

# Valutazione di costo-efficacia dell'uso di ziconotide nella terapia delle sindromi dolorose complesse in ambito oncologico in una realtà ospedaliera italiana



Orietta Zaniolo<sup>(1)</sup>, Sergio Iannazzo<sup>(1)</sup>, Gian Piero Patrucco<sup>(2)</sup>, Roberto Bellini<sup>(2)</sup>

## ABSTRACT

**Introduction and objective:** ziconotide is the first-in-class drug of selective N-type voltage-sensitive calcium-channel blockers used to control severe chronic pain. The present study is developed in order to analyze clinical and economical outcomes of spinal neuromodulation with ziconotide continuous infusion in cancer pain in a real clinical practice.

**Methods:** costs and effects of ziconotide are compared with those of traditional neuromodulation with morphine and adjuvant drugs, administered by intrathecal infusion.

**Effectiveness and resources consumption data** were retrospectively collected in 22 patients with severe complex cancer pain followed by one Italian centre from the day of port implantation to drop-out, due to death or consent withdrawal. 11 patients received morphine regimens and the other 11 were treated with ziconotide. The evaluation of the number of days with controlled pain (i.e., with an at least 30% reduction on the Numeric Rating Scale-Pain Intensity, NRSPI) is the primary outcome of the analysis. The evaluated consumed health resources include drugs, visits, port maintenance, and pump recharge and amortization. Current Italian prices, real practice acquisition and remuneration costs borne by the third payer are applied.

**Results:** patients receiving ziconotide lived significantly more days with controlled pain (78% vs 40%;  $p < 0.05$ ). Average weekly cost is about 232 € for ziconotide and 120 € for morphine; the main driver being the pharmaceutical cost (respectively 81% and 65% of the total). Higher ziconotide acquisition costs are partially offset by minor expenses for adjuvant therapies, as ziconotide-treated patients on average receive a lower number of drugs than those receiving a traditional regimen. The incremental cost for one further day with controlled pain resulted of 42,30 €.

**Conclusions:** ziconotide permits effective treatment of extremely difficult-to-manage pain, with a mild increment of cost, as compared to intrathecal morphine-based therapy.

**Keywords:** ziconotide, severe cancer pain, neuromodulation, cost-effectiveness analysis  
*Farmeconomia e percorsi terapeutici 2011; 12(2): 87-94*

## INTRODUZIONE

Il dolore cronico è una condizione disabilitante che può essere considerata essa stessa malattia e potenziale elemento di innesco di una condizione di sofferenza globale per il paziente. Un dolore si definisce cronico quando supera la durata di 3 mesi [1] ritenuti il periodo normalmente necessario all'estinzione o alla guarigione del fattore causale e soprattutto alla normalizzazione dei fenomeni neurofisiologici indotti dallo stimolo doloroso. La persistenza della sintomatologia dolorosa è correlabile a fenomeni di neuroplasticità provocati dal dolore stesso a livello midollare e centrale; in ambito oncologico non sono da sottovalutare, inoltre,

gli aspetti evolutivi della malattia nel determinare e nel peggiorare la sindrome dolorosa stessa. L'intensità del dolore viene misurata con la scala di valutazione NRS proposta dalla WHO [2], mediante assegnazione di un valore numerico compreso tra 1 e 10 (tenendo presente che 0 = nessun dolore e 10 = dolore insopportabile) che classifica quali-quantitativamente il dolore in lieve (1-4), moderato (5-6) e severo (7-10).

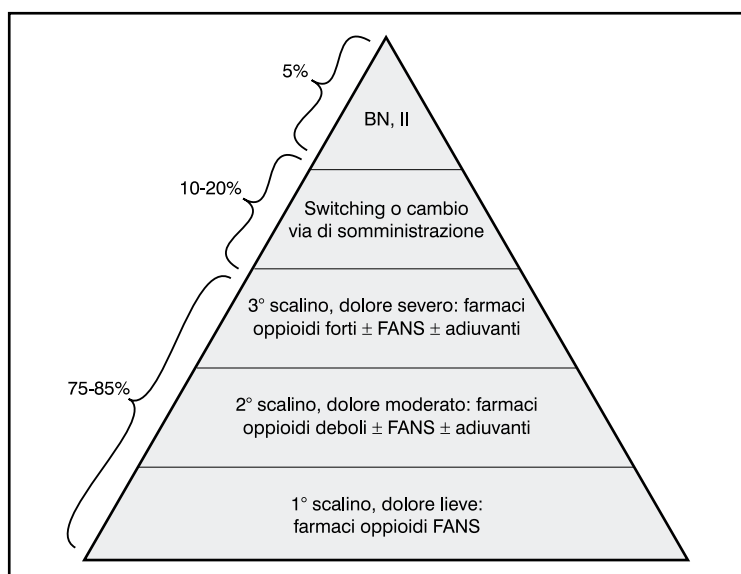
Il dolore cronico di natura degenerativa colpisce 1 italiano su 4, con una durata media di 7,7 anni [3]. Inoltre il 95% dei pazienti affetti da neoplasia manifesta dolore in uno o più periodi della propria malattia e, poiché in Italia il cancro è la seconda causa di morte [4], al dolore oncologico spetta una percentuale rilevante tra i

<sup>(1)</sup>AdRes, Health Economics & Outcomes Research, Torino

<sup>(2)</sup>SOS Terapia del dolore – Presidio Ospedaliero S. Spirito, Casale Monferrato (AL)

## Corresponding author

Orietta Zaniolo  
o.zaniolo@adreshe.com



**Figura 1**  
Piramide della World Health Organization per la terapia farmacologica del dolore oncologico

BN = blocchi neurolitici; FANS = farmaci antinfiammatori non steroidei; II = impianti intratecali

dolori di tipo cronico. Sono dunque stati sviluppati specifici protocolli di trattamento analgico che permettono di adattare sia la tipologia che la tempistica del trattamento alla situazione evolutiva della sindrome dolorosa [3]. Attualmente l'algoritmo di riferimento è rappresentato dalla piramide della *World Health Organization* (Figura 1) che deriva dalla storica scala dell'OMS tramite integrazione delle tecniche di neuromodulazione spinale e di neurolesione.

### Neuromodulazione spinale farmacologica

La neuromodulazione spinale si esplica mediante una tecnica di somministrazione dei farmaci basata sulla loro infusione a livello intratecale, essa necessita del posizionamento di un catetere dedicato a livello dello spazio subaracnoideo. Esso può essere collegato a una camera sottocutanea e gestito con un infusore esterno oppure a un infusore totalmente impiantato a flusso fisso o programmabile. Il farmaco o il mix di farmaci verranno somministrati in modalità continua e il dosaggio o le modifiche dello stesso verranno effettuate in rapporto al *pain relief* ottenuto e all'intensità degli effetti collaterali indotti dai farmaci stessi. Questa procedura di analgesia si basa sulla diffusione del farmaco nel liquido cefalorachidiano (che funge da vero e proprio *reservoir*) e sull'interazione con i canali ionici responsabili della conduzione sinaptica dello stimolo nervoso oppure, nel caso di farmaci oppioidi, sul suo legame selettivo con i recettori specifici. La possibilità di somministrare farmaci nelle immediate vicinanze dei target spinali ci permette di ridurre drasticamente il dosaggio (rispetto alle vie convenzionali) e

mitigare in modo proporzionale l'incidenza degli effetti collaterali associati alla terapia.

### Ziconotide

Ziconotide è un potente, selettivo e reversibile antagonista dei canali del calcio voltaggio-dipendenti di tipo N: esso esplica il suo effetto analgesico attraverso l'inibizione della trasmissione sinaptica lungo la via nocicettiva, mediante un meccanismo diverso da quello degli oppiacei. Non interagendo con le proteine G, infatti, esso non induce una desensibilizzazione recettoriale e quindi non porta a situazioni di tolleranza farmaco-indotta, tipica degli oppiacei. Ziconotide, inserito nella lista dei farmaci orfani, è stato approvato dall'FDA nel 2004 e dall'EMA nel 2005 come analgesico per il trattamento del dolore cronico severo a uso esclusivamente intratecale [3,5].

Nella *consensus conference* EFIC 2007, il suo uso è stato promosso da opzione di seconda scelta a prima linea, al pari di morfina e idromorfone per il trattamento intratecale del dolore cronico nocicettivo e/o neuropatico e misto (ziconotide è l'unico farmaco, unitamente al baclofen, approvato specificamente per la somministrazione intratecale). Recentemente l'efficacia clinica di ziconotide è stata confrontata con quella di morfina, entrambi somministrati per via intratecale, mediante uno studio osservazionale retrospettivo sui dati relativi a 22 pazienti oncologici. Il farmaco è risultato più efficace del *comparator* già dopo una settimana di trattamento. Il presente lavoro è stato condotto con l'obiettivo di elaborare, sulla base dei dati di consumo di risorse emersi da questo studio, i costi legati alle due terapie considerate e combinarli coi dati clinici al fine di valutarne e confrontarne la costo-efficacia.

## MATERIALI E METODI

### Popolazione analizzata

L'analisi di costo-efficacia è basata sullo studio osservazionale retrospettivo che ha valutato 22 pazienti oncologici con dolore complesso di grado severo che avevano esaurito le opzioni terapeutiche convenzionali della piramide della WHO, senza ottenere controllo del dolore. I pazienti, registrati nel database del reparto di Terapia del Dolore del Presidio Ospedaliero S. Spirito di Casale Monferrato, sono stati trattati con regimi a base di morfina (11 pazienti, 2,9 mg/die come dosaggio medio) o con regimi basati su ziconotide (11 pazienti, titolazione a 9,6 mcg/die, dosaggio medio 6,5 mcg/die). Entrambi i farmaci sono stati somministrati per via intratecale, associati ad altri farmaci analgesici, a dose fissa o di salvataggio, e a farmaci adiuvanti, secondo il parere dello specialista in terapia del dolore. I pazienti sono stati osservati dalla data dell'impianto del sistema infusione fino all'interruzione della terapia per decesso del

paziente o per sospensione del consenso (follow up compreso tra 11 e 290 giorni). Il periodo di osservazione è compreso tra gennaio 2006 e luglio 2010. L'endpoint primario, valutato dopo 1, 2 e 3 settimane dall'inizio della terapia, era la variazione del punteggio della scala NRSPI (*Numeric Rating Scale Pain Intensity*) che misura l'intensità del dolore auto-attribuita dal paziente.

#### Analisi statistica

Per effettuare le analisi descrittive e la verifica della significatività statistica sono stati uti-

lizzati il software statistico R® versione 2.9.1 e Microsoft Excel®. La significatività statistica ( $p < 0,05$ ) delle differenze registrate è stata valutata sulla base del test t di Student per variabili continue e del test del Chi-quadro per variabili categoriche.

#### Computo dei costi

Per ogni paziente in trattamento è stato misurato il consumo di risorse per l'intero periodo di terapia; esso è poi stato rielaborato su base settimanale per permettere un confronto fra le alternative indipendentemente dalla sopravvi-

Farmaco	Categoria	Confezione valorizzata	Fascia	Prezzo (€)	Fonte
Ziconotide	Analgesico neuromodulatore IT	1 fl 1 ml (100 mcg/ml)	H	336,95 EF	[6]
Morfina cloridrato	Analgesico oppioide forte IT	5 f 1 ml (20 mg/ml)	A	2,66 EF	[6]
	Analgesico oppioide forte EV o SC	5 f 1 ml (10 mg/ml)	A	2,89/1,75 PP/EF	[6]
Morfina solfato	Analgesico oppioide forte per os (farmaco "salvataggio")	Soluz per os 20 ml (20 mg/ml)	A	8,44 PP	[6]
Ossicodone	Analgesico oppioide debole per os	28 cpr 10 mg	A	16,46 PP	[6]
		28 cpr 20 mg	A	32,47 PP	
		28 cpr 40 mg	A	57,95 PP	
Fentanyl	Analgesico oppioide forte - IT	5 f 2 ml (50 mcg/ml)	H	1,46 EF	[6]
	Analgesico oppioide forte - transdermico	3 cerotti 12 mcg/ora	A	5,37 PP	[6]
		3 cerotti 25 mcg/ora	A	14,71 PP	
		3 cerotti 50 mcg/ora	A	26,82 PP	
		3 cerotti 100 mcg/ora	A	45,57 PP	
Ketorolac	Analgesico FANS SC	3 f 30 mg/ml	A	2,68 PR	[7]
Dexibuprofene	Analgesico FANS per os	30 cpr 400 mg	A-66	7,42 PP	[6]
Ossicodone + paracetamolo	Analgesico oppioide debole + FANS per os	28 cpr 5 mg + 325 mg	A	15,3 PP	[6]
Paracetamolo	Analgesico FANS SC	12 f ev 100 ml (10 mg/ml)	C	38,46 EF	[6]
Pregabalin	Adiuvante (antiepilettico) per os	14 cps 75 mg	A-4	13,97 PP	[6]
Gabapentin	Adiuvante (antiepilettico) per os	50 cps 300 mg	A-4	18,37 PR	[7]
Oxcarbazepina	Adiuvante (antiepilettico) per os	50 cpr 300 mg	A	15,18 PP	[6]
Ropivacaina	Adiuvante (anestetico) IT	5 f 10 ml (10 mg/ml)	C	82,51 EF	[6]
Clonidina	Adiuvante (antipertensivo) IT	5 f 1 ml (150 mcg/ml)	A	3,02 EF	[6]
Levobupivacaina	Adiuvante (anestetico) IT	10 f 10 ml (7,5 mg/ml)	C-OSP1	151,46 EF	[6]
Bupivacaina	Adiuvante (anestetico) IT	5 f 10 ml (5 mg/ml)	C	58,40 EF	[6]
Cortisone	Adiuvante (antinfiammatorio) per os	10 cpr 25 mg	A	5,13 PP	[6]
Ondansetron	Sintomatico (antiemetico)	1 f 4 ml (2 mg/ml)	A-57	21,04 PP	[6]
Metoclopramide	Sintomatico (antiemetico)	5 f 2 ml (5 mg/ml)	A	1,89 PR	[7]
Lattuloso + paraffina liquida + vaselina bianca	Sintomatico (antistipsi)	Pasta in vasetto 150 g	C-BIS	9,50 PP	[6]
Lattuloso	Sintomatico (antistipsi)	Sciroppo 180 ml (66,7 g/100 ml)	C-SOP	8,00 PP	[8]
Polietilenglicole	Sintomatico (antistipsi)	Polvere per os 20 bustine 13,8 g	C	11,70 PP	[6]
Omeprazolo	Sintomatico (gastroprotettore)	14 cps 20 mg RM	A 1-48	8,44 PP	[6]
Estratto concentrato di senna	Sintomatico (antistipsi)	Sol orale 75 ml (2 mg/ml)	OTC	6,3 PP	[8]
Sulpiride	Sintomatico (antipsicotico)	5 f im 2 ml 100 mg	A	2,01 PP	[6]

**Tabella 1**

Costi unitari farmaceutici

Cpr = compressa, cps = capsula; EF = prezzo ex-factory; f = fiala; fl = flacone; IT = intratecale; PP = prezzo al pubblico; PR = prezzo di riferimento

venza in terapia del paziente. Tale variabile non è infatti considerata correlata all'efficacia della terapia antalgica. I costi sono stati valutati adottando la prospettiva del terzo pagante, inteso in questo caso come Azienda Sanitaria Locale.

L'analisi considera i costi sanitari diretti comprendenti:

- farmaci;
- costo del controllo terapeutico e delle visite per l'aggiustamento del dosaggio;
- costo per la ricarica della pompa infusoriale;
- costo di gestione del sistema spinale impiantato;
- costo di ammortamento della pompa infusoriale esterna;
- costi generali di struttura.

A titolo descrittivo è stato analizzato e valorizzato anche il costo di impianto del port. Tale onere rappresenta un costo fisso uguale nei due gruppi di pazienti, il cui ammortamento dipende dalla sopravvivenza in terapia di ogni paziente. Pertanto non è stato considerato ai fini del confronto fra le due strategie.

- Il consumo di farmaci è stato valorizzato sulla base del:
- prezzo ex-factory al netto dell'IVA e al lordo di eventuali sconti per le strutture ospedaliere, per i farmaci a uso ospedaliero (fascia H, fascia A e fascia C se somministrati all'interno della struttura ospedaliera) [6];

- prezzo al pubblico, per i farmaci distribuiti dalle farmacie territoriali (fascia A e C – questi ultimi a carico del cittadino) [6];

- prezzo di riferimento, per i farmaci in fascia A a brevetto scaduto [7].

La confezione considerata per la valorizzazione, quando non espressamente specificata sulla scheda raccolta dati corrisponde a quella più coerente con la posologia prescritta e, a parità di coerenza, a quella con minor costo al milligrammo. La Tabella I riporta i farmaci prescritti, le confezioni valorizzate, la fascia di rimborso e il prezzo considerato ai fini dell'analisi. Accanto a ogni principio attivo è stato riportata la categoria di appartenenza secondo la suddivisione comune in ambito di terapia antalgica: analgesici oppioidi forti, analgesici oppioidi deboli, analgesici non oppioidi (FANS), farmaci adiuvanti e farmaci sintomatici per il trattamento degli effetti collaterali.

In terapia antalgica, per adiuvanti si intendono quei farmaci che pur non essendo antidolorifici potenziano l'efficacia del trattamento analgesico. Ziconotide costituisce una categoria a sé, in quanto unico farmaco che agisce mediante il blocco dei canali del calcio neuronali ed esclusivamente indicato per infusione intratecale.

Il costo per ogni controllo è stato stimato sulla base del tempo di lavoro impiegato dall'infermiere per l'intervista al paziente e la registrazione dei dati sugli indicatori di efficacia; tale tempo è stato stimato mediamente pari a 10

Tipo di risorsa		Costo unitario (€)	Fonte
<b>Dispositivi medico-chirurgici</b>	<b>Impianto</b>		
	Sistema spinale (port impiantabile)	230,00	[10]
	Kit introduttore	30,00	[10]
	Telini	3,50	[10]
	Camice sterile	2,50	[10]
	Garze	0,30	[10]
	Bisturi 0,5	0,50	[10]
	Cuffia amplificatore	0,50	[10]
	1 filo per sutura sintetica assorbibile Vycryl®	9,00	[10]
	1 filo di seta	1,60	[10]
	<b>Utilizzo del microinfusore</b>		
	Microinfusore (costo/die)	0,37	Elaborazione da [10]
	<b>Ricarica dell'infusore</b>		
	1 vaschetta per infusore	25,00	[10]
1 siringa 20 ml	0,29	[6]	
<b>Manutenzione del port</b>			
Ago gripper	7,00	[10]	
<b>Costo del lavoro del personale sanitario</b>	Costo per minuto di lavoro dell'infermiere	0,223	[11]
	Costo per minuto di lavoro dello specialista medicina del dolore	0,629	[12]
<b>Spese generali di struttura</b>	Spese generali di struttura/minuto	0,076	Elaborazione da [10]

**Tabella II**  
Costi unitari relativi al materiale, al lavoro del personale sanitario e alla struttura ospedaliera

minuti per controllo [9]. Il costo per la visita e l'aggiustamento della terapia è stato attribuito a ogni controllo in cui è stata effettuata una variazione del dosaggio di un farmaco analgesico o adiuvante (eccetto i farmaci di salvataggio e i farmaci per il trattamento degli effetti collaterali). È stato stimato che tale visita richieda un tempo di lavoro per lo specialista in medicina del dolore pari a 10 minuti [9]. La ricarica della pompa infusoria richiede 20 minuti di lavoro dell'infermiere [9]; il materiale utilizzato comprende la vaschetta di ricarica e una siringa, entrambe monouso [10]. Il port non richiede altra manutenzione se non la sostituzione dell'ago gripper, effettuata in media ogni 10 giorni [10] e fatta coincidere sistematicamente con la ricarica del reservoir [9]. Il costo di acquisizione di un microinfusore oscilla tra 900 e 1.800 euro [10]; il suo periodo di utilizzo è mediamente pari a 10 anni. Il costo di ammortamento è stato stimato come costo medio di acquisizione diviso per la durata media di utilizzo. Sulla base dei dati forniti dal Presidio Ospedaliero di Casale è stata individuata la quota di spese generali di struttura attribuibili al Centro di Terapia del Dolore. Esse comprendono beni non sanitari, manutenzione, fitti/noleggi, pulizie varie, spese amministrative e altri oneri. Il costo annuo di questi beni/servizi è stato rielaborato come costo per minuto di utilizzo (il centro è operativo 8 ore/die per 5 giorni la settimana). Il costo per minuto è stato attribuito a ogni paziente in funzione del tempo necessario per l'esecuzione delle funzioni considerate (controllo della terapia, ricarica dell'infusore, ecc.) all'interno di Terapia del Dolore. Il costo per minuto di lavoro dell'infermiere è stato stimato sulla base della retribuzione di competenza per l'infermiere professionale diplomato relativa al mese di ottobre 2006 (1.926,77 euro) suddivisa per il monte ore mensile (36 x 4) [11]. Il costo per minuto di lavoro del medico è stato stimato sulla base della retribuzione di competenza per dirigente medico a tempo pieno con riferimento all'anno 2007 (€ 70.656) [12] e del monte ore annuo contrattuale lordo (1.872 ore) [11]. Il costo per l'impianto del port subaracnoideo è stato

calcolato come costo dei presidi necessari all'intervento (Tabella II) [10], sommato al costo per il lavoro del personale sanitario, stimato in 1 ora da parte di due medici e un infermiere [9]. Un prospetto dei costi unitari utilizzati per la valorizzazione economica del materiale e del tempo di lavoro è riportato in Tabella II. Il costo di terapia e il suo effetto, espresso come percentuale di giorni con buon controllo del dolore, sono stati rapportati al fine di produrre un indicatore di costo-efficacia incrementale di ziconotide vs terapia standard a base di morfina.

## RISULTATI

### Costi

La Tabella III riporta il costo settimanale per paziente stratificato in base alle diverse voci di costo e alla strategia adottata. La Figura 2 illustra la formazione del costo settimanale in base al tipo di risorsa consumata (materiale, lavoro del personale, ecc.).

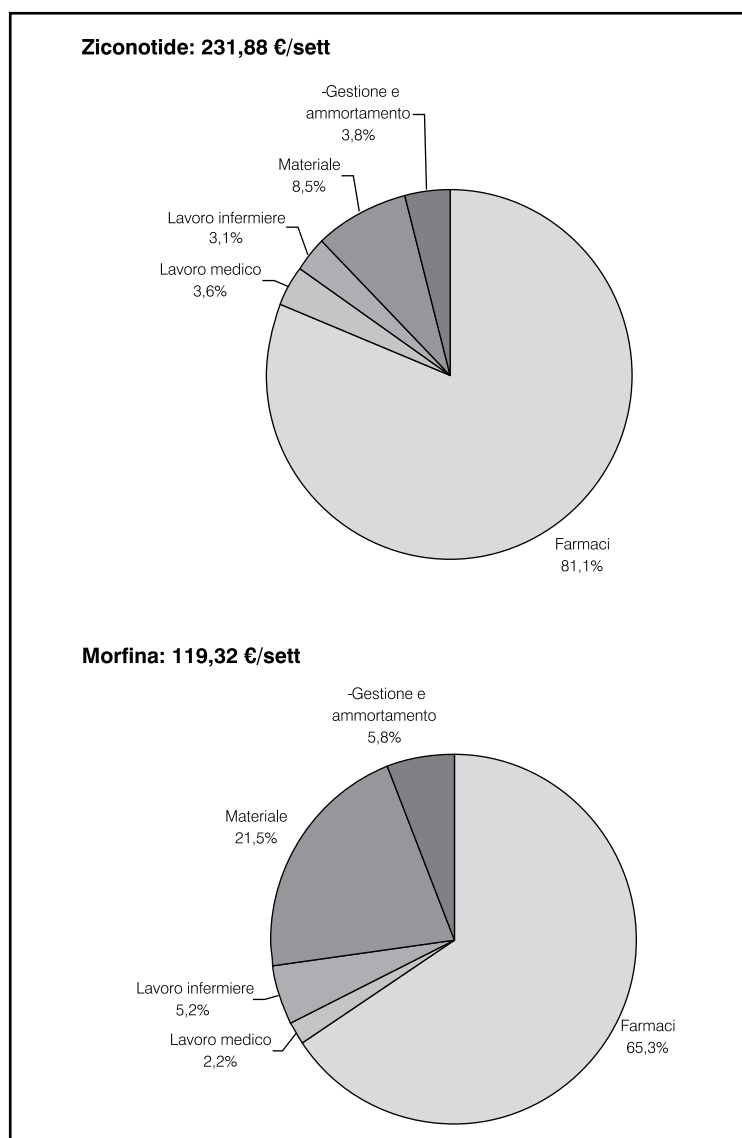
Il costo complessivo per una settimana di trattamento con ziconotide è risultato in media di € 232, con valore minimo e massimo pari rispettivamente a 164 e 309 euro. Il valore medio per i pazienti ricevuti morfina è risultato di € 119; i due estremi per questo gruppo di pazienti corrispondono a 46 e 269 euro. La terapia a base di ziconotide presenta un costo relativo all'acquisizione dei farmaci pari a 188 euro. La terapia standard basata sull'utilizzo di morfina costa in totale 78 euro a settimana. In Tabella IV riportiamo la formazione del costo farmaceutico per i due regimi, suddivisi per categoria (ziconotide, analgesici, adiuvanti e sintomatici), evidenziando le differenze tra i due gruppi in trattamento.

Il numero medio di farmaci analgesici e adiuvanti assunti per giorno oscilla, nel caso del gruppo trattato con morfina, tra 3,95 all'inizio della terapia e 4,32 dopo il 21° giorno di trattamento. Nel gruppo trattato con ziconotide, invece, si parte da 3,78 per arrivare a 3,48, con un nadir medio di 3,34 nella seconda settimana di trattamento. Per quanto riguarda i farmaci

Tipo di attività	Costo gruppo ziconotide (€/sett)			Costo gruppo morfina (€/sett)			Differenza media ziconotide vs morfina (€)
	Medio	Min	Max	Medio	Min	Max	
Acquisizione farmaci	188,09	117,83	255,90	77,92	12,37	230,65	110,17
Controllo terapia e aggiustamento dosaggio	12,11	3,43	25,56	4,40	2,40	8,70	7,71
Ricarica dell'infusore	17,29	9,92	27,77	24,36	17,00	40,31	-7,07
Manutenzione del port	5,68	-	-	5,68	-	-	0,00
Spese generali di struttura	6,12	3,01	10,00	4,37	3,18	7,28	1,75
Costo di ammortamento dell'infusore	2,59	-	-	2,59	-	-	0,00
<b>Totale</b>	<b>231,88</b>	163,83	309,40	<b>119,32</b>	45,76	268,72	<b>112,57</b>

**Tabella III**

Costo settimanale per capitolo di costo delle strategie confrontate



**Figura 2**  
Costo settimanale delle strategie confrontate per tipo di risorsa consumata (ziconotide = 231,88 €/sett; morfina = 119,22 €/sett)

sintomatici, il gruppo trattato con morfina ne ha impiegati mediamente tra 1,01 all'inizio e 1,58 dopo il 21° giorno in terapia, mentre nel gruppo ziconotide, partendo da 0,81 si è arrivati a 0,85, con un nadir di 0,75 nella terza settimana di trattamento. Il costo di impianto del port, comune e uguale in entrambe le strategie,

è risultato pari a 367 euro, di cui il 76% dovuto al dispositivo impiantabile e agli altri presidi necessari all'intervento.

### Costo-efficacia

Nell'ambito della terapia del dolore, specialmente in malati con aspettativa di vita breve, le unità di beneficio sono generalmente riferite al controllo sintomatologico; nella presente analisi l'outcome di efficacia considerato è un giorno con dolore controllato (riduzione NRSPI  $\geq 30\%$  vs baseline): l'ICER (rapporto di costo-efficacia incrementale) equivale quindi al costo incrementale da sostenere per ottenere un giorno in più con dolore controllato utilizzando ziconotide anziché morfina.

Il costo incrementale di ziconotide vs morfina è risultato pari a € 112,57 per settimana di trattamento. In media un paziente trattato con ziconotide trascorre con un buon controllo del dolore 5,46 giorni a settimana, rispetto ai 2,80 giorni registrati nel gruppo ricevente morfina (78% vs 40%,  $p < 0,05$ ). Ne consegue un ICER pari a 42 euro per giorno in più con dolore controllato (Tabella V).

### DISCUSSIONE

Il calcolo dei costi settimanali per paziente, come si evince dai grafici di Figura 2 e dalla Tabella III, dimostra che i farmaci rappresentano il capitolo di costo più oneroso per entrambe le strategie; per la loro acquisizione viene speso l'81% e il 65% del costo settimanale di un paziente trattato, rispettivamente con ziconotide o con terapia standard comprendente morfina IT. Fra le restanti voci di costo, la ricarica dell'infusore e il controllo della terapia rappresentano gli oneri maggiori. Circa il 7% dei costi è dovuta al lavoro del personale sanitario impegnato in tali operazioni, mentre il materiale utilizzato per la ricarica dell'infusore e per la manutenzione del port costituisce l'8% dei costi settimanali nel gruppo ziconotide e il 21% nel gruppo morfina. Il costo differenziale tra le due strategie terapeutiche, in media di € 112,57, è quasi esclusivamente dovuto al diverso costo farmaceutico. Come ci si potrebbe attendere da un farmaco orfano, il costo di acquisizione di ziconotide

Classe di farmaci	Costo gruppo ziconotide (€/sett)			Costo gruppo morfina (€/sett)			Differenza media ziconotide vs morfina (€)
	Medio	Minimo	Max	Medio	Minimo	Max	
Ziconotide	154,40	97,78	205,32	-	-	-	154,40
Farmaci analgesici (oppioidi, FANS)	13,42	3,67	33,26	6,11	0,24	26,45	7,31
Farmaci adiuvanti	7,78	0,00	34,48	47,86	3,90	151,81	- 40,09
Farmaci per il trattamento degli effetti collaterali	12,50	0,00	94,68	23,94	2,41	166,00	-11,44
Costo complessivo farmaci	188,09	117,83	255,90	77,92	12,37	230,65	110,17

**Tabella IV**

Ripartizione dei costi farmaceutici delle due terapie sulla base dei diversi principi attivi somministrati

(154,40 €/settimana) risulta in media più elevato rispetto alla terapia a base di morfina. Questo gap è in parte bilanciato (33%) da un minor utilizzo, in questo gruppo, di farmaci adiuvanti e di farmaci sintomatici per il trattamento degli effetti collaterali (stipsi, nausea, vomito). Le altre voci di spesa si compensano reciprocamente. Il gruppo ricevente morfina presenta una maggior frequenza (ogni 9 gg vs 13 per ziconotide) di ricarica dell'infusore, con conseguente maggior costo, come si evince anche dal maggior costo per materiali e per il lavoro dell'infermiere illustrato nel grafico di Figura 2. D'altro canto, i pazienti ricevuti ziconotide richiedono più frequenti controlli (ogni 7,5 gg vs 9,9 per morfina) e aggiustamenti del dosaggio (ogni 9,3 gg vs 23,0 per morfina), con conseguente maggior costo per il lavoro del medico e dell'infermiere. È da notare che le frequenze medie emerse per il gruppo ziconotide sono fortemente influenzate dalla graduale titolazione del farmaco che rende necessario un frequente monitoraggio terapeutico nel periodo iniziale di trattamento. In seguito alla stabilizzazione del dosaggio, tali frequenze diventano simili nei due gruppi.

A fronte di un maggior costo farmaceutico, la terapia con ziconotide presenta un minor numero di farmaci analgesici/adiuvanti assunti in media ogni giorno rispetto a morfina. Inoltre, fra i pazienti ricevuti morfina il numero medio di farmaci analgesici/adiuvanti è sempre in lieve crescita, mentre nel gruppo trattato con ziconotide tende a diminuire nel periodo successivo all'impianto. Ciò è dovuto in parte al fatto che nel periodo di titolazione, in cui il farmaco non ha ancora raggiunto il suo massimo effetto, viene perpetuata la somministrazione delle terapie precedenti, eliminate dal regime man mano che si procede con il raggiungimento della dose target. In generale, un minor uso di farmaci adiuvanti è sintomo di un management meno empirico (rispetto a un cocktail di farmaci in continua evoluzione), con minore variabilità e conseguenti rischi.

Anche il numero medio di farmaci impiegati per il trattamento degli effetti collaterali risulta inferiore nel gruppo ziconotide, in cui non evolve nel tempo, mentre nel gruppo ricevente la terapia tradizionale, dopo il 21° giorno aumenta più del 50% rispetto ai primi 7 giorni. La minor necessità di ricorrere a terapie per l'alleviamento degli effetti collaterali riflette un probabile vantaggio in termini di qualità di vita del paziente. Come indicatore di costo-efficacia è stato considerato il costo per giorno con dolore controllato, una variabile indipendente dalla durata della sopravvivenza che, come già osservato, non è ragionevolmente correlabile all'efficacia della terapia analgesica. Dal calcolo dell'ICER di ziconotide *versus* morfina emerge che il costo da sostenere per ottenere un giorno in più con dolore controllato in pazienti con dolore cronico di grado severo è pari a 42 euro.

Parametro	Ziconotide	Morfina	Incremento
Giorni con dolore controllato (%)	78,0	40,0	38
Giorni con dolore controllato (n/sett)	5,46	2,80	2,66
Costo settimanale (€)	231,88	119,32	112,57
<b>ICER (Costo per ulteriore giorno con dolore controllato) (€)</b>			<b>42,30</b>

**Tabella V**

Costo-efficacia di ziconotide vs morfina

In caso di utilizzo di indicatori largamente adottati in campo farmacoeconomico, come il costo per QALY (*Quality-Adjusted Life Year*) o per LY (*Life Year*), esistono soglie convenzionalmente riconosciute, in base alle quali definire se una strategia è costo-efficace o meno. Nel caso specifico invece, data la mancanza di termini di paragone congrui, l'ICER non ci fornisce informazioni definitive sulla convenienza di ziconotide, eccetto la sensazione comune della limitatezza di tale somma a fronte di un beneficio, il controllo del dolore appunto, centrale per la funzione medica, soprattutto nei confronti di pazienti la cui scarsa aspettativa di vita rende ancora più importante il mantenimento, per quanto possibile, della sua qualità. In secondo luogo, da un punto di vista prettamente economico, occorre tenere conto che l'onere associato alla gestione di un malato terminale è ben più consistente rispetto alle poche decine di euro emerse dalla presente analisi. Secondo uno studio condotto in Francia [13], il costo totale giornaliero per la gestione di un paziente terminale ospedalizzato è pari a € 493. In Italia un giorno di degenza ospedaliera presenta una spesa ancora maggiore (circa 700 euro [14]). È inoltre ragionevole ipotizzare che un buon controllo del dolore aumenti le chances di gestione del paziente al domicilio, con conseguente risparmio in termini di spese di ricovero.

Un punto critico del presente lavoro è la scelta del parametro mediante il quale valutare il buon controllo del dolore, alla luce soprattutto del fatto che si tratta di un sintomo altamente soggettivo. In accordo con gli studi registri di ziconotide [5,15] è stata considerata la riduzione del 30% dell'indice NRSPI rispetto al basale. Trattandosi di una percentuale, questo endpoint implica che il suo raggiungimento richiede riduzioni assolute maggiori in caso di punteggi di partenza più elevati, e viceversa. Ne consegue che il suo utilizzo nella presente analisi risulta conservativo a sfavore di ziconotide, in quanto il gruppo trattato con ziconotide presenta un valore basale più elevato (7,9 vs 7,1 in morfina), per quanto la differenza non sia statisticamente significativa. D'altro canto l'eventuale scelta di esprimere la riduzione soglia in termini di numero di punti NRSPI avrebbe indotto altri bias, come quello di trascurare il fatto che in caso di dolore largamente incontrollato (es. NRSPI = 9) dovrebbe essere ragionevolmente

più semplice l'ottenimento di ampie riduzioni assolute. Al contrario, la selezione di un valore fisso della scala, sotto il quale considerare controllato il sintomo, avrebbe avvantaggiato i casi con valori basali più bassi. Fra i limiti, lo studio clinico sul quale ci siamo basati per la presente analisi pecca di scarsa numerosità, e, dunque, anche i risultati di costo-efficacia ad esso applicati sarebbero più robusti se confermati da ulteriori studi su un campione più ampio. Inoltre, la presente analisi non rappresenta un'analisi di *microcosting* in senso stretto in quanto, se da un lato il consumo di farmaci è stato valorizzato sulla base di dati dettagliati, raccolti a ogni controllo (comprensivi di tipo di confezione, dosaggio, via di somministrazione), il consumo di altre risorse, come per esempio il tempo di lavoro medico o infermieristico, deriva da una stima del personale dell'unità, non

da misurazione diretta. Infine, il costo dei farmaci è calcolato come media giornaliera e non tiene conto dello spreco (cioè del farmaco che rimane nella vaschetta dopo l'abbandono del trattamento) in quanto legato alla sopravvivenza in terapia dopo l'ultima ricarica e, di conseguenza, del tutto casuale. Pur con questi limiti, l'analisi dei dati clinici ed economici raccolti nella casistica presentata indica che l'utilizzo del ziconotide intratecale nei pazienti con dolore complesso grave è in grado di migliorare gli esiti clinici rispetto al solo uso di morfina, e che tale beneficio ha un costo economico che pare accettabile, soprattutto alla luce della gravità della situazione clinica di questi malati.

#### DISCLOSURE

Il presente lavoro è stato realizzato con il contributo di Eisai S.r.l.

#### BIBLIOGRAFIA

1. IASP. International Association for the Study of Pain. Classification of chronic pain. *Pain* 1986; Suppl 3: S1-S226
2. Disponibile su: [www.doloredoc.it](http://www.doloredoc.it). Consultato a Ottobre 2010.
3. Bellinghieri F, Bova G, Quattrone D, Berti M. Utilizzo di ziconotide intratecale nel paziente con dolore oncologico. *Nuove Prospettive in Terapia* 2009; 3: 1-14
4. ISTAT. Salute - Cause di morte. Disponibile all'indirizzo [http://www.istat.it/salastampa/comunicati/non\\_calendario/20070307\\_00/21\\_cause\\_morte.pdf](http://www.istat.it/salastampa/comunicati/non_calendario/20070307_00/21_cause_morte.pdf) (ultimo accesso settembre 2010)
5. Staats PS, Yearwood T, Charapata SG, Presley RW, Wallace MS, Byas-Smith M et al. Intrathecal ziconotide in the treatment of refractory pain in patients with cancer or AIDS. *JAMA* 2004; 291: 63-70
6. IF. Informatore Farmaceutico – 69a edizione 2009. Ed. Elsevier Masson – Aggiornato a Settembre 2009
7. Lista di trasparenza dei medicinali inseriti nell'elenco dei farmaci equivalenti (Legge 178/2002) con i relativi prezzi di riferimento aggiornati al 15 settembre 2009. Disponibile all'indirizzo: [http://www.agenziafarmaco.it/PREZ\\_RIMB\\_MER/prez\\_rimb\\_mer040.html](http://www.agenziafarmaco.it/PREZ_RIMB_MER/prez_rimb_mer040.html) (ultimo accesso settembre 2010)
8. AIFA31/12/2006. Elenco indicativo dei farmaci SOP e OTC in commercio con prezzo in vigore al 31/12/2006 ai sensi del comma 802 dell'art. 1 Legge 27 dicembre 2006, n. 296 (S.O. n. 244/L alla G.U. n. 299 del 27 dicembre 2006). Disponibile all'indirizzo: [http://www.agenziafarmaco.it/wscs\\_render\\_attachment\\_by\\_id/111.46278.11674019592399d28.pdf?id=111.46284.1167401959911](http://www.agenziafarmaco.it/wscs_render_attachment_by_id/111.46278.11674019592399d28.pdf?id=111.46284.1167401959911) (ultimo accesso settembre 2010)
9. Comunicazione personale Dott. Bellini – Dirigente incarico struttura semplice. Centro di Terapia del Dolore. Presidio Ospedaliero Casale Monferrato
10. Dati Presidio Ospedaliero di Casale Monferrato
11. ISTAT- Lavoro e retribuzioni 2009. Anni 2005-2006. Disponibile all'indirizzo: [http://www.istat.it/dati/catalogo/20090306\\_00/ann0909lavoro\\_e\\_retribuzioni05006.pdf](http://www.istat.it/dati/catalogo/20090306_00/ann0909lavoro_e_retribuzioni05006.pdf) (ultimo accesso settembre 2010)
12. ISTAT - Retribuzioni contrattuali annue: valori di cassa e di competenza, Anni 2001-2008. 25 marzo 2009. Disponibile all'indirizzo: [http://www.istat.it/dati/dataset/20090325\\_01/](http://www.istat.it/dati/dataset/20090325_01/) (ultimo accesso settembre 2010)
13. Tibi-Lévy Y, Le Vaillant M, de Pouvourville G. Determinants of resource utilization in four palliative care units. *Palliat Med* 2006; 20: 95-106
14. Agenzia Nazionale per I Servizi Sanitari Regionali. Ricoveri, Personale e spesa delle Aziende Ospedaliere (2003). Disponibile all'indirizzo: [http://www.assr.it/agenas\\_pdf/2\\_Ricoveri\\_personale\\_e\\_spesa\\_aziende\\_ospedaliere\\_\(2003\).pdf](http://www.assr.it/agenas_pdf/2_Ricoveri_personale_e_spesa_aziende_ospedaliere_(2003).pdf) (ultimo accesso settembre 2010)
15. Wallace MS, Charapata SG, Fisher R, Byas-Smith M, Staats PS, Mayo M et al. Intrathecal Ziconotide in the Treatment of Chronic Nonmalignant Pain: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Neuromodulation* 2006; 9: 75-86