di manifestazioni che comprendono irrequietezza, tensione mentale ed eccitamento, spesso caratterizzata da un'attività verbale o motoria eccessiva o inappropriata, accompagnata da una componente di ipereccitabilità emozionale. L'agitazione acuta è frequente nei pazienti con schizofrenia o disturbo bipolare [1-3] e rappresenta una complicanza grave e dirompente che può progredire in maniera rapida e imprevedibile fino alla perdita dell'autocontrollo, all'aggressività e alla violenza fisica contro sé stessi, contro gli altri pazienti e contro il personale assistenziale [3-5]. Il suo riconoscimento precoce e l'intervento tempestivo volto a calmare i pazienti agitati sono elementi cruciali per prevenire questa *escalation* [6].

Essa si manifesta comunemente nel 25% circa dei pazienti affetti da schizofrenia e nel 15% circa dei pazienti affetti da disturbo bipolare [7]. Lo stato di APM è caratterizzato da un'elevata complessità clinico-gestionale, diretta causa della sua natura transnosografica e del fatto che possa presentarsi a livello ospedaliero non soltanto in contesti di emergenza ma anche in reparti di degenza e in differenti *setting* ambulatoriali. L'obiettivo primario per la gestione di tale sindrome è assicurare al paziente un trattamento appropriato e al tempo stesso garantire la sua sicurezza e quella del personale coinvolto. Tuttavia, nella pratica clinica e, a maggior ragione, in *setting* di emergenza spesso non vi è un approccio terapeutico del tutto univoco.

Come premesso, l'agitazione è un sintomo comune tra i pazienti psichiatrici che può arrivare ad una rapida *escalation* e, se non riconosciuta e gestita prontamente ed efficacemente, può sfociare in comportamenti violenti. Negli Stati Uniti, si stima che il 21% delle visite psichiatriche effettuate in Pronto Soccorso sfoci in un episodio di agitazione. Un più recente studio europeo ha concluso che durante una sola settimana nel 2014, il 9,4% di tutte le visite in Pronto Soccorso correlate a disturbi psichiatrici in 27 centri di 3 differenti paesi era relativo ad episodi di agitazione acuta [8].

Tradizionalmente, la gestione farmacologica si av-

vale di tre classi di farmaci: antipsicotici di prima generazione, antipsicotici di seconda generazione e benzodiazepine, generalmente disponibili in formulazioni intramuscolari, endovenose (EV), orali o sublinguali, queste ultime due meglio tollerate dai pazienti ma con tempi di risposta al farmaco più lenti. Le più recenti linee guida indicano di evitare, laddove possibile, la somministrazione endovenosa. Idealmente, un farmaco destinato alla gestione dei pazienti agitati dovrebbe essere caratterizzato da:

- facilità di somministrazione attraverso una via che non traumatizzi il paziente,
- rapido inizio d'azione,
- effetto terapeutico prolungato,
- profilo di sicurezza accettabile [1].

Le formulazioni inalatorie dei farmaci antipsicotici, come loxapina, rappresentano un'alternativa terapeutica non coercitiva e non invasiva [2, 9], potenzialmente in grado di offrire un inizio d'azione più rapido rispetto alle iniezioni intramuscolo in virtù del loro profilo farmacocinetico (assorbimento polmonare profondo e rapido passaggio nella circolazione sistemica) [6].

Adasuve® è indicato per il controllo rapido dello stato di agitazione da lieve a moderato in pazienti adulti affetti da schizofrenia o disturbo bipolare. Si presenta come inalatore monodose che contiene 10 mg di loxapina ed eroga 9,1 mg di loxapina [10].

La loxapina è un antipsicotico usato negli Stati Uniti sin dal 1975 che è stato recentemente riformulato per uso inalatorio con l'innovativo erogatore Staccato® risultando efficace per il trattamento di stati di agitazione psicomotoria di grado lieve-moderato in soggetti schizofrenici [11] o con disturbo bipolare [12].

Adasuve® è stato approvato dalla *Food and Drug Administration* (FDA) il 21 dicembre 2012 [13], dalla *European Medical Agency* (EMA) per l'utilizzo all'interno della Comunità Europea il 20 febbraio 2013 [14] e dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) il 10 gennaio 2017, con determina pubblicata sul supplemento ordinario n. 9 alla Gazzetta Ufficiale (serie generale n.34) del 19/02/2017 [15]. Oltre ad essere efficace e rapida, la loxapina inalatoria non è invasiva ed è in grado di calmare il paziente senza sedarlo. Somministrata ad un do-

saggio molto inferiore rispetto a quello di loxapina orale non è gravata da effetti indesiderati significativi [16]. Molte di queste proprietà corrispondono a quelle che sono state definite le caratteristiche del “farmaco ideale” per la terapia dell’agitazione e pongono la loxapina inalatoria come una valida opzione terapeutica non invasiva, da preferire alle formulazioni parenterali, analogamente ai farmaci per via orale [16].

L’obiettivo del presente lavoro è stato quello di sviluppare un modello di *Budget Impact* al fine di valutare l’impatto economico dell’impiego di loxapina inalatoria nel trattamento dello stato di agitazione da lieve a moderato in pazienti adulti affetti da schizofrenia o disturbo bipolare.

## Materiali e Metodi

Al fine di valutare l’impatto economico di loxapina inalatoria è stato sviluppato un *Budget Impact Model* (BIM), redatto seguendo le linee guida suggerite dall’*International Society of Pharmacoeconomics and Outcome Research* (ISPOR). Nello specifico, è stato sviluppato un modello analitico elaborato in *Microsoft Excel* fissando un orizzonte temporale pari a cinque anni. Lo studio è stato suddiviso in sei differenti *step*, così come suggerito dalle linee guida ISPOR:

- 1) individuazione della popolazione *target*,
- 2) definizione dell’orizzonte temporale,
- 3) individuazione degli scenari di analisi,
- 4) valutazione dell’efficacia dei trattamenti,
- 5) stima dei parametri di costo per i trattamenti farmacologici,
- 6) stima dei costi per i percorsi terapeutici del paziente *in toto*.

Al termine, il BIM prevede la presentazione dei risultati.

### Popolazione *target*

Il primo *step* ha previsto l’individuazione della popolazione eleggibile al trattamento con la loxapina inalatoria, attraverso una revisione sistematica della letteratura affiancata all’*Expert Opinion* del Prof. Girardi [Ordinario di Psichiatria, Sapienza Università di Roma. Direttore UOC di Psichiatria, Azienda

Ospedaliera “Sant’Andrea” di Roma]. Ciò ha consentito di effettuare la stima del numero di pazienti che manifestano agitazione psicomotoria e il numero di eventi che si verifica in un anno (Tabella 1). In particolare, alla popolazione residente in Italia (pari a 60.665.551 abitanti) [17], sono stati applicati i tassi di prevalenza della schizofrenia (pari a 0,0036 per i maschi e a 0,0026 per le femmine) e del disturbo bipolare (pari a 0,0010 per i maschi e a 0,0013 per le femmine) stimati dal Rapporto Salute Mentale 2015 del Ministero della Salute [18]. Una percentuale di questi pazienti è soggetta ad episodi di agitazione psicomotoria (25% nei soggetti affetti da schizofrenia e 15% in quelli affetti da disturbo bipolare) per un numero mediano di circa 2 episodi l’anno [7]. Questi episodi vengono spesso gestiti in Pronto Soccorso oppure all’interno delle strutture residenziali quali i Centri di Salute Mentale.

### Orizzonte temporale

Nel secondo *step* è stato definito l’orizzonte temporale considerato secondo la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Il modello ha previsto un orizzonte temporale che variava da uno a cinque anni dall’introduzione di loxapina inalatoria in modo tale da simulare un realistico movimento del mercato ed andare a stimare la variazione di spesa nel breve e nel medio periodo.

### Scenari di analisi

Nel terzo *step* sono, invece, stati definiti due scenari d’analisi alternativi:

- lo scenario senza la loxapina inalatoria, che rappresenta l’insieme di tutte le alternative terapeutiche disponibili sul mercato per il trattamento dell’agitazione psicomotoria, espresse in termini di frequenza di utilizzo da parte della popolazione in analisi;
- lo scenario con la loxapina inalatoria che si distingue dal precedente in quanto considera l’introduzione della nuova alternativa terapeutica, che si va dunque ad aggiungere all’insieme di quelle già esistenti.

In particolare, con riferimento ai pazienti affetti da disturbo bipolare e da schizofrenia che manifestano APM, possiamo avere i seguenti scenari:

**Tabella 1.** Dati epidemiologici ed efficacia dei trattamenti utilizzati per effettuare la stima del numero di pazienti che manifestano APM ed il numero di eventi di APM che si verifica in un anno

Dati epidemiologici	Parametri	Fonte
Popolazione residente Italia (Totale)	60.665.551	Demo.istat [17]
Popolazione residente Italia (M)	29.456.321	Demo.istat [17]
Popolazione residente Italia (F)	31.209.230	Demo.istat [17]
Pazienti in carico al Dipartimento di Salute Mentale (DSM)		
Prevalenza degli utenti trattati in DSM - Schizofrenia (M)	0,00362	Rapporto Salute Mentale 2015-MS [18]
Prevalenza degli utenti trattati in DSM - Schizofrenia (F)	0,00259	Rapporto Salute Mentale 2015-MS [18]
Prevalenza degli utenti trattati in DSM - Disturbo bipolare (M)	0,00105	Rapporto Salute Mentale 2015-MS [18]
Prevalenza degli utenti trattati in DSM - Disturbo bipolare (F)	0,00131	Rapporto Salute Mentale 2015-MS [18]
% di pazienti che manifestano APM- Schizofrenia	25%	Kheiraoui et al. 2017 [7]
% di pazienti che manifestano APM - Disturbo bipolare	15%	Kheiraoui et al. 2017 [7]
Media di episodi APM per paziente con schizofrenia	2	Kheiraoui et al. 2017 [7]
Media di episodi APM per paziente con disturbo bipolare	2	Kheiraoui et al. 2017 [7]
Utenti presenti in strutture residenziali - Schizofrenia	0,00029	Rapporto Salute Mentale 2015-MS [18]
Utenti presenti in strutture residenziali - Disturbo bipolare	0,00005	Rapporto Salute Mentale 2015-MS [18]
M = maschi; F = femmine; ISTAT = Istituto Nazionale di Statistica; MS = Ministero della Salute; DMS = Dipartimento di Salute Mentale; APM = agitazione psicomotoria		

1. *Scenario senza loxapina inalatoria*, che prevede la distribuzione dei pazienti in trattamento con promazina, benzodiazepine, clorpromazina, aloperidolo, aripiprazolo, valproato espressi in termini di frequenza di utilizzo da parte della popolazione in analisi (Tabella 2);

2. *Scenario in cui si ipotizza l'introduzione al primo anno di loxapina inalatoria*, che prevede il trattamento dei pazienti con i farmaci precedentemente indicati al quale si aggiunge la loxapina inalatoria e che prevede livelli incrementali di pazienti trattati nel corso degli anni (Tabella 2).

**Tabella 2.** Stima della distribuzione percentuale della frequenza di utilizzo dei farmaci per l'APM da parte della popolazione in analisi per i due scenari considerati

Scenario senza loxapina inalatoria	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 4	Anno 5
Promazina	20,0%	20,0%	20,0%	20,0%	20,0%
Benzodiazepine	20,0%	20,0%	20,0%	20,0%	20,0%
Clorpromazina	7,5%	7,5%	7,5%	7,5%	7,5%
Aloperidolo	7,5%	7,5%	7,5%	7,5%	7,5%
Aripiprazolo	20,0%	20,0%	20,0%	20,0%	20,0%
Valproato	25,0%	25,0%	25,0%	25,0%	25,0%
Loxapina inalatoria	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
<b>Totale</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>
Scenario con loxapina inalatoria	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 4	Anno 5
Promazina	20,0%	19,0%	18,0%	17,0%	16,0%
Benzodiazepine	20,0%	19,0%	18,0%	17,0%	16,0%
Clorpromazina	6,0%	5,0%	4,0%	3,0%	2,0%
Aloperidolo	6,0%	5,0%	4,0%	3,0%	2,0%
Aripiprazolo	18,0%	18,0%	18,0%	18,0%	18,0%
Valproato	25,0%	24,0%	23,0%	22,0%	21,0%
Loxapina inalatoria	5,0%	10,0%	15,0%	20,0%	25,0%
<b>Totale</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>

### Efficacia dei trattamenti

La gestione dell'evento di APM, se non ottimale, può portare al ricovero del paziente. Ad oggi, il Ministero della Salute stima che con gli attuali trattamenti il 14% degli accessi al Pronto Soccorso per patologie psichiatriche esita in ricovero. Per lo *step* 4 di valutazione dell'efficacia, in assenza di altre evidenze, il modello assume che questa sia la stessa quota parte di pazienti che esita in ricovero dopo l'accesso in Pronto Soccorso a causa di un evento di APM sulla base dell'efficacia degli attuali trattamenti (promazina, benzodiazepine, clorpromazina, aloperidolo, aripiprazolo, valproato). Anche le evidenze sull'esito in ricovero per APM dopo l'utilizzo di loxapina inalatoria non sono strettamente misurabili, per questo motivo il modello, avvalorato dall'opinione del Prof. Girardi, assume che, grazie alla sua innovativa modalità di somministrazione, il farmaco riduca gli esiti in ricoveri del 10% (-1,4% rispetto al caso base), come mostrato in Tabella 3.

### Parametri di costo

In riferimento al costo dei trattamenti (*step* 5 delle linee guida ISPOR), si è deciso di stimare i costi annui di trattamento sulla base dei prezzi al netto degli sconti previsti per legge relativi all'anno 2017 (Dati IMS Health®) e in base ai dosaggi indicati nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di ciascun farmaco (Tabella 4).

Inoltre, sono stati considerati i costi di gestione dei pazienti in termini di costi diretti sanitari (*step* 6 delle linee guida ISPOR). Il modello ha previsto l'inclusione dei costi di ospedalizzazione associati alla gestione e al trattamento di un episodio di APM. Questi costi sono stati stimati mediante un'analisi retrospettiva su *database* amministrativi del flusso informativo delle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) relativo agli anni 2006-2010, contenente tutti gli episodi di ricovero verificatisi nelle strutture ospedaliere pubbliche e private della Regione Marche. I costi delle ospedalizzazioni sono stati espressi in euro e sono relativi ai pazienti con una diagnosi

**Tabella 3.** Parametri di efficacia utilizzati nel modello di *Budget Impact*

Trattamento	APM che esitano in ricovero (%)	Fonte
Promazina	14%	Assumption
Benzodiazepine	14%	Assumption
Clorpromazina	14%	Assumption
Aloperidolo	14%	Assumption
Aripiprazolo	14%	Assumption
Valproato	14%	Assumption
Loxapina inalatoria	12,6%	Assumption
APM = agitazione psicomotoria		

**Tabella 4.** Parametri di costo utilizzati nel modello di *Budget Impact*

Voci di spesa	Costo	Riferimento
Promazina	€ 0,90	IMS Health®
Benzodiazepine	€ 0,60	IMS Health®
Clorpromazina	€ 0,40	IMS Health®
Aloperidolo	€ 0,20	IMS Health®
Aripiprazolo	€ 2,80	IMS Health®
Valproato	€ 1,00	IMS Health®
Loxapina inalatoria	€ 70,00	IMS Health®
Costo ospedalizzazione APM da Pronto Soccorso	€ 1.698,00	Analisi dati (Regione Marche)
Costo ospedalizzazione APM non da Pronto Soccorso	€ 2.112,00	Analisi dati (Regione Marche)
APM = agitazione psicomotoria		

di “*Delirium* da manifestazioni classificate altrove” (Codice ICD-9-CM 293.0) (Tabella 4), metodologia già utilizzata in altri Paesi Europei [19].

Sono stati considerati i costi per la gestione degli episodi di APM in Pronto Soccorso e presso il Dipartimento di Salute Mentale (DSM) (Tabella 4). Il costo della singola ospedalizzazione è stato moltiplicato per il numero di ospedalizzazioni associate a ciascun trattamento. I suddetti costi sono stati quantificati per ciascuno dei cinque anni e per ciascun farmaco in relazione alle *market share* riguardanti la distribuzione percentuale di utilizzo dei farmaci per anno ipotizzate nei due scenari (scenario con loxapina inalatoria e scenario senza loxapina inalatoria) indicati in Tabella 2.

## Risultati

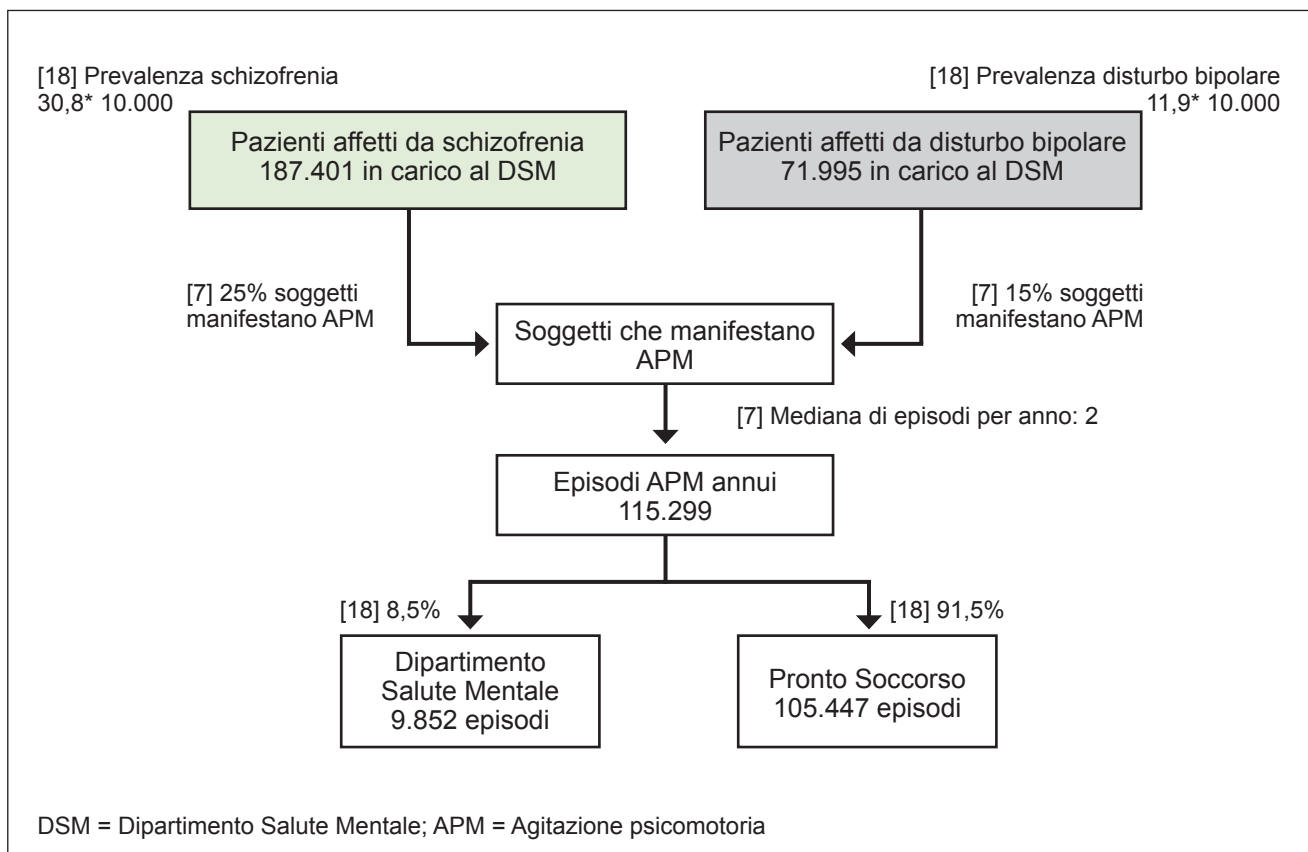
A livello nazionale, si stimano circa 57.650 pazienti affetti da schizofrenia e disturbo bipolare che ma-

nifestano APM. Per questi si stimano annualmente circa 115.299 episodi di cui 9.852 si manifestano in Centri per la Salute Mentale, mentre 105.447 avvengono in Pronto Soccorso (Figura 1).

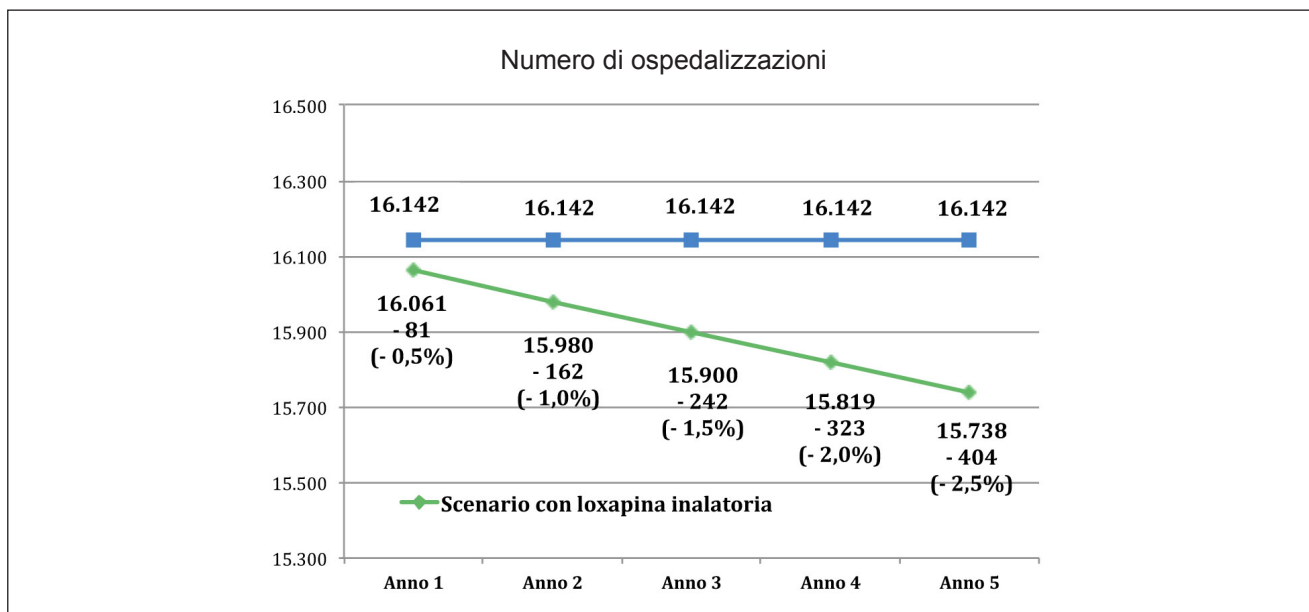
Tenendo in considerazione le stime di efficacia si ipotizzano, nello scenario senza loxapina inalatoria, 16.142 ospedalizzazioni circa ogni anno (Figura 2) per un totale di 80.710 ospedalizzazioni nei 5 anni considerati. Se si ipotizza che la loxapina inalatoria riesca a ridurre le ospedalizzazioni anche solo del 10% rispetto alle alternative terapeutiche e si ipotizza un incremento del suo utilizzo così come rappresentato in Tabella 2, si ottengono, per il primo anno, 81 ospedalizzazioni in meno rispetto allo scenario senza loxapina inalatoria, arrivando ad una riduzione al quinto anno di oltre 400 ospedalizzazioni (Figura 2) per una riduzione complessiva di 1.212 ospedalizzazioni nei 5 anni considerati.

In termini economici, la riduzione delle ospedalizzazioni comporta una riduzione dei relativi costi del 2% (da € 27.979.965 nello scenario

**Figura 1.** Numero di APM per pazienti affetti da schizofrenia e disturbo bipolare



**Figura 2.** Numero di ospedalizzazioni nei 5 anni considerati



senza loxapina a € 27.280.466 nello scenario con loxapina inalatoria). Anche considerando il costo della terapia innovativa con loxapina inalatoria si evidenzia una riduzione dei costi totali per anno, mostrata in Tabella 5 e in Figura

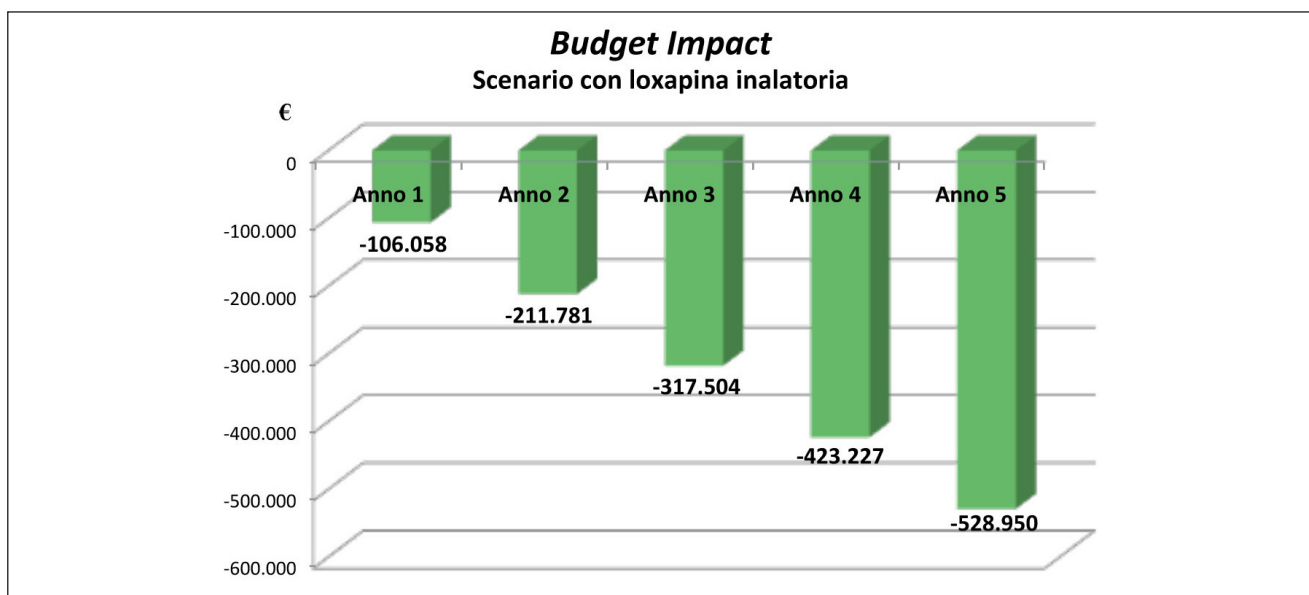
3, che nei cinque anni analizzati è compresa tra € 106.058,91 e € 528.949,68.

Il modello ha stimato, quindi, una spesa complessiva pari a € 139,9 milioni nello scenario senza la loxapina inalatoria che si potrebbe

**Tabella 5.** Analisi di Budget Impact al quinto anno non cumulato

Voci di spesa	Scenario senza Loxapina inalatoria	Scenario con Loxapina inalatoria	Δ (€)
Costo farmaco	€ 11.379	€ 181.929	170.549
Costo ospedalizzazione	€ 27.979.965	€ 27.280.466	- 699.499
<b>Totale</b>	<b>€ 27.991.344</b>	<b>€ 27.462.395</b>	<b>- 528.950</b>

**Figura 3.** Analisi di Budget Impact nei 5 anni considerati, comprensiva del costo del farmaco e dell'ospedalizzazione, relativa allo scenario con l'utilizzo di loxapina inalatoria



ridurre complessivamente di circa € 1,6 milioni dopo 5 anni grazie all'introduzione del farmaco innovativo (Tabella 6, Figura 4).

## Discussione

L'agitazione psicomotoria è una sindrome complessa che impone un carico significativo sui pazienti, sulle famiglie e sul personale medico e può rappresentare, nella sua fase acuta, un pericolo per la vita del paziente e di chi lo circonda.

Le formulazioni inalatorie nel trattamento dell'APM, grazie alla loro scarsa invasività e all'elevata rapidità d'azione, rappresentano un'innovazione nella gestione dei pazienti con agitazione acuta. La loxapina inalatoria, somministrata mediante un dispositivo dedicato, ha il vantaggio di avere un diretto assorbimento polmonare con un rapido pas-

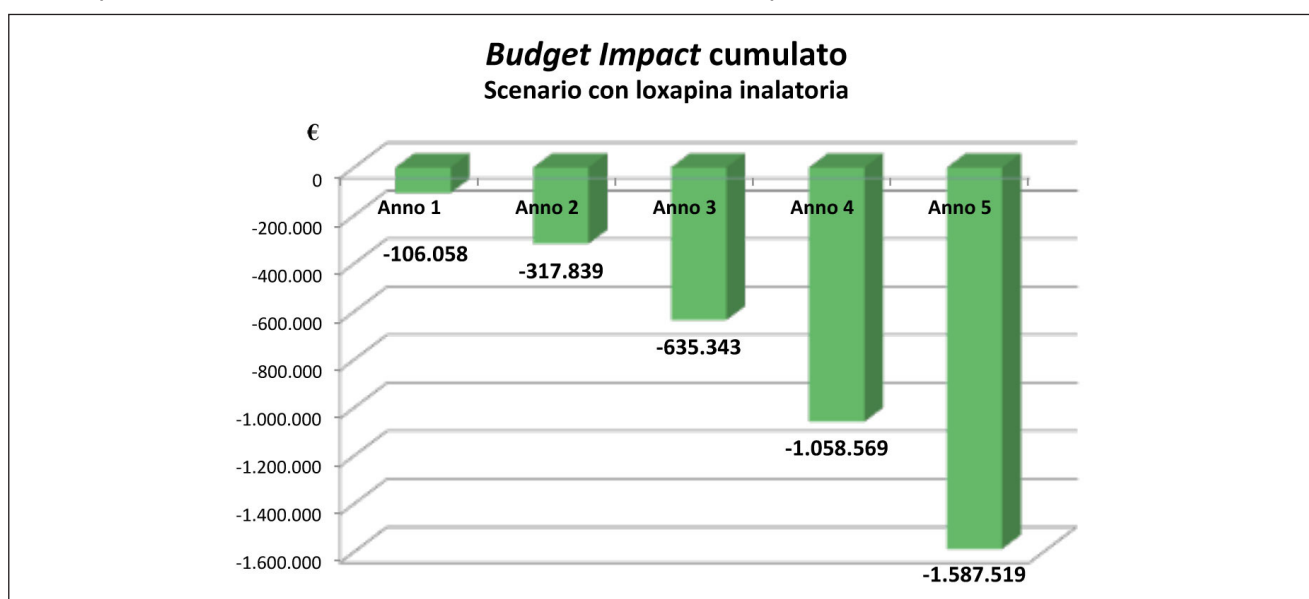
saggio alla circolazione sistemica [10], dimostrando una farmacocinetica simile a quella della somministrazione per via endovenosa [20, 21].

Da un punto di vista economico i fattori che maggiormente influenzano i costi complessivi dell'APM risultano essere il costo giornaliero del ricovero in ospedale, la sua durata e la necessità di ri-ospedalizzazione [22-26]. In considerazione di questi aspetti, il modello di *Budget Impact* ha tentato di stimare l'impatto economico, soprattutto in termini di ospedalizzazioni associate alla gestione e al trattamento di un episodio di APM, che può generarsi a seguito dell'introduzione di loxapina inalatoria sul mercato. L'analisi di *Budget Impact* è un utile strumento di valutazione dei costi associati ai trattamenti sanitari e di confronto tra questi ultimi. Mediante tale analisi è stato possibile effettuare un confronto tra i trattamenti già presenti sul mercato per il trattamento dell'APM nei pazienti affetti da schizofrenia o

**Tabella 6.** Analisi di *Budget Impact* cumulato al quinto anno

Voci di spesa	Scenario senza Loxapina inalatoria	Scenario con Loxapina inalatoria	Δ (€)
Costo farmaco	€ 56.896	€ 567.874	510.978
Costo ospedalizzazione	€ 139.899.825	€ 137.801.328	-2.098.497
<b>Totale</b>	<b>€ 139.956.721</b>	<b>€ 138.369.202</b>	<b>-1.587.519</b>

**Figura 4.** Analisi di *Budget Impact* cumulato nei 5 anni considerati, comprensiva del costo del farmaco e dell'ospedalizzazione, relativa allo scenario con l'utilizzo di loxapina inalatoria



disturbo bipolare (promazina, benzodiazepine, clorpromazina, aloperidolo, aripiprazolo, valproato) e il farmaco innovativo Adasuve®. L'importo risultante dalla differenza dei costi totali tra i due scenari rappresenta il risparmio ottenibile grazie all'introduzione e all'utilizzo di loxapina inalatoria.

Effettuando un confronto tra i due scenari d'analisi presi in considerazione è infatti possibile notare che nello scenario che prevede la presenza di loxapina inalatoria, si ha un costo totale dei farmaci più elevato (circa nove volte superiore) rispetto allo scenario che ne prevede l'assenza; nello scenario senza Adasuve® tale costo totale è pari a € 11.379, mentre nel secondo scenario è pari a €181.929. Tale maggior costo è dovuto al prezzo elevato di loxapina inalatoria rispetto al prezzo degli altri farmaci considerati nell'analisi. Tuttavia, se si considerano i costi per il trattamento dell'APM *in toto* si può notare come la loxapina inalatoria porti ad un decremento delle ospedalizzazioni, voce di spesa che maggiormente pesa sul bilancio complessivo e, conseguentemente, ad una riduzione della spesa totale di circa € 1,6 milioni in 5 anni.

Come tutti gli studi che ricorrono a modelli statistici, il presente studio non è esente da limiti.

In primo luogo, il modello è stato costruito combinando i dati provenienti da più fonti, non tutte riguardanti nello specifico lo studio degli eventi di APM. Tuttavia, la mancanza di studi al riguardo ha reso indispensabile assumere che alcuni dati potessero essere rappresentativi del fenomeno. Questa mancanza è una critica comune a tutti gli studi di valutazione economica basati su tecniche di modellazione. Questo è il motivo per il quale i dati scelti per essere inclusi nel modello sono stati posti all'attenzione di un *Key Opinion Leader* (Prof. Girardi) che ha partecipato alla costruzione e alla validazione del modello e dei parametri utilizzati, dichiarandoli coerenti con la pratica clinica.

In secondo luogo, la riduzione di spesa è guidata dall'ipotesi che la loxapina inalatoria riesca a ridurre le ospedalizzazioni del 10% in meno rispetto alle alternative terapeutiche. Quest'ipotesi non è stata direttamente dimostrata nei *trial*; tuttavia è stata formulata insieme al Prof. Girardi e trova fondamento nell'innovazione della via di somministrazione di Adasuve® che permette all'Operatore sanitario di

agire con maggior sicurezza e tempestività rispetto alle attuali alternative terapeutiche somministrate per via orale, intramuscolare o endovena. Il modello stima che, se si ipotizza che il farmaco riduca le ospedalizzazioni anche solo del 2,5% (da 14% degli eventi che esitano in ricovero a 13,7%), la differenza tra i due scenari (scenario senza loxapina inalatoria vs scenario con loxapina inalatoria) sarebbe comunque ancora a favore della terapia innovativa. Infine, va tenuto in considerazione che la spesa desunta dall'analisi rappresenta una sottostima della reale spesa sostenuta dal SSN e dalla comunità poiché include solo i costi diretti per farmaci e ricoveri. A tali costi andrebbero aggiunti tutti quelli correlati alle visite specialistiche, all'uso di altri farmaci, ai danni fisici provocati agli Operatori sanitari nella gestione degli episodi di APM, oltre che i costi previdenziali o di perdita di produttività.

## Conclusioni

L'obiettivo principale di questo lavoro è stato quello di valutare l'impatto economico dell'introduzione della loxapina inalatoria (Adasuve®) per il trattamento dell'agitazione psicomotoria nei pazienti affetti da schizofrenia o disturbo bipolare.

Tale studio rappresenta ad oggi la prima analisi a livello nazionale in grado di stimare gli effetti economici dell'introduzione della loxapina inalatoria. Come esposto in precedenza, l'utilizzo di loxapina inalatoria comporta una riduzione delle ospedalizzazioni e dei costi correlati, con conseguente risparmio totale nella cura dei pazienti nei quali si verificano episodi di APM.

In conclusione, l'introduzione sul mercato della loxapina inalatoria, innovando il sistema di somministrazione, potrebbe garantire una migliore gestione del paziente e una maggiore sicurezza per gli Operatori sanitari. Questa prospettiva comporterebbe una riduzione degli episodi che esitano in ricovero, consentendo non solo un miglioramento della salute della popolazione ma anche un efficientamento della spesa nella prospettiva sanitaria.

## Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano l'assenza di conflitto di interessi.

## Bibliografia

- Garriga M, Pacchiarotti I, Kasper S, Zeller SL, Allen MH, Vázquez G et al. *Assessment and management of agitation in psychiatry: Expert consensus*. World J Biol Psychiatry 2016;17(2):86-128
- Hankin CS, Bronstone A, Koran LM *Agitation in the inpatient psychiatric setting: a review of clinical presentation, burden, and treatment*. J Psychiatr Pract 2011;17(3):170-85
- Nordstrom K, Zun LS, Wilson MP, Stiebel V, Ng AT, Bregman B et al. *Medical evaluation and triage of the agitated patient: consensus statement of the american association for emergency psychiatry project Beta medical evaluation workgroup*. West J Emerg Med 2012;13(1):3-10
- Citrome L, Volavka J *The psychopharmacology of violence: making sensible decisions*. CNS Spectr 2014;19(5):411-8
- Huber CG, Lambert M, Naber D, Schacht A, Hundemer HP, Wagner TT et al. *Validation of a Clinical Global Impression Scale for Aggression (CGI-A) in a sample of 558 psychiatric patients*. Schizophr Res 2008;100(1-3):342-8
- San, L, Estrada G, Oudovenko N, Montañés F, Dobrovolskaya N, Bukhanovskaya O et al. *PLACID study: A randomized trial comparing the efficacy and safety of inhaled loxapine versus intramuscular aripiprazole in acutely agitated patients with schizophrenia or bipolar disorder*. Eur Neuropsychopharmacol 2018;28(6):710-8
- Kheiraoui, F, Favaretti C, Marino M, Ferriero AM, di Pietro ML et al. *Valutazione di Health Technology Assessment sulla loxapina inalatoria*. QIJP 2017;6(4)
- Pacciardi B, Calcedo A, Messer T *Inhaled Loxapine for the Management of Acute Agitation in Bipolar Disorder and Schizophrenia: Expert Review and Commentary in an Era of Change*. Drugs R D 2019;19(1):15-25
- Spyker DA, Munzar P, Cassella JV *Pharmacokinetics of loxapine following inhalation of a thermally generated aerosol in healthy volunteers*. J Clin Pharmacol 2010;50(2):169-79
- Riassunto delle caratteristiche del prodotto, *ADASUVE 9,1 mg polvere per inalazione*, Data della prima autorizzazione: 20 febbraio 2013. Data dell'ultimo rinnovo: 15 gennaio 2018
- Lesem MD, Tran-Johnson TK, Riesenberg RA, Feifel D, Allen MH, Fishman R et al. *Rapid acute treatment of agitation in individuals with schizophrenia: multicentre, randomized, placebo-controlled study of inhaled loxapine*. Br J Psychiatry 2011;198(1):51-8
- Kwentus, J, Riesenberg RA, Marandi M, Manning RA, Allen MH, Fishman RS et al. *Rapid acute treatment of agitation in patients with bipolar I disorder: a multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trial with inhaled loxapine*. Bipolar Disord 2012;14(1):31-40
- FDA Drug Approval Package. *Application No.:022549*. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2012/022549\\_adasuve\\_toc.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/022549_adasuve_toc.cfm) (ultimo accesso febbraio 2019)
- European Medicine Agency. *Procedure No. MEA/H/C/002400*. [https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/adasuve-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/adasuve-epar-public-assessment-report_en.pdf) (ultimo accesso febbraio 2019)
- Supplemento ordinario alla "Gazzetta Ufficiale n. 34 del 10 febbraio 2017 - Serie generale". <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2017/02/10/34/sg/pdf> (ultimo accesso febbraio 2019)
- Sacchetti E, Amore M, Di Sciascio G, Ducci G, Girardi P, Mauri M et al. *Psychomotor agitation in psychiatry: an Italian Expert Consensus*. Evidence-based Psychiatric Care 2017;3:1-24
- Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT). *Popolazione residente al 1° Gennaio 2016 per età, sesso e stato civile Italia*. <https://www.demo.istat.it/pop2016/index.html> (ultimo accesso febbraio 2019)
- Di Cesare M, Di Fiandra T, Di Minco L, La Sala L, Magliocchetti N, Romanelli M et al. *Rapporto salute mentale. Analisi dei dati del Sistema Informativo per la Salute Mentale (SISM)*. 2015: Roma. [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2731\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2731_allegato.pdf) (ultimo accesso febbraio 2019)
- Cots F, Chiarello P, Pérez V, Gracia A, Becerra V *Hospital Costs Associated With Agitation in the Acute Care Setting*. Psychiatr Serv 2016;67(1):124-7
- Citrome L *New treatments for agitation*. Psychiatr Q 2004;75(3):197-213
- Citrome L *Inhaled loxapine for agitation revisited: focus on effect sizes from 2 Phase III randomised controlled trials in persons with schizophrenia or bipolar disorder*. Int J Clin Pract 2012;66(3):318-25
- Jaffe A, Levine J, Citrome L *"Stat" medication administration predicts hospital discharge*. Psychiatr Q 2009;80(2):65-73
- Barlow K, Grenyer B, Ilkiw-Lavalle O *Prevalence and precipitants of aggression in psychiatric inpatient units*. Aust N Z J Psychiatry 2000;34(6):967-74
- Carr VJ, Lewin TJ, Sly KA, Conrad AM, Tirupati S, Cohen M et al. *Adverse incidents in acute psychiatric inpatient units: rates, correlates and pressures*. Aust N Z J Psychiatry 2008; 42(4):267-82
- Steinert T, Wiebe C, Gebhardt RP *Aggressive behavior against self and others among first-admission patients with schizophrenia*. Psychiatr Serv 1999;50(1):85-90
- Mellesdal L *Aggression on a psychiatric acute ward: a three-year prospective study*. Psychol Rep 2003;92:1229-48

### Elenco delle abbreviazioni

AIFA: Agenzia Italiana del Farmaco

AO: Azienda Ospedaliera

APM: agitazione psicomotoria

BIM: Budget Impact Model

DSM: Dipartimento di Salute Mentale

EEHTA: Economic Evaluation and HTA

EMA: European Medical Agency

EV: endovena

FDA: Food and Drug Administration

ICD-CM: International Classification of Diseases - Clinical Modification

ISPOR: International Society of Pharmacoeconomics and Outcome Research

NESMOS: Neuroscienze, Salute Mentale e Organi di Senso

NHS: National Health Service

RCP: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

SDO: Scheda di Dimissione Ospedaliera

SSN: Servizio Sanitario Nazionale

UOC: Unità Operativa Complessa