

## SCHEDA FARMACO

<b>Principio attivo (nome commerciale)</b>	Dexdor (dexmedetomidina cloridrato)	
<b>Forma farmaceutica e dosaggio, posologia, prezzo, regime di rimborsabilità, ditta</b>	<p>Forma farmaceutica e dosaggio: 25 fiale da 2 ml 100 microgrammi/ml concentrato per soluzione per infusione. Ogni fiala da 2 ml contiene 200 microgrammi di prodotto.</p> <p>Posologia: Pazienti già intubati e sedati 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 del paziente. La dose massima di 1,4 microgrammi/kg/h non deve essere superata</p> <p>Prezzo al pubblico: 1.155 Euro Regime di rimborsabilità: Fascia C Ditta: Orion pharma</p>	
<b>Indicazione terapeutica</b>	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).	
<b>Spesa per paziente trattato (euro, posologia/durata)</b>	Nei due studi registrativi (i cui risultati sono pubblicati in un unico articolo) <sup>1</sup> , Dexdor è stato somministrato a due differenti dosaggi. Considerando un adulto di 70 kg, cui è stato somministrato un dosaggio di 0,45 µg /kg/h per 42 ore o 0,925 µg /kg/h per 42 ore, si ottiene una dose totale di 1.323 µg o di 2.719 µg rispettivamente. La spesa per paziente oscilla quindi tra 323,4 a 648,8 Euro, considerando il prezzo al pubblico del farmaco.	
Fonte dei dati: scheda tecnica se non diversamente indicato.		
<b>Uso potenziale in Area Vasta</b>	Numero di pazienti (anno)	Non disponibile
	Ipotesi di spesa annua	Considerando la richiesta di 40 confezioni, effettuata dall'Ospedale di Borgo San Lorenzo, la spesa relativa al farmaco dovrebbe essere di 46.200 Euro. Tale valore potrebbe rivelarsi una sottostima qualora il farmaco fosse utilizzato da altri centri dell'Area vasta centro.

### Analisi degli studi clinici: confronti diretti

Indicazione	Schema di trattamento (numero pazienti)	Comparator (numero pazienti)	End-point	Risultato	Autore (anno)
Sedazione di pazienti adulti in Unità di Terapia Intensiva (ICU)	Dexmetomidina (244)	Midazolam (122)	1. Percentuale di tempo entro cui i pazienti mantengono il livello target di sedazione	MD = 2.2% (95%CI: da -3.2% a 7.5%); p=0,18	Riker et al. 2009 <sup>2</sup>
			2. Durata media della ventilazione meccanica	3,7 giorni (95% CI: da 3,1 a 4,0) vs 5,6 giorni (95% CI: da 4.6 a 5,9); p=0,01)	
			3. Tempo di permanenza nelle ICU	5,9 giorni (95% CI: da 5,7 a 7,0) vs 7,6 giorni (95% CI: da 6,7 a 8,6) p =0,24	
			3. Delirio	132/244 (54%) vs 93/122 (76.6%) p<0,001)	
Sedazione di pazienti adulti in Unità di Terapia	Dexmetomidina (249)	Midazolam (251)	1. Durata della sedazione al livello target	RR = 1,07 (95% CI: da 0,97 a 1,18); p= 0,15	Jakob et al. 2012 <sup>1#</sup>



Intensiva (ICU)					
			2. Durata media della ventilazione meccanica	123 ore (IQR: da 67 a 337 ore) vs 164 ore (IQR: da 92 a 380 ore); p=0,03	
			3. Tempo di permanenza nelle ICU	3. 243 ore(IQR: da 140 a 630) vs 211 ore (IQR: da 115 a 831 ore); p= 0,27	
			4. Delirio	4. 19/247 (7,7%) vs 25/250 (10%); p= 0,431	
Sedazione di pazienti adulti in Unità di Terapia Intensiva (ICU)	Dexmetomidina (595)	Propofol (591)	1. Tempo di permanenza nelle ICU	1. MD = -0,81 (95%CI: da -1,48 a -0,15); p=0,017	Xia et al. 2013 <sup>3**</sup>
			2. Durata della ventilazione meccanica	2. MD = 0,53 (95%CI: da -2,66 a 3,72); p=0,744	



			3. Mortalità nelle ICU	3. RR = 0,83 (95%CI: da 0,32 a -2,12); p=0,695
			4. Delirio	4. RR = 0,40 (95%CI: da 0,22 a 0,74); p=0,003
			5. Ipotensione	5. RR= 1,12 (95%CI: da 0,86 a 1,47); p=0,402
			6. Bradicardia	6. RR= 1,36 (95%CI: da 0,85 a 2,18); p=0,203
			7. Ipertensione	7. RR= 1,56 (95%CI: da 1,11 a 2,20); p=0,01

Abbreviazioni: MD = Mean difference; IQR= interquartile range; \*\*Metanalisi condotta su 10 RCT e 1202 pazienti; #I dati del confronto tra dexmedetomidina e propofol pubblicati nello studio di Jakob et al. 2012 non sono stati inseriti nella tabella poiché già inseriti nella metanalisi di Xia et al. 2013

NOTA: relativamente al profilo di sicurezza le reazioni avverse più comuni rilevate nei trial registrativi nel gruppo di pazienti trattato con dexmedetomidina sono state l'ipotesione (13% dexdor vs 13,4% propofol e 20,6%, p= N.S. ; dexdor vs 11,6% midazolam p = 0,007) e bradicardia (13% dexdor vs 10.1% propofol, p=N.S. ; 14,2% dexdor vs 5,2%, midazolam p <0,001). La percentuale di drop-out dovuta ad eventi avversi era del 11,6% nello studio di confronto con propofol e del 9,2% nello studio di confronto con midazolam.

### Confronti indiretti

Non disponibili



**Spesa per paziente (posologia/durata) con la nuova terapia**

<b>Principio attivo (SPECIALITA')</b>	<b>Confezione</b>	<b>Prezzo al pubblico (Euro)</b>	<b>Numero di unità posologiche necessarie per un ciclo di trattamento</b>	<b>Costo terapia per paziente (Euro)</b>	<b>Situazione contrattuale/modalità di acquisto</b>
Dexmetomidina (dexdor)	25 FL da 2ML 100 µg/ml	1.155	Da 7 a 14##	Da 323,4 a 648,8	Nuovo prodotto

## Considerando le due posologie indicate nei due studi registrativi se somministrate ad un adulto di 70 kg, cui è stato somministrato un dosaggio di 0,45 µg /kg/h per 42 ore o 0,925 µg /kg/h per 42 ore <sup>1</sup>

**Spesa per paziente (posologia/durata) con il trattamento di riferimento**

<b>Principio attivo (SPECIALITA')</b>	<b>Confezione</b>	<b>Prezzo di cessione ESTAV centro (Euro)</b>	<b>Numero di unità posologiche necessarie per un ciclo di trattamento</b>	<b>Costo terapia per paziente (IVA esclusa)</b>	<b>Situazione contrattuale/modalità di acquisto</b>
PROPOFOL B.BRAUN 2%	10FL 50ML	19,90	6 fiale da 50 ml**	11,94	715/10



ESTAV Centro ● Sede legale 50125 Firenze Viale Michelangiolo 41 ● Telefono 055 6577 328-453 ● Fax 055 6577547

P.I. e C.F. 05577300485 ● [www.estav-centro.toscana.it](http://www.estav-centro.toscana.it) ● direzione@estav-centro.toscana.it

MIDAZOLAM HML	5FL 15MG/3ML	2,50	13 fiale da 3 ml§	6,5	715/10
------------------	-----------------	------	-------------------	-----	--------

\*\*Considerando un adulto di 70 kg, cui è stato somministrato un dosaggio di 1,752 mg/kg/h per 47 ore<sup>1</sup>

§ Considerando un adulto di 70 kg, cui è stato somministrato un dosaggio di 0,062 mg/kg/h per 43 ore<sup>1</sup>



ESTAV Centro ● Sede legale 50125 Firenze Viale Michelangiolo 41 ● Telefono 055 6577 328-453 ● Fax 055 6577547

P.I. e C.F. 05577300485 ● [www.estav-centro.toscana.it](http://www.estav-centro.toscana.it) ● [direzione@estav-centro.toscana.it](mailto:direzione@estav-centro.toscana.it)

<b>Rapporto costo-efficacia (se applicabile)</b>	<p>La ricerca ha rilevato due studi pertinenti, entrambi sponsorizzati dalla ditta.<sup>4-5</sup></p> <p>In entrambi gli studi la dexmedetomidina viene confrontata con il midazolam, estraendo i dati di efficacia da un RCT del 2009.<sup>2</sup></p> <p>I risultati del primo studio, effettuato negli Stati Uniti, mostrano una significativa riduzione dei costi associata all'uso di Dexdor rispetto al midazolam ( 27.694 \$ vs 34.122 \$;p = 0,025). Tale riduzione sarebbe dovuta, secondo gli autori, ad una minore durata del tempo di ventilazione meccanica, una minore permanenza nel reparto di terapia intensiva e ad una minore incidenza di eventi avversi<sup>4</sup>.</p> <p>Il secondo studio, condotto in Canada, rileva un risparmio con l'uso di demetoximidina inferiore rispetto a quello rilevato dal precedente studio. In questo studio non è stata condotta alcuna analisi statistica. (7.022,10 \$ vs 7.680,15 \$ risparmio di 658.05)<sup>5</sup>.</p> <p>Ricerca effettuata usando le parole chiave: dexmedetomidine AND (cost[titl] OR economic[titl])</p>
<b>Report di HTA (se applicabile)</b>	<p>Lo Scottish Medicines Consortium ha approvato l'impiego del Dexdor per la sedazione di grado lieve di pazienti in unità di terapia intensiva considerata la minor durata della ventilazione meccanica rispetto a propofol e midazolam (anche se tale riduzione non era statisticamente significativa nel confronto con il propofol)<sup>6</sup>. Il report dello Scottish è precedente alla pubblicazione della metanalisi di confronto tra demetoximidina e propofol<sup>3</sup>.</p>
<b>Classificazione innovazione</b>	Innovazione ("Me-Too") Tipo B
<b>Sperimentazioni in corso in ESTAV-Centro</b>	ND
<b>Data di redazione della scheda</b>	23/08/2013
<b>Estensore della scheda</b>	
<b>Commenti dell'estensore della scheda</b>	<p>La demetoximidina è stata valutata in numerosi RCT ed in alcune revisioni sistematiche con propofol e midazolam per il mantenimento della sedazione di pazienti in unità di terapia intensiva<sup>1-3</sup>. Il suo vantaggio rispetto ai comparator dovrebbe consistere in una minore necessità nel tempo di ventilazione meccanica ed incidenza di episodi di delirio. Tali vantaggi non sembrano però documentati in maniera conclusiva dalle evidenze disponibili. Infatti, se verso midazolam si conferma in due RCT la riduzione del tempo di ventilazione meccanica, la minore incidenza di episodi di delirio viene rilevata solo in uno dei due studi<sup>2</sup>.</p> <p>Se confrontata con il propofol, la demetoximidina non riduce il</p>



	<p>tempo di ventilazione meccanica<sup>1,3</sup> sebbene, secondo una recente metanalisi riduca il tempo medio di degenza nelle unità di terapia intensiva ed il numero di episodi di delirio<sup>3</sup>.</p> <p>Dal punto di vista economico il farmaco richiesto è in fascia C (prezzo non negoziato da AIFA) ed ha un costo notevolmente superiore rispetto ai comparator. Le analisi di costo pubblicate dalla ditta<sup>4-5</sup> inseriscono dati di risparmio in termini di riduzione del tempo di ventilazione meccanica, non confermato dalle evidenze.</p> <p>Poiché si ritiene che i dati a supporto dell'efficacia di Dexdor non possano essere ritenuti conclusivi, si suggerisce di non approvare il prodotto, anche in considerazione dell'alto costo di trattamento.</p>
<b>Deliberazione del collegio tecnico ed eventuali restrizioni di impiego</b>	
<b>Richiesta portale numero:</b>	8448

Abbreviazioni: ND=non disponibile.

NOTA: L'innovazione può essere classificata in: 1) Innovazione ("Assoluta") Tipo A (studio comparativo che documenta la superiorità del nuovo prodotto rispetto all'intervento di riferimento); 2) Innovazione ("Me-Too") Tipo B (studio comparativo che documenta la equi-efficacia tra il nuovo prodotto e l'intervento di riferimento); 3) Non Innovativo: (nessuno studio comparativo).<sup>7-8</sup>

## BIBLIOGRAFIA

1. Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM et al. Dexmedetomidine versus midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation. Two randomised controlled trials. JAMA 2012;307:1151-60.
2. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, Koura F, Whitten P, Margolis BD, Byrne DW, Ely EW, Rocha MG; 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 Feb 4;301(5):489-99. doi: 10.1001/jama.2009.56.
3. Xia ZQ, Chen SQ, Yao X, Xie CB, Wen SH, Liu KX. Clinical benefits of dexmedetomidine versus propofol in adult intensive care unit patients: a meta-analysis of randomized clinical trials. J Surg Res. 2013 Jul 24. doi:pii: S0022-4804(13)00685-9.





4. Dasta JF, Kane-Gill SL, Pencina M, Shehabi Y, Bokesch PM, Wisemandle W, Riker RR. A cost-minimization analysis of dexmedetomidine compared with midazolam for long-term sedation in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2010 Feb;38(2):497-503. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181bc81c9.
5. Lachaine J, Beauchemin C. Economic evaluation of dexmedetomidine relative to midazolam for sedation in the intensive care unit. *Can J Hosp Pharm*. 2012 Mar;65(2):103-10. PubMed PMID: 22529402; PubMed Central PMCID: PMC3329902.
6. Scottish Medicines Consortium. Dexdor appraisal document. May 2012. Available at: [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)
7. AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica). Innovatività nei farmaci antitumorali. Indirizzo web: <http://www.aiom.it/> (ultimo accesso 6 Luglio 2013).
8. Adami S, Ciampalini S, Dell'Aera M, Di Turi R, Ferrarese A et al. Defining innovations of therapeutic interventions: a position paper by the Italian Society of Hospital Pharmacists. *Int J Clin Pharm*. 2012 Apr;34(2):259-62. doi: 10.1007/s11096-012-9618-2

