

---

# Il trattamento del dolore da cancro: qualità di vita e conseguenze economiche tra Ossicodone CR vs. Fentanyl TTS

**Vanni Bascapè**

Direttore del Dipartimento  
di Farmacologia  
IRCCS Policlinico  
San Matteo di Pavia

## ABSTRACT

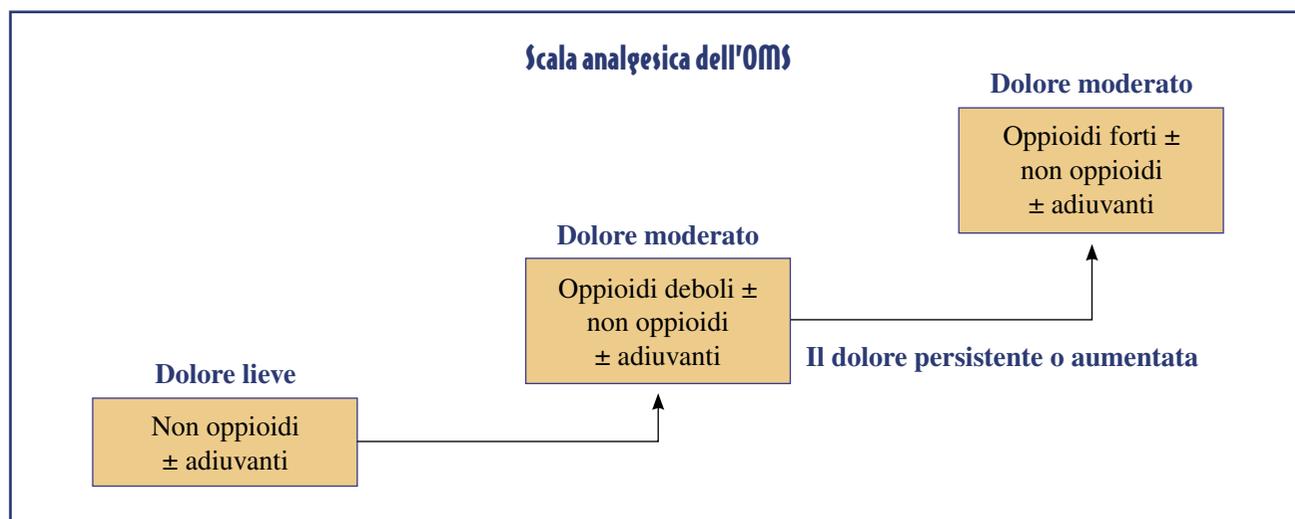
**Objective:** This paper discusses the results of a Quality of Life analysis of controlled release oxycodone (Oxycodone CR) vs. transdermal fentanyl (Fentanyl TTS) in cancer pain.

**Methods:** Clinical trial were identified detailing randomized trials involving one of interventions of interest in malignant pain. All trials were assessed against the following inclusion criteria: the study should be a randomized controlled trial; Oxycodone CR and Fentanyl TTS should have been compared with one or more others or with placebo or usual care. The pain scores were transformed to quality of life weights (utilities) suitable for calculating quality-adjusted life-years (QALYs).

**Results:** The results are shown for an 11-point pain scale anchored at 'No Pain' and 'Worst Ever Pain' and for a 4 point pain scales anchored at 'No Pain' and 'Severe Pain'. The total range in mean EQ5D utility scores over the whole scale was -0.775 for the scale anchored at 'worst pain ever' and -0.598 for the scale anchored at 'severe pain'. Although a large number of reported studies were identified, there were a relatively small number of controlled trials available for the analysis. This resulted in the confidence intervals for the estimated mean utilities and adverse event rates being very wide. There are only small differences in the predicted utility scores between oxycodone (Oxycodone CR) vs. transdermal fentanyl (Fentanyl TTS) in cancer pain. Given the results of the evidence synthesis showing small and uncertain differences between therapies in terms of QALYs, it is not surprising that cost-utility ratio is driven largely by acquisition cost. In Italy Oxycodone CR presents a minor impact in resources consumption determined by lower acquisition cost.

## INTRODUZIONE

Il dolore costituisce da sempre una priorità sanitaria sia per la sua diffusione sia per le sue implicazioni, (1) tanto che, la stessa Organizzazione Mondiale della Sanità continua a sollecitare un alto livello di attenzione nei confronti di questo problema e della sua gestione. Secondo l'OMS il dolore può essere definito "come una sensazione spiacevole e un'esperienza emotiva dotata di un tono affettivo negativo, associata ad un danno tissutale potenziale o reale e comunque, descritta in rapporto a tale danno". La gestione del dolore, come riportato nella letteratura più recente, rappresenta pertanto un problema sanitario rilevante. "Dal punto di vista strettamente sintomatico, il cardine della strategia terapeutica è rappresentato dalla Scala Analgesica a Tre Gradini, che prevede l'utilizzo di tre categorie di farmaci: non oppioidi, oppioidi per il dolore lieve-moderato (una volta detti oppioidi deboli) ed oppioidi per il dolore moderato-severo (in passato chiamati oppioidi forti) con l'integrazione o meno di farmaci adiuvanti in ciascuno dei tre

**FIGURA 1**

*La scala analgesica a tre gradini dell'organizzazione mondiale della sanità*

gradini e di terapie non farmacologiche: fisioterapiche, psicologiche e antalgiche invasive (infiltrazioni, neurolesioni, neurostimolazioni-modulazioni) (Fig. 1) (2). Secondo il Ministero della Salute, l'interpretazione della scala analgesica non deve andare nella direzione di un approccio terapeutico "rigido" rispetto le tre strategie proposte (prevedendo un intervento sequenziale e progressivo), bensì dovrebbe essere l'intensità del dolore a dettare il livello di farmaco con il quale iniziare il trattamento del dolore cronico. Dati di letteratura confermano che l'utilizzo corretto della scala di analgesia proposta dall'OMS garantisca un soddisfacente controllo del dolore in una percentuale di casi molto elevata (oltre il 70% nelle casistiche più vecchie, addirittura oltre il 95% in quelle più recenti).

Negli ultimi trent'anni il numero di nuovi casi di tumore in Italia è andato aumentando, passando da 149 mila nuovi casi nel 1970 a 234 mila nel 2000, di cui 136 mila uomini e 98 mila donne. Dallo studio dei dati emerge che questo forte incremento è dovuto principalmente all'invecchiamento della popolazione piuttosto che all'aumento del rischio di ammalarsi negli anni più recenti. In Italia, dopo le malattie cardiovascolari, i tumori sono al secondo posto fra le grandi cause di morte. Nel 1970 furono 91 mila i decessi per tumore: 52 mila uomini e 39 mila donne. Nel corso degli anni il loro numero è visibilmente aumentato, e vent'anni dopo, nel 2000, si stima siano morte per tumore 138 mila persone, di cui 83 mila uomini e 55 mila donne (3-5).

La prevalenza del dolore associato al cancro è stata stimata essere di circa il 30-50% per i pazienti nelle fasi iniziali di recidiva di malattia, quindi sottoposti a trattamenti standard per la malattia metastatica, e superiore al 70% nei pazienti con malattia avanzata, che necessitano di cure palliative. I dati riportati in questo lavoro derivano dalla metanalisi di 28 studi sull'incidenza e la prevalenza del dolore nei pazienti affetti da cancro, condotti in USA, Europa, Giappone, Sud Africa e Taiwan. Da notare che negli USA e in Giappone sono stati studiati grandi numeri di pazienti (più di 18 mila e 35 mila, rispettivamente); all'interno degli studi europei, solo la Germania, la Svizzera (in uno studio multicentrico europeo) e la Gran Bretagna hanno raccolto i dati su 1000 pazienti. In tutti gli altri paesi, le casistiche riguardano meno di 1000 pazienti (6). In Italia, prima del 2004, erano pubblicati i dati di prevalenza del dolore nella malattia neoplastica per un totale di soli 277 pazienti. Nel 2004 è uscito un lavoro che analizza la

prevalenza della sintomatologia dolorosa in più di 1000 pazienti affetti da carcinoma del polmone non a piccole cellule (non small cell lung cancer - NSCLC) avanzato (7).

Ad esempio in un recente studio giapponese viene analizzata un'ampia casistica che prende in considerazione 35.683 pazienti ospedalizzati in varie strutture del Paese tra il 1966 e la fine del 2001, con diagnosi di malattia neoplastica di vario tipo e a vari stadi di estensione; dal lavoro emerge che il 32.6% del campione totale (11.631 pazienti) sono in trattamento antidolorifico, mentre tra i pazienti cosiddetti "terminali", il 68-72% fa uso di antidolorifici (8). Gli Autori evidenziano anche come il problema "dolore" sia stato preso sempre più in considerazione con il passare degli anni, in qualunque stadio di malattia, soprattutto però nei pazienti in fase terminale; infatti l'utilizzo di antidolorifici è passato dal 38% nel 1986 al 49% nel 1988.

Accanto alle indispensabili considerazioni cliniche e mediche la crescente attenzione per le conseguenze economiche, imposte dalla scarsità di risorse a disposizione, spinge sempre più verso l'introduzione di criteri farmacoeconomici nella scelta della terapia (9). In questa direzione viene in aiuto la valutazione economica applicata ai farmaci e alle tecnologie sanitarie, in particolare la farmacoeconomia ha come finalità: la definizione ed analisi dei costi associati a determinati percorsi terapeutici; la valutazione degli *outcomes* propri di ciascuna alternativa considerata, espressi ad esempio in termini di qualità di vita; il confronto tra i costi (risorse impiegate) e gli effetti delle terapie; il giudizio di opportunità e di convenienza sulle alternative terapeutiche; lo sviluppo e la standardizzazione di strumenti metodologici che possano permettere il confronto fra alternative terapeutiche e fra differenti programmi sanitari.

La qualità della vita di un individuo è data dal grado di integrità fisica dei profili in cui può essere articolato il suo stato di salute: funzionalità fisica, funzionalità emotiva, funzionalità sensoriale, funzionalità cognitiva, livello di autosufficienza, dolore avvertito. L'obiettivo di questa tecnica è rendere misurabile il danno subito a seguito dello stato di morbilità introdotto dalla malattia, rilevando il valore che gli individui attribuiscono alla perdita subita. Tale valore è diverso a seconda della utilità che l'aspetto intaccato dalla malattia rivestiva il soggetto nella sua esistenza (10-12). La misura dello stato di salute costituisce un momento critico nella valutazione farmacoeconomica. Essa mira al calcolo dei QALYs (acronimo di *Quality Adjusted Life Years*) e viene pertanto compiuta in base all'utilità ad esso collegata. L'utilità è un concetto che appartiene all'economia e misura la soddisfazione causata da (o la preferenza avvertita) una determinata scelta. Essa è stata adottata nel campo dell'assistenza sanitaria come particolare tipo di misura della soddisfazione procurata dalla qualità della vita conseguente ad un determinato stato di salute (13). L'utilità misura infatti la soddisfazione procurata (o la preferenza avvertita per) da una determinata scelta. Questo significa che un'identica situazione o variazione di qualità della vita può essere giudicata in modi diversi a seconda dei gusti e delle preferenze del paziente.

Obiettivo del presente lavoro è quello di confrontare dal punto di vista della Qualità di vita e delle conseguenze economiche due strategie terapeutiche nella gestione del dolore da cancro: Ossicodone a rilascio controllato (CR) e Fentanyl TTS cerotto transdermico. La misura primaria di esito espresso in termini di scala del dolore e di implicazioni in termini di qualità di vita risulta essere infatti considerato il principale beneficio associato alla terapia con oppioidi nel trattamento del dolore.

## MATERIALI E METODI

### Identificazione degli studi clinici

Per valutare la Qualità di vita nel trattamento del dolore di pazienti oncologici è stata condotta un'ampia rassegna della letteratura clinica internazionale. I lavori clinici sono stati individuati tramite una ricerca bibliografica su MEDLINE, EMBASE, ADPR considerando il nome delle due molecole: Ossicodone CR e Fentanyl TTS nel trattamento del dolore da cancro. Sono stati confrontati due terapie una di recente introduzione (Ossicodone CR) vs. Fentanyl TTS (attualmente leader di mercato in Italia con una quota dell'80,2% dei consumi - Fonte IMS, 2005) per il trattamento di pazienti con tale tipologia di dolore. I criteri di inclusione degli studi considerati nella presente analisi sono stati:

- studi clinici randomizzati e controllati;
- gli studi dovevano confrontare tra loro i trattamenti con Ossicodone CR e Fentanyl TTS oppure il confronto tra queste terapie doveva essere vs. il placebo.

Nelle tabelle di sintesi della letteratura verranno considerati i seguenti dati: tipologia di trattamento, la tipologia di pazienti arruolati, le terapia di confronto, la misura del dolore e ogni altro esito clinico rilevante e gli eventi avversi conseguiti al trattamento del dolore.

### Analisi dei dati sul dolore e valutazione dei QALYs

Il punteggio sull'esito del trattamento del dolore è stato trasformato in Qualità di vita pesata per le preferenze del paziente (ossia Utilità) calcolando il QALYs (*Quality Adjusted Life-Years*). L'utilità, ossia le preferenze del paziente per determinati stati di salute, è un'entità scalare (ossia un punteggio numerico) che riassume attraverso tecniche di *scaling* specifiche (*rating scale, standard gamble, time trade off*) una situazione complessa, intrinsecamente descrittiva come è lo stato di salute avvertito dal paziente. In questo lavoro questa trasformazione si

TABELLA 1 - Il punteggio espresso in Utilità tramite il questionario EQ-5D all'interno di un intervallo che parte da "nessun dolore" fino "massimo dolore immaginabile"

		EQ-5D Punteggio in utilità		
Dolore medio	N° osservazioni	Media	SD	Interquartile Range
0 (Nessun dolore)	35	0,843	0,201	0,744 – 1
1	96	0,728	0,197	0,620 – 0,796
2	169	0,709	0,164	0,656 – 0,796
3	268	0,606	0,203	0,551 – 0,725
4	252	0,553	0,262	0,516 – 0,691
5	374	0,521	0,264	0,516 – 0,691
6	335	0,46	0,299	0,159 – 0,691
7	305	0,305	0,321	-0,016 – 0,620
8	235	0,244	0,31	-0,016 – 0,587
99	81	0,11	0,247	-0,016 – 0,159
10 (Massimo dolore immaginabile)	40	0,068	0,254	-0,074 – 0,124

Fonte: Lee T. et al., 2003 (20)

TABELLA 2 - Il punteggio espresso in Utilità tramite il questionario EQ5D all'interno di un intervallo che parte da "nessun dolore" fino a "dolore forte"

Categoria di dolore	EQ5D Punteggio in utilità	
	Media	SD
Nessun dolore	0,843	0,201
Lieve	0,626	0,226
Moderato	0,492	0,282
Forte	0,245	0,314

Fonte: Lee T. et al., 2003

basa sui risultati del lavoro di Lee T. et al. (2003) che individua una relazione tra il punteggio di dolore misurato tra due differenti scale e l'utilità calcolata tramite il sistema EuroQol (EQ-5D).

Il questionario EQ-5D (14-18) fa riferimento allo stato di salute del soggetto al momento della compilazione, e verte su cinque fattori determinanti (mobilità, cura personale, attività abituali, dolore/disturbi, ansia e depressione); questo strumento viene spesso utilizzato a complemento di altri questionari, e fornisce un utilissimo indice sintetico di tutte le dimensioni della qualità della vita facilmente interpretabile. Questo indice multi-attributo risponde in pieno all'estensione della teoria dell'utilità elaborata da Keeney e Raiffas (19) per includere gli outcome multi-attributo, e può essere interpretato come preferenza per determinati stati di salute, in una scala da 0 (morte) a 1 (perfetta salute) in cui si indica una misura dell'utilità individuale associata.

I risultati di questa analisi per il trattamento del dolore vengono mostrati in una scala composta da 11 punteggi che variano all'interno di un intervallo che parte da "nessun dolore" fino a "massimo dolore immaginabile" (Tab. 1) e in un'altra scala composta da 4 punteggi che variano tra "nessun dolore" e "dolore forte" (Tab. 2). L'intervallo complessivo medio espresso in termini di punteggio EQ-5D varia tra 0,775 per la scala legata al "massimo dolore" e del 0,598 per la scala relativa al punteggio "dolore forte". In ciascun singolo studio il punteggio medio del dolore è stato valutato utilizzando o una scala il cui massimo era "massimo dolore immaginabile" oppure "dolore forte", di conseguenza per il calcolo dei punteggi medi e i loro errori standard sono stati utilizzati i seguenti algoritmi:

$$\begin{aligned}
 \text{utilità}_{\text{media}} &= \text{dolore}_{\text{medio}} \cdot (\text{utilità}_{\text{totale}} / (\text{scala}_{\text{max}} - \text{scala}_{\text{min}})) \\
 \text{utilità}_{\text{se}} &= (\text{dolore}_{\text{se}})^2 \cdot (\text{utilità}_{\text{totale}} / (\text{scala}_{\text{max}} - \text{scale}_{\text{min}}))^2)^{1/2}
 \end{aligned}$$

Dove:

$\text{utilità}_{\text{media}}$ $\text{utilità}_{\text{se}}$ =	utilità media stimata e suo errore standard
$\text{dolore}_{\text{medio}}$ $\text{dolore}_{\text{se}}$ =	punteggio del dolore riportato e suo errore standard
$\text{utilità}_{\text{totale}}$ =	range in utilità della scala di misurazione del dolore. Il valore utilizzato era diverso a seconda che la scala aveva come massimo il "massimo dolore immaginabile" oppure il "dolore forte"
$\text{scala}_{\text{max}}$ =	Valore numerico massimo della scala di valutazione del dolore utilizzata
$\text{scala}_{\text{min}}$ =	valore numerico minimo della scala di valutazione del dolore utilizzata

Quando per un certo studio clinico gli errori standard dei punteggi del dolore non erano riportati, questi sono stati calcolati utilizzando gli intervalli di confidenza o i valori di  $p$ . Quando non era possibile calcolare l'errore standard lo studio clinico e i dati sul dolore sono stati esclusi dall'analisi.

### Analisi dei dati sugli eventi avversi

Per permettere un confronto diretto tra tutte le terapie è stata effettuata una meta-analisi dei tassi di eventi avversi derivanti da studi randomizzati. Anche in questo caso è stato impiegato un modello Bayesiano (21, 22) in cui l'effetto dello studio era fisso e l'effetto del trattamento casuale. Ciò ipotizza che i singoli trattamenti abbiano, rispetto al placebo, un effetto fisso sul logaritmo dell'Odds ratio.

All'intercetta ( $\alpha$ ) è stato permesso di variare in maniera casuale tra i diversi studi:

$$r_i \sim \text{bin}(p_i, n_i)$$

$$p_i = \text{logit}^{-1}(\alpha_j + \beta_A TA_i + \dots + \beta_X TX_i)$$

$$\beta_{A_i} \sim N(\beta_{A_{\text{mean}}}, \sigma^2_{\beta})$$

Dove:

$r_i =$	numero di risposte osservate per l'osservazione $i^a$
$p_i =$	probabilità stimata della risposta per l'osservazione $i^a$
$n_i =$	numero totale di soggetti per l'osservazione $i^a$
$\beta_X =$	coefficiente per il trattamento X
$TX_i \in [0,1] =$	variabili indicatore per il trattamento X per l'osservazione $i^a$
$\alpha_j =$	intercetta per il $j^o$ studio
$\beta_{X_i} =$	coefficiente casuale per il trattamento X per l'osservazione $i^a$
$\beta_{X_{\text{mean}}} =$	coefficiente medio per il trattamento X
$\sigma^2_{\beta} =$	varianza dell'effetto casuale del trattamento (è comune per tutti i trattamenti)
NB: $\beta_{X_i} = 0$ solo per il placebo	

Per entrambe le analisi è stato utilizzato un periodo di "burn-in" di 30.000 campionamenti per permettere ai parametri di stima di convergere ed inoltre i campioni incorporati nel modello sono stati 10.000. I grafici dei valori simulati sono stati monitorati per calibrare la convergenza.

Il confronto tra i trattamenti si basa su due assunzioni: la prima suppone che gli effetti del trattamento siano costanti per i vari *endpoints* riportati su scala logit o lineare; la seconda assunzione è che l'effetto del trattamento possa essere scambiabile tra i diversi studi. Il processo di randomizzazione dovrebbe assicurare scambiabilità tra i pazienti di uno studio randomizzato e se i trattamenti sono stati randomizzati tra gli studi questo dovrebbe assicurare scambiabilità delle stime degli effetti dei diversi trattamenti. Ma poiché i trattamenti non sono stati randomizzati tra gli studi non può essere esclusa la possibilità di differenze sistematiche tra gli studi che confrontano differenti trattamenti.

## RISULTATI

Sono stati identificati complessivamente 20 lavori clinici; 9 studi nel dolore da cancro rientravano tra i sopra riportati criteri di inclusione. 11 studi sono stati esclusi da questa analisi (Tab. 3).

TABELLA 3 - *Motivazioni per l'esclusione dello studio dalla sintesi delle evidenze*

<i>Autore</i>	<i>Disegno dello studio</i>
Backonja 200 (23)	Follow-up in aperto
Czarnecki 2004 (24)	Case Series
Dellemijin 1998 (25)	Follow-up in aperto
Farrar 2004 (26)	Follow-up in aperto
Hardy 1998 (27)	Lettera
Milligan 2001 (28)	Follow-up in aperto
Rederac (29)	Follow-up in aperto
Simpson 1997 (30)	Non-comparativo
Slover 1992 (31)	Non-comparativo
Stein 2003 (32)	Breve report di uno studio
Woodroffe 1997 (33)	Case Series

TABELLA 4 - *Caratteristiche degli studi inclusi nella sintesi delle evidenze*

<i>Autore</i>	<i>Punteggio dolore</i>	<i>Eventi avversi considerati</i>
Ahmdezai 1997 (34)	SI	SI
Bruera 1998 (35)	SI	Eventi avversi non inclusi
Heiskanen 1997 (36)	SI	SI, non riportata la sonnolenza
Kaplan 1998 (37)	SI	SI
Mucci-LoRusso 1998 (38)	SI	SI
Salzman Cancer 1999 (39)	SI	SI
Seventer 2003 (40)	No	SI
Stambaugh 2001 (41)	SI	SI
Wong 1997 (42)	SI	Nausea/Vomito

Le principali ragioni della loro esclusione è stata la sostanziale assenza della randomizzazione.

Sono stati misurati un ampio numero di effetti avversi che vengono sintetizzati nella *Tabella 4*. I risultati dalla sintesi delle evidenze sui dati del dolore vengono mostrati in *Tabella 5*. La tabella mostra il valore medio stimato nell'utilità con riferimento al placebo. Entrambi i trattamenti presentano un punteggio medio migliore rispetto al placebo. Se consideriamo l'incremento medio in utilità le terapie dovrebbero essere classificate secondo il seguente ordine: Placebo, Fentanyl TTS e Ossicodone CR. Occorre inoltre considerare che maggiore è risultato l'intervallo di confidenza di Fentanyl TTS rispetto a Ossicodone CR.

In *Tabella successiva (Tab. 6)* vengono invece sintetizzate le evidenze della letteratura per quanto riguarda gli eventi avversi. L'analisi condotta suggerisce che l'incidenza del vomito nausea e sonnolenza sia maggiormente presente per Fentanyl TTS rispetto a Ossicodone CR mentre solo la percentuale di costipazio-

TABELLA 5 - Sintesi dei dati individuati dagli studi													
Caratteristiche degli studi					Punteggio dolore					Eventi avversi			
Study	Trattamento	Dosaggio	n° pazienti	Tip. scala	Punteggio Medio	SD	Errore Standard	Scala Max	Scala Min	Nausea	Vomito	Sonnolenza	Costipazione
Ahmdezai 1997	fentanyl TTS	25-300µg/hour	127	CAT	45.5	.	2,63	0	100	32	18	17	6
Bruera 1998	Oxycodone CR	93 mg/day	23	CAT	1.2	0,80	.	0	4	NA	NA	NA	NA
Heiskanen 1997	Oxycodone CR	123 mg/day	27	NUM	0.81	.	0,16	0	3	14	5	NA	18
Kaplan 1998	Oxycodone CR	114 mg/day	78	CAT	0	.	0,10	0	3	14	8	14	9
Mucci-LoRusso 1998	Oxycodone CR	101 mg/day	39	CAT	-0.6	.	0,10	0	3	6	6	7	10
Salzman Cancer 1999	Oxycodone CR	104 mg/day	24	CAT	-0.7	.	0,20	0	3	7	5	9	4
Seventer 2003	fentanyl TTS	67µg/hour	67	.	.	.	.	.	.	25	19	24	12
Stambaugh 2001	Oxycodone CR	.	30	CAT	2.7	1,90	.	0	10	3	0	3	1
Wong 1997	fentanyl TTS	61,3 µg/h	20	CAT	0.9	.	0,12	0	4	2	NA	2	5

TABELLA 6 - Risultati delle evidenze degli studi clinici: analisi dei dati sul dolore espressi in termini di QALYs guadagnati in confronto al trattamento con placebo			
Trattamento	Media	2,5% CI	97,5% CI
Placebo	0	0	0
Fentanyl TTS	0,083	0,010	0,157
Ossicodone CR	0,101	0,068	0,136

ne è leggermente maggiore in Ossicodone CR. Da notare ancora una volta che l'intervallo di confidenza nei diversi trattamenti appare ancora ampio.

L'analisi della Qualità di Vita hanno mostra incrementi in termini di QALYs rispetto al placebo pari a 0,083 per Fentanyl TTS vs. un migliore incremento di 0,101 punti di Ossicodone CR, con tuttavia ampi intervalli di confidenza.

## DISCUSSIONE

Il presente lavoro ha sviluppato un approccio di *outcomes research* per analizzare gli aspetti della gestione del dolore da cancro, tramite un'ampia analisi della letteratura clinica. Sebbene l'analisi della letteratura riporti un numero circa 20 trial clinici relativamente alle due molecole scelte per il confronto (Fentanyl TTS leader di mercato in Italia vs. Ossicodone CR una nuova molecola recentemente introdotta sul ns. mercato) appaiono tuttavia limitati gli studi clinici controllati e randomizzati disponibili per questa analisi (solo 9 lavori) e non esistono lavori di confronto diretto tra le due molecole oggetto della presente indagine.

In questo lavoro vengono evidenziati e sintetizzati gli elementi utili al confronto per valutare la qualità di vita e gli eventi avversi ad essi collegati di due strategie terapeutiche quali Ossicodone CR e Fentanyl TTS cerotto trasder-

**TABELLA 7 - Risultati: analisi degli eventi avversi (probabilità assolute per ciascun evento)**

Trattamento	Probabilità											
	Vomito			Costipazione			Nausea			Sonnolenza		
	Media	2,5% CI	97,5% CI	Media	2,5% CI	97,5% CI	Media	2,5% CI	97,5% CI	Media	2,5% CI	97,5% CI
Placebo	5%	2%	9%	13%	8%	19%	14%	8%	20%	10%	6%	15%
Fentanyl TTS	31%	5%	70%	23%	7%	47%	56%	26%	83%	47%	5%	95%
Ossicodone CR	21%	6%	46%	41%	23%	62%	43%	24%	64%	41%	15%	76%

mico. Il concetto di qualità di vita inteso come “percezione soggettiva che un individuo ha della propria posizione nella vita, nell’ambito di una cultura e di un insieme di valori nei quali egli vive, anche in rapporto ai propri obiettivi, attese e preoccupazioni” (43) diventa pertanto uno dei principali indici di efficacia di una terapia (44, 45), così inteso, e già proposto più di mezzo secolo fa dalla WHO. Il questionario EQ-5D, adottato in questo lavoro per catturare le preferenze del paziente per il trattamento del dolore, fa riferimento allo stato di salute del soggetto al momento della compilazione, e verte su cinque fattori determinanti (mobilità, cura personale, attività abituali, dolore/disturbi, ansia e depressione). Questo indice multi-attributo può essere interpretato come preferenza per determinati stati di salute, in una scala da 0 (morte) a 1 (perfetta salute) in cui si indica una misura dell’utilità individuale associata. I risultati emersi dall’analisi del Qualità di Vita hanno individuati incrementi in termini di QALYs rispetto al placebo pari a 0,083 per Fentanyl TTS vs. un migliore incremento di 0,101 punti di Ossicodone CR, con tuttavia ampi intervalli di confidenza.

Il risultato espresso in termini di utilità attesa tra i due trattamenti appare sostanzialmente sovrapponibile e favorevole alla strategia Ossicodone CR. È interessante osservare come la percentuale elevata di costipazione con Ossico-

**TABELLA 8 - Valutazione dei costi delle terapie considerate**

	Dose	Quantità	Prezzo al pubblico (€)	Costo Die (€)	Incremento % prezzo di Fentanyl rispetto a Ossicodone
Ossicodone CR (OxyContin)	mg				
	10	28	17,33	1,24	-
	20	28	34,18	2,44	-
	40	28	61,00	4,35	-
	80	28	108,93	7,80	-
Fentanyl (Durogesic)	mcg/ora				
	25	3	23,68	2,63	112%
	50	3	44,34	4,92	102%
	75	3	61,86	6,77	56%
	100	3	76,27	8,47	9%

Fonte: Prontuario Nazionale Farmaceutico 2005

done CR ipotizzata dal lavoro di Neighbors (46) (il 67% che si basava solo sull'opinione di esperti) non emerge nella ns. analisi che considera invece i soli dati provenienti da studi clinici controllati e randomizzati. Un elevato livello di costipazione potrebbe essere associata ad una perdita di QALYs; nel ns. lavoro presentato tuttavia non si sono considerate le utilità decrescenti in rapporto agli eventi avversi. Infatti non esiste al momento un livello di conoscenza sufficiente a supportare tale ipotesi di lavoro e in ogni caso le utilità dovrebbero essere rapportate a tutti gli eventi avversi e non alla sola costipazione come effettuato invece nel lavoro di Neighbors.

Alla luce delle evidenze scientifiche sopra riportate, che indicano una sostanziale sovrapposizione in termini di utilità attesa tra i diversi trattamenti, l'analisi proposta indica che un probabile *driver* di scelta dal punto di vista farmaco-economico tra le diverse terapie per il trattamento del dolore oncologico dovrebbe sostanzialmente risultare il costo di acquisizione del farmaco. A tal proposito nella tabella seguente vengono riportati i costi di acquisizione delle due molecole oggetto di analisi attualmente in vigore nel ns. Sistema Sanitario Nazionale. È possibile osservare dalla tabella 8 una differenza nel prezzo di acquisizione giornaliero mediamente maggiore per Fentanyl TTS di circa il 69% che fa di attualmente di Ossicodone CR una terapia a minor impatto di consumo di risorse economiche sul ns. SSN, anche alla luce delle evidenze riportate nei documenti della Organizzazione Mondiale della Sanità che insistono verso un'utilizzo preferenziale della via orale e ogni 12 ore.

Dalla analisi proposta risulta, in termini farmaco-economici, una migliore qualità di vita ad un costo minore nei pazienti in trattamento con Ossicodone CR rispetto ai pazienti trattati con Fentanyl TTS nel dolore da cancro. Va sottolineato che eccetto i costi di acquisto della terapia che sono facilmente riconducibili ai prontuari nazionali e quindi direttamente comparabili, gli altri costi per la gestione del dolore acuto moderato non oncologico possono risentire ampiamente di una variabilità dovuta al contesto in cui le strategie oppiacee vengono applicate.

Il presente studio è stato sviluppato al fine di avere informazioni sulla qualità della vita e sui costi di trattamento dei pazienti affetti da dolore da cancro. In particolare si è cercato di approfondire il campo ancora poco esplorato della relazione fra dolore e qualità della vita (47). In questa prospettiva sarà sempre più necessario promuovere ulteriori studi su questo argomento, con una particolare attenzione al trattamento domiciliare dei pazienti, soprattutto alla luce del fatto che tecniche tradizionali di valutazione e trattamento potrebbero subire modificazioni sostanziali, in modo da raggiungere favorevolmente, a casa dei pazienti, gli obiettivi di sicurezza, efficacia e qualità della vita del paziente.

In conclusione, appare opportuno sottolineare la necessità di uno sforzo comune, da parte di tutti gli operatori del settore, sia verso la costruzione e l'adozione di criteri guida, sia verso un aumento degli investimenti in questo tipo di ricerche. Ciò consentirebbe da una parte di avere strumenti e metodi per la valutazione dei trattamenti sanitari e dall'altra, di valutare l'appropriatezza delle prescrizioni ai medici e ai responsabili delle politiche sanitarie. Investire in ricerca valutativa, supportando il medico nelle proprie scelte, risulta quindi essere di primaria importanza per ottimizzare l'utilizzo delle risorse impiegate in sanità e per evidenziare la convenienza o meno in termini di costo/efficacia delle diverse alternative terapeutiche a disposizione. La non corretta consapevolezza delle conseguenze di chi decide le politiche sanitarie può essere, infatti, nel lungo periodo, ancora più costosa, sia in termini economici, sia, in ultima istanza, in termini di salute.

## BIBLIOGRAFIA

1. Crook J, Rideout E, Browne G. The Prevalence of Pain Complainants in General Population. *Pain* 1984; 18: 299-314.
2. Atti del convegno P.A.I.N., Berlino 2002 "Accordo di Berlino - Miglioramento qualitativo della gestione del dolore".
3. Verdecchia A et al., A comparative analysis of cancer prevalence in cancer registry areas of France, Italy and Spain. *Ann Oncol* 2002; 13 (7): 1128-39.
4. Bray F et al. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. *Eur J Cancer* 2001; 38 (1): 99-166.
5. Parkin DM et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55 (2): 74-108.
6. Goudas LC et al. The epidemiology of cancer pain. *Cancer Invest* 2005; 23: 182-90.
7. Di Maio M et al. Prevalence and management of pain in Italian patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 2004; 90: 2288-96.
8. Hiraga K et al. The incidence of cancer pain and improvement of pain management in Japan. *Postgrad Med J* 1991; 67 (2): 14-25.
9. Drummond MF et al. Metodi per la valutazione economica dei programmi sanitari. Il pensiero scientifico editore 2000.
10. Drummond MF et al. Metodi per la valutazione economica dei programmi sanitari. Il pensiero scientifico editore 2000.
11. Tarricone et al. Valutazioni economiche e management in sanità. Applicazione ai programmi e tecnologie sanitarie. McGraw-Hill 2004; 158-159.
12. Jefferson T, Demicheli V, Mugford M. Elementary economic evaluation in Health Care. Londra, BMJ Publishing Group 1996.
13. Van Roijen L, Essink-Bot ML, Koopmanschap MA, Bonsel G, Rutten F. Labour and health status in economic evaluation of health care: the Health and Labour Questionnaire. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 1996; 12(3): 405-415.
14. EuroQOL Group. EuroQOL - a New Facility for the Measurement of Health-Related Quality of Life. *Health Policy* 1990; 16: 199-208.
14. Brooks R. With the EuroQol Group, EuroQol: the current state of play. *Health Policy* 37: 53-72, 1996.
15. Essink-Bot ML, Bonsel GJ, Maas PJ van der. Valuation of Health States by the General Public: Feasibility of a Standardized Measurement Procedure. *Soc Sci Med* 1990; 31: 1201-1206.
16. Kind P. Measuring Valuations of Health States - a Survey of Patients in General Practice. HERG Discussion Paper no. 76 York (UK), Centre for Health Economics 1990.
17. Dolan P et al. Modelling valuations for EuroQol health states, *Medical Care* 1997; 35, 1095-1108.
18. Keeney R, Raiffa H. Decision with multiple objectives: preferences and value tradeoff. New York: Wiley 1976.
19. Lee T, Raymundo A-L, Kim SS, Strauss ME, Sullivan SD. Estimating preferences using an 11-point numeric rating scale in patients with chronic pain. Unpublished 2003.
20. Sutton AJ, Abrams KR. Bayesian methods in meta-analysis and evidence synthesis. *Statistical Methods in Medical Research* 2001; 10: 277-303.
21. Ades AE. A chain of evidence with mixed comparisons: models for multi-parameter evidence synthesis and consistency of evidence. *Statistics in Medicine* 2003; 22: 2995-3016.
22. Backonja M, Portenoy R, Cleeland C et al. CR-oxycodone for long-term non-malignant pain treatment: Dosing, efficacy, and safety [Abstract]. Annual Meeting of the American Pain Society 2004, #837.
23. Czarnecki ML, Jandrisevits MD, Theiler SC, et al. Controlled-release oxycodone for the management of pediatric post-operative pain. *J Pain Symptom Manage*. 2004 Apr; 27(4): 379-86.
24. DelleMijn PLI, van Duijn H, Vanneste JAL. Prolonged Treatment with Transdermal Fentanyl in Neuropathic Pain. *J Pain Symptom Manage* 1998; 16(4): 220-29.
25. Farrar J, Portenoy R, Cleeland C et al. CR-oxycodone for long-term, non-malignant pain treatment: Relationship of pain to continuation of treatment [Abstract]. Annual Meeting of the American Pain Society 2004.
26. Hardy HR, Rees EAJ. A survey of Transdermal Fentanyl Use in a Major Cancer Center. *J Pain Symptom Manage* 1998; 15(4): 213-14.
27. Milligan K, Lanteri-Minet M, Borchert K et al. Evaluation of Long-term Efficacy and Safety of Transdermal Fentanyl in the Treatment of Chronic Noncancer Pain. *J Pain* 2001; 2(4): 197-204.
28. Reder RF, Buckley B. Open-label clinical use study of controlled-release (CR) oxycodone tablets (OxyContin) administered orally every 12 hours for the management of pain [abstract]. Am Pain Soc, 17th Ann Sci Meeting Program Book, San Diego, California: November 5-8, 1998; 129, #723.
29. Simpson RK, Edmondson EA, Constant CF, Collier C. Transdermal Fentanyl as Treatment for Chronic Low Back Pain. *J Pain Symptom Manage* 1997; 14(4): 218-24.
30. Slover R. Transdermal fentanyl: clinical trial at the University of Colorado health Science Center. *J Pain Symptom Manage* 1992; 7: S45-S47.
31. Stein J. Controlled-Release Oxycodone Helps Resolve Sleep Problem in Patients with Diabetic Neuropathy [Report] 2003; 19<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Academy of Pain Medicine <http://www.pslgroup.com/dg/22C876.htm>
32. Woodroffe MA, Hays H Fentanyl transdermal system. Pain management at home. *Can Fam Physician* 1997; 43: 268-72.
33. Ahmedzai S, Brooks D. Transdermal Fentanyl versus Sustained-Release Oral Morphine in Cancer Pain: Preference, Efficacy, and Quality of Life. *J Pain Symptom Manage* 1997; 13(5): 254-61.
34. Bruera E, Belzile M, Pituskin E et al. Randomized, double-blind, cross-over trial comparing safety and efficacy of oral controlled-release oxycodone with controlled-release morphine in patients with cancer pain. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3222-9.
35. Heiskanen T, Kalso E. Controlled-release oxycodone and morphine in cancer related pain. *Pain* 1997; 73: 37-45.

36. Kaplan R, Parris WC-V, Citron ML et al. Comparison of controlled-release and immediate-release oxycodone tablets in patients with cancer pain. *J Clin Oncol* 1998; 16(10): 3230-3237.
37. Mucci-LoRusso P, Berman BS, Silberstein PT et al. Controlled-release oxycodone compared with controlled-release morphine in the treatment of cancer pain: a randomized, double-blind, parallel group study. *Eur J Pain* 1998; 2: 239-49.
38. Salzman R, Roberts M, Wild J et al. Can a controlled-release oral dose of oxycodone be used as readily as an immediate-release form for the purpose of titrating to stable pain control? *J Pain Symptom Manage* 1999; 18: 271-279.
39. Van Seventer R, Smit JM, Schipper RM et al. Comparison of TTS-fentanyl with sustained-release oral morphine in the treatment of patients not using opioids for mild-to-moderate pain. *Curr Med Res Opin* 2003; 19: 457-69.
40. Stambaugh JE, Reder RF, Stambaugh MD, Stambaugh H, Davis M. Double-blind, randomized comparison of the analgesic and pharmacokinetic profiles of controlled- and immediate-release oral oxycodone in cancer pain patients. *J Clin Pharmacol* 2001; 41(5): 500-506.
41. Wong JO, Chiu G, Tsao C, Chang C. Comparison of Oral Controlled-release Morphine with Transdermal Fentanyl in Terminal Cancer Pain. *Acta Anaesthesiolo Sin* 1997; 35: 25-32.
42. World Health Organization: Constitution of the World Health Organization. In: *Basic Documents*. Geneva. WHO 1948.
43. Guyatt GH, Feeny DH, Patrick DL. Measuring health-related quality of life. *Annals of Internal Medicine* 1993; 118: 622-629.
44. Regaard A. The principles of pain management in advanced cancer. *Br J Community Nurs* 2000 Aug; 5(8): 382-6, 388.
45. Neighbors DM, Bell TJ, Wilson J, Dodd SL. Economic evaluation of the fentanyl transdermal system for the treatment of chronic moderate to severe pain. *J Pain and Symptom Management* 2001; 21(2): 129-43.
46. Skevington SM. Investigating the relationship between pain and discomfort and quality of life, using the HRQOL. *Pain* 1998 Jun; 76(3): 395-406.