

Una valutazione economica di citrato di fentanile ad assorbimento orale (Actiq®) per la terapia del dolore in pazienti affetti da cancro



C. Lucioni*, S. Mazzi*

ABSTRACT

Breakthrough cancer pain is a component of chronic cancer pain that is particularly difficult to treat due to its severity and rapid onset. Effective relief of cancer pain is an integral part of comprehensive cancer care. Many cancer patients experience persistent pain that is treated with a fixed scheduled opioid regimen. But these patients can experience acute breakthrough pain, with sudden onset that occurs spontaneously or as a result of activity. To supply this occurrence is indicated an additional prescription of opioids. The ideal preparation for managing breakthrough pain is one that is able to mirror its characteristics, i.e. rapid in onset and relatively short in duration.

Oral transmucosal fentanyl (Actiq®), an innovative form of fentanyl citrate, provides a rapid onset of pain relief and it is more appropriate than morphine for treating episodes of breakthrough pain. Besides the impact on the patients' quality of life, cancer pain involves remarkable expenditures, as direct and indirect costs, by the National Health Care System and the Society.

This study presents the estimation of the costs associated with the use of oral transmucosal fentanyl (Actiq®). Aim of the study is to verify if the use of oral transmucosal fentanyl (Actiq®) can be considered as cost saving or cost effective compared with current therapy.

Farmeconomia e percorsi terapeutici 2004; 5 (4):273-276

INTRODUZIONE

Il dolore fisico colpisce almeno due terzi dei pazienti affetti da cancro in stadio avanzato [1]. Di norma, esso è continuo e viene gestito con un regime a schedulazione fissa a base di oppioidi. Per quanto efficace, questo approccio non è però sempre sufficiente; infatti, da metà a due terzi degli stessi pazienti [2] va incontro anche a esacerbazioni transitorie che si verificano sulla *baseline* controllata dalla terapia fissa (*Breakthrough Pain*, BP) con una frequenza mediana di 4 episodi nelle 24 ore in pazienti ospedalizzati [3]. Per questo motivo è prevista la prescrizione aggiuntiva di un altro farmaco oppioide per la somministrazione "al bisogno" nell'evenienza di tali episodi [4].

Peraltro, l'insorgenza del BP è in genere rapida (5-15 minuti) e dura in media 30 minuti [5]. Poiché la morfina per via orale richiede dai 30 ai 40 minuti per agire, essa non risulta d'impiego ottimale in questa circostanza; d'altra parte, la morfina intravenosa è utilizzabile in

ambito ospedaliero o tramite pompe sottocutanee che però richiedono un apposito impianto [6].

In questo quadro, Actiq® (citrato di fentanile assorbibile attraverso la mucosa orale) rappresenta un'opzione terapeutica innovativa. Esso ha infatti un'azione quasi immediata (che si esplica nel giro di 5-10 minuti) e si è dimostrato superiore alla morfina orale nel controllo del BP [7].

Il dolore tumorale, oltre a comportare drammatici costi intangibili per il paziente (in termini di qualità della vita), ha dei pesanti risvolti economici a carico del sistema sanitario e, più in generale, della società, dando luogo a costi sia diretti (terapie analgesiche, ricoveri in ospedale e in pronto soccorso per dolore fuori controllo, visite mediche e specialistiche) che indiretti (trasporti, collaborazione domestica, farmaci da banco, iniziative alternative per alleviare il dolore, perdite di produttività).

Il presente rapporto si propone di valutare se e in quale misura l'impiego di Actiq® può contribuire al contenimento di tali costi.

*Wolters Kluwer
Health/ADIS
International, Milano

MATERIALI E METODI

In mancanza di dati specifici per l'Italia vengono qui utilizzati i risultati di un recente studio statunitense sui costi diretti e indiretti del dolore nei pazienti affetti da cancro [8]. Tale studio è stato condotto mediante un'inchiesta presso quattro centri oncologici privati, su pazienti ambulatoriali arruolati in occasione della visita medica periodica.

La gravità del dolore è stata misurata con la prima voce (cioè il dolore peggiore nel corso delle ultime 24 ore) del *Brief Pain Inventory* [9]. Sul questionario predisposto per la raccolta dei dati il paziente doveva indicare i costi per dolore tumorale sostenuti nel trimestre precedente la compilazione del questionario stesso. I costi diretti, espressi all'origine in termini di risorse fisiche utilizzate (visite, confezioni di farmaco, ecc.), sono poi stati valorizzati con appropriati standard unitari (tariffe, prezzi al pubblico, ecc.); per alcuni costi indiretti si è chiesto al paziente di stimarne l'importo monetario.

Su 373 pazienti arruolati, 144 hanno dichiarato di sperimentare dolore e compilato i questionari (età media: 54 anni; sesso: 74% donne; razza: 85% bianchi; diagnosi: 40% cancro al seno, 16% cancro gastrointestinale, 15% cancro alle vie genitourinarie). Ai pazienti non era stato specificamente chiesto se soffrissero o no di BP; essi sono stati tuttavia classificati anche sotto questo profilo sulla base indiretta di una terna di criteriⁱ; il BP è stato così riscontrato nel 23% dei casi.

A titolo di comunicazione personale, abbiamo ottenuto dagli Autori dello studio la segmentazione (non contemplata nella pubblicazione) dei costi tra il sottogruppo di 111 pazienti senza BP e il sottogruppo di 33 pazienti con BP. In prima approssimazione (e con le considerazioni espresse più avanti, in sede di Discussione) il differenziale di costo medio per paziente tra i due sottogruppi dovrebbe rispecchiare quella parte di costo specificamente dovuta al BP.

Oltre ai risultati dello studio suddetto, vengono qui impiegati alcuni dati dell'*expert report* clinico presentato nella domanda di AIC (novembre 2000), provenienti dal trial su Actiq® (AC 200/014 - *data on file*).

Da tale fonte risulta che i pazienti trattati con Actiq® hanno ricevuto il farmaco per un totale di 22.600 giorni (con una media di 3 unità al giorno) su un totale di 35.670 giorni/paziente di studio. Ciò significa che in un anno il paziente-tipo riceverebbe 3 unità di farmaco per 231 giorni.

Il dato del prezzo al pubblico di Actiq®, pari a 10,73 euro per unità, è di fonte aziendale ed è

stato ricavato dall'ultimo prezzo massimo di cessione al SSN proposto nella negoziazione con l'Autorità Sanitaria (6,50 euro).

I risultati dello studio di Fortner [8] sono espressi in dollari USA, mentre i costi dell'impiego di Actiq® sono calcolabili in euro. Ai fini della confrontabilità tra i due insiemi di dati si è assunto, per praticità e dato il livello sostanzialmente esplorativo del presente rapporto, un tasso di cambio a lungo termine pari a 1 contro 1 tra le due monete.

RISULTATI

Tra i costi associabili al dolore provocato dal cancro sono preponderanti (più del 90% del totale) quelli diretti (Tabella 1). Tra questi, la quota maggiore (più di tre quarti nei pazienti senza BP e quasi due terzi nei pazienti con BP) è tenuta dai costi di ricovero; nei pazienti con BP, un quinto dei costi diretti è mirato alle terapie analgesiche.

Lo studio di Fortner [8] ha messo in evidenza che la presenza di BP è un *driver* significativo ($P < 0,01$) dei costi diretti; in altre parole, i pazienti con BP comportavano costi diretti che non a caso erano in media più elevati degli altri. Con questa premessa sulla significatività, la Tabella 1 indica che i costi diretti del paziente con BP superano ogni mese di 330 dollari (equivalenti, per quanto detto poco più sopra, ad altrettanti euro) quelli del paziente senza BP. Se poi si tiene conto anche dei costi indiretti, il divario cresce a 361 euro. Rapportati a un anno, i maggiori costi diretti attribuibili al BP diventano 3.960 euro.

Sempre sul piano del singolo paziente, una strategia che, mediante l'impiego sistematico di Actiq®, mirasse ad annullare quel differenziale (contrastando immediatamente l'insorgere del BP che ne è la causa) costerebbe all'anno 7.436 euroⁱⁱ; di tale importo, il 53,2% sarebbe coperto dai costi diretti del BP evitati (i suddetti 3.960 euro), dando così luogo a un aggravio netto per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) pari a 3.476 euro. Dal punto di vista della collettività, l'aggravio sarebbe peraltro più contenuto e pari a 3.104 euro.

Si può esprimere questa valutazione anche adottando un altro approccio analitico. Assumendo che l'insorgenza del BP corrisponda alla frequenza con cui è stato sperimentalmente assunto Actiq® (quindi $231 \times 3 = 693$ episodi all'anno), consegue che il singolo episodio comporta costi diretti pari a 5,71 euro. Tali costi potrebbero essere evitati consumando un'unità di Actiq®, il cui costo netto per il SSN sarebbe dunque di 5,02 euro.

Nota i

Per essere tra i pazienti sofferenti di BP si doveva: 1) essere in trattamento con un oppioide previsto per il secondo gradino della scala analgesica del WHO [1]; 2) avere un pain score medio di grado moderato o meno secondo il Brief Pain Inventory [9]; e 3) avere provato nelle ultime 24 ore un dolore intenso valutabile di almeno 2 punti superiore all'intensità media personale.

Nota ii

Ovvero $10,73 \text{ euro} \times 3 \text{ unità/die} \times 231 \text{ giorni}$

Costo paziente/mese/US\$	Pazienti senza BT (N = 111)	% tot	% subtot	Pazienti con BT (N = 33)	% tot	% subtot	Differenza costo mensile
Costi diretti							
Visite	76,6		10,2%	133,3		12,3%	
Pronto Soccorso	21,6		2,9%	28,3		2,6%	
Ricoveri	614,4		81,9%	688,9		63,8%	
Analgesici	37,7		5%	229,8		21%	
totale	750,3	93%	100%	1.080,3	92%	100%	330
Costi indiretti							
Trasporti	9,9		17,6%	19,4		22,1%	
Presa in cura dei bambini	0		0%	3,2		4%	
Collaborazione domestica	21,8		38,8%	34,4		39,3%	
Farmaci da banco	6,8		12,1%	9,9		11,3%	
Metodi alternativi contro il dolore	9,1		16,2%	16,5		18,8%	
Libri e cassette video	3,5		6,2%	2,4		2,7%	
Assistenza o psicoterapia	5,1		9,1%	1,8		2,1%	
totale	56,2	7%	100%	87,6	8%	100%	
Costi diretti e indiretti	806,5	100%		1.167,9	100%		361

Tabella 1
I costi del dolore
tumorale [8]

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

La valutazione economica oggetto di questo rapporto è sostanzialmente basata sul confronto tra due gruppi di pazienti, rispettivamente sofferenti o no di BP. Su questo punto è bene esprimere qualche *caveat*.

Si pone anzitutto la questione della confrontabilità dei due gruppi, cioè della loro omogeneità sotto il profilo delle altre variabili che non siano il BP. Al momento non abbiamo i dati per rispondere e quindi la questione rimane aperta. Di conseguenza, l'ipotesi che il differenziale di costo tra i due gruppi sia interamente imputabile alla variabile BP – per quanto formalmente plausibile – non è verificata.

Inoltre, la relativamente bassa numerosità del gruppo di pazienti con BP (N = 33) mette in gioco la precisione di stima dei rispettivi costi.

Rimane poi, naturalmente, la critica di ordine generale sul trasferire meccanicamente al contesto italiano informazioni di costi diretti e indiretti attinte in una situazione (quella statunitense) per certi aspetti alquanto differenziata rispetto alla nostra.

Peraltro, l'utilizzo dei dati di Fortner et al. [8] ha un effetto conservativo sulla presente valutazione economica nella misura in cui essi sono in maggior parte riferiti – come sottolineano gli Autori – a pazienti relativamente più sani e quindi meno esposti al dolore. Inoltre, quello studio non ha rilevato, tra i costi indiretti, le perdite di produttività a carico del paziente e/o dei badanti. Di con-

seguenza, i risparmi di costo realizzabili con l'impiego di Actiq® sarebbero qui sottostimati.

Un altro effetto conservativo deriva dai dati ripresi dall'*expert report* clinico per quantificare l'uso terapeutico di Actiq®. Infatti, quelli arruolati nel trial sarebbero da considerare pazienti con BP particolarmente frequente (da 1 a 4 episodi al giorno). Il costo del farmaco sarebbe dunque sovrastimato, in conseguenza della possibile sovrastima del numero di episodi di BP.

Per contro, adottando invece che la parità tra le due monete il cambio attuale (giugno 2004) di circa 1,21 dollari USA per 1 euro, la valutazione risulterebbe un po' più sfavorevole per Actiq®.

Concludiamo, comunque, sulla base dei dati presentati. In termini di costo-beneficio, l'impiego di Actiq® contro il BP avrebbe per il SSN un costo netto di 3.476 euro all'anno per paziente, considerando i pazienti con BP particolarmente frequente (il tasso di copertura del costo dell'intervento, pari a 7.436 euro per paziente/anno, sarebbe del 53,2%). In termini di costo-efficacia, un caso di BP evitato costerebbe – sempre al SSN – 5,02 euro.

Allo stato attuale delle cose, si può quanto meno dire che l'adozione di Actiq® non sarebbe *cost saving*. Se e quanto sarebbe *cost effective* è difficile dire, in assenza di idonei elementi di paragone; tuttavia non è da escludere che un costo di 5,02 euro per evitare al paziente mezz'ora di dolore lancinante possa essere ritenuto accettabile.

Ringraziamenti

Questo studio è stato reso possibile da un finanziamento messo a disposizione da Dompé Farmaceutici Spa

BIBLIOGRAFIA

1. WHO. *Cancer pain relief*. Geneva, WHO, 1996
2. Portenoy RK, Payne D, Jacobsen P. *Breakthrough pain : characteristics and impact in patients with cancer pain*. Pain, 1999, 81, 129-34
3. Portenoy RK, Hagen NA. *Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics*. Pain, 1990, 4, 273-81
4. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. Oxford University Press, 2003
5. Zeppetella G, Ribeiro MDC. *Pharmacotherapy of cancer-related episodic pain*. Expert Opinion, 2003, 4 (4), 493-502
6. Mercadante S, Fulfaro F. *Alternatives to Oral Opioids for Cancer Pain*. Oncology, 1999, 215-225
7. Coluzzi PH, Schwartzberg L, Conroy JD, Charapata S, Gay M, Busch MA, Chavez J, Ashley J, Lebo D, McCracken M, Portenoy RK. *Breakthrough cancer pain: a randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC®) and morphine sulfate immediate release (MSIR®)*. Pain, 2001, 91, 123-30
8. Fortner BV, Demarco G, Irving G, Ashley J, Keppler G, Chavez J, Munks J. *Description and Predictors of Direct and Indirect Costs of Pain Reported by Cancer Patients*. Journal of Pain and Symptom Management, 2003, 25, 9-18
9. Daut RL, Cleeland CS, Flanery RC. *Development of the Wisconsin Brief pain Questionnaire to assess pain in cancer and other diseases*. Pain, 1983, 17 (2), 197-210