

**Parole chiave:**

analisi costo efficacia,  
tapentadolo,  
dolore muscoloscheletrico

**Info Authors :**<sup>1</sup> Istituto Superiore di Sanità<sup>2</sup> John Cabot University<sup>3</sup> St. Camillus International University of Health and Medical Sciences<sup>4</sup> Ph. D. St. in Microbiologia, malattie Infettive e Sanità Pubblica, Sapienza - Università di Roma**Dichiarazione dei fondi :**Questa analisi è stata realizzata con il contributo di *Grunenthal Italia S.r.l.*

Il contributo di Matteo Ruggeri al presente lavoro è stato a titolo gratuito.

Le visioni espresse in questo documento sono quelle degli autori e non quelle delle rispettive istituzioni di appartenenza.

Ruggeri M. <sup>1,3</sup>, Signorini A. <sup>2,3</sup>, Caravaggio S. <sup>2</sup>, Rosiello F. <sup>4</sup>

## ANALISI COSTO-EFFICACIA DEL TAPENTADOLO VERSUS OSSICODONE/NALOXONE – NELLE FORMULAZIONI BRANDED E GENERICHE – SU PAZIENTI CON DOLORE MUSCOLOSCHIELETRICO

### RIASSUNTO

Il sintomo più comune della gran parte delle patologie muscoloscheletriche (MSCs) è il dolore e quello più comune è quello lombare, occupando il nono posto tra le cause di disabilità.

Le MSCs sono la principale causa di perdita di lavoro in Europa.

Tapentadolo è il primo oppiaceo dal duplice meccanismo d'azione usato nel trattamento del dolore cronico severo.

La sua efficacia è confermata sia sulla componente nocicettiva che neuropatica del dolore cronico maladattativo.

**OBIETTIVI**

Analizzare il rapporto costo-efficacia del tapentadolo in formulazione branded in confronto con l'ossicodone-naloxone.

**METODI**

L'analisi costo-efficacia è stata condotta utilizzando la prospettiva del terzo pagante. La transizione da uno stato all'altro è stata simulata tramite modello di Markov comparando due bracci composta da una corte ipotetica di 1.000 individui.

I dati di efficacia e di sicurezza sono stati estrapolati dai relativi studi clinici.

L'arco temporale è di 1 anno.

Per una corretta interpretazione dei risultati i risultati del modello sono stati espressi come Beneficio Netto Monetario (BNM).

È stata eseguita una analisi di sensibilità probabilistica.

Infine, gli scenari sono stati ordinati su una curva di accettabilità costo-efficacia. È stata eseguita una analisi di impatto sul budget.

**RISULTATI**

In tutti gli scenari il tapentadolo risulta essere dominante.

In media, il confronto porta ad un risparmio di € 254,99 per paziente e un BNM di € 1.714,4 per paziente. Il primo anno l'introduzione di tapentadolo produce circa € 45 milioni di risparmio, 198 all'anno 2 e 176 l'anno 3.

**DISCUSSIONE**

I risultati promuovono l'uso di tapentadolo, confermando i risultati ottenuti da precedenti studi. I risultati emersi dal modello di Markov hanno mostrato che tapentadolo migliora la qualità di vita dei pazienti ed è meno costoso di ossicodone.

**CONCLUSIONI**

In base ai risultati dell'analisi di costo efficacia, tapentadolo ha un miglior profilo in termini di qualità di vita a costi minori, risultando dominante rispetto all'alternativa terapeutica in formulazione sia brand che generica, in tutti gli scenari ipotizzati nel modello.

L'analisi di budget impact mostra che, nonostante tapentadolo sia più costoso, quando vengono presi in considerazione anche i costi di gestione degli eventi avversi e i costi di interruzione del trattamento, lo scenario che prevede l'utilizzo di tapentadolo risulta essere il più conveniente nella prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale.

## INTRODUZIONE

Il sintomo più comune della gran parte delle patologie muscoloscheletriche è il dolore.

La sua intensità varia da lieve a severo, può essere acuto e di breve durata, cronico e di lunga durata e può manifestarsi in forma localizzata o diffusa. <sup>(1)</sup>

L'Associazione Internazionale per lo Studio del Dolore (IASP) definisce il dolore come "un'esperienza sensoriale ed emozionale spiacevole associata o che sembri associata a danno tissutale, in atto o potenziale". <sup>(2)</sup>

Il dolore muscoloscheletrico può essere causato da patologie a carico di ossa, articolazioni, muscoli, tendini, legamenti, o borsa articolare o una loro combinazione. I traumi sono la più comune causa del dolore. <sup>(1)</sup>

I dati disponibili indicano che il dolore muscoloscheletrico colpisce dal 13.5% al 47% della popolazione generale, con prevalenza di dolore cronico diffuso dal 11.4% al 24%. <sup>(6)</sup>

Inoltre, la prevalenza di dolori muscoloscheletrici subisce un incremento fino all'età di circa 65 anni <sup>(15)</sup> <sup>(16)</sup> <sup>(17)</sup>.

Il dolore lombare è quello più comune tra i tipi di dolore muscoloscheletrico e, in base ai dati dell'ultimo report del "Global Burden of Disease", riferito all'anno 2019, occupa il nono posto tra le cause di disabilità, risultato della complessa interazione di fattori psicologici, biofisici, sociali, nonché delle comorbidità del paziente (*Hartvigsen et al, Lancet 2018; 391: 2356-67*), nella valutazione complessiva di tutte le fasce di età considerate, in termini di DALYs (AAVV - *Lancet 2020; 396: 1204-22*) <sup>(3)</sup> <sup>(4)</sup>.

Con questo acronimo si fa riferimento ai "Disability-Adjusted Life years", una misura di salute della popolazione che rappresenta la somma degli anni di vita persi (YLLs) e di quelli vissuti con disabilità (YLDs), che viene calcolata ed aggiornata periodicamente.

Nello studio pubblicato da Picavet e Shouten nel 2003, in tre casi su dieci i disturbi legati al dolore erano accompagnati a limitazioni nella vita quotidiana. <sup>(11)</sup>

La durata del dolore è fondamentale per definirne la cronicità. Solitamente la persistenza del dolore per almeno tre mesi è considerata come linea di demarcazione <sup>(6)</sup>.

Inoltre, il dolore cronico dovrebbe essere considerato come un continuum con una prognosi caratterizzante incerta, in quanto dipendente dai numerosi fattori che rappresentano l'espressione della sua natura multidimensionale nell'ambito del consolidato modello interpretativo bio-psico-sociale <sup>(18)</sup>.

L'incidenza del dolore muscoloscheletrico cronico risulta essere del 8.3% all'anno. <sup>(14)</sup>

Questo valore è estremamente elevato, ma fortunatamente anche il tasso di guarigione risulta essere alto con una media del 5.4%. <sup>(6)</sup>

Il dolore muscoloscheletrico risulta essere comune in tutti i sottogruppi della popolazione ed avere profonde conseguenze per la salute, il lavoro e l'utilizzo dell'assistenza sanitaria <sup>(11)</sup>.

Il report derivante da un sondaggio dell'Eurobarometro sulla salute nell'UE ha riportato importanti informazioni riguardanti la diffusione e il peso del dolore muscoloscheletrico in Europa.

I livelli più alti di disabilità attribuibile al dolore muscoloscheletrico sono stati in Austria (35%) e Finlandia (33%). I livelli più bassi sono riportati in Grecia (13%), Irlanda e Lussemburgo (entrambi del 16%). In Italia, il livello segnalato di limitazione di attività dovute al dolore muscoloscheletrico è del 25% <sup>(12)</sup>.

Essendo una delle cause primarie di richiesta di permesso di malattia e disabilità sul lavoro, il dolore dovuto a patologie muscoloscheletriche ha un impatto significativo sulla società.

Le patologie muscoloscheletriche (MSCs) sono la principale causa di perdita di lavoro in Europa e il loro effetto sulla partecipazione a lavoro comporta costi di produzione sostanziali <sup>(13)</sup>.

Gran parte della comunità scientifica ha sostenuto l'uso di oppioidi su pazienti con dolori cronici non oncologici <sup>(19)</sup> <sup>(20)</sup>.

L'uso di oppioidi comporta diversi problemi (ad esempio corretto utilizzo) e adeguata gestione delle relative reazioni avverse (ad esempio vomito, nausea, costipazione, mal di testa).

Tuttavia, l'introduzione di nuove molecole ha migliorato le opzioni di trattamento.

Tapentadolo è il primo farmaco di una classe farmacologica di analgesici oppiacei dal duplice meccanismo d'azione denominata MOR/NRI (agonista del recettore oppioide e inibitore della ricaptazione della noradrenalina) usato nel trattamento del dolore cronico severo <sup>(21)</sup>.

La sua efficacia è confermata sia sulla componente nocicettiva che neuropatica del dolore cronico *maladattativo* <sup>(21)</sup>.

Con questa definizione si intende una condizione di dolore sproporzionato al danno tissutale originario e che persiste oltre un fisiologico tempo di guarigione, divenendo esso stesso patologia (ref. The Oxford Dictionary of Sports Science & Medicine).

La combinazione di Ossicodone/Naloxone in rapporto fisso 2:1 è nata per limitare l'insorgenza della stipsi, uno dei più noti e comuni effetti avversi della terapia con analgesici oppiacei, aggiungendo all'ossicodone, che esercita l'effetto antalgico, il naloxone, che impedisce il legame o lo spiazza a livello dei recettori oppiacei dislocati sulla parete intestinale.

Tale combinazione ha dimostrato un miglioramento della funzione intestinale rispetto ad ossicodone CR, producendo un effetto analgesico statisticamente significativo <sup>(22) (23)</sup>.

## OBIETTIVI

Lo scopo di questo studio è quello di analizzare il rapporto costo-efficacia del tapentadolo in formulazione branded in confronto con l'ossicodone-naloxone, sia in formulazione branded che generica, per il trattamento del dolore cronico muscoloscheletrico, partendo dai dati di confronto diretto tra i due farmaci in cui tapentadolo ha determinato una maggiore riduzione del dolore con un miglioramento più significativo dei sintomi neuropatici, una migliore tollerabilità gastroenterica e la sua efficacia analgesica è risultata associata ad un significativo miglioramento della QoL e della funzionalità in confronto ad ossicodone/naloxone <sup>(27)</sup>; per quest'ultima è stata recentemente proposta come definizione l'insieme della "capacità di camminare, conservare la cognitivtà, completare le attività quotidiane e riuscire a dormire".

## METODI

### STRUTTURA DEL MODELLO E IPOTESI

L'analisi costo-efficacia è stata condotta utilizzando la prospettiva del "terzo pagante", riferendosi al Servizio Sanitario Nazionale Italiano (SSN).

La transizione da uno stato all'altro è stata simulata tramite un modello di Markov comparando due bracci, uno che simulava la somministrazione del tapentadolo e l'altro che simulava la somministrazione dell'ossicodone-naloxone – sia branded che generico.

Questo modello è stato riadattato da uno studio precedentemente pubblicato <sup>(21)</sup>.

I dati di efficacia e di sicurezza sono stati estrapolati dai relativi studi clinici riguardanti sia tapentadolo che ossicodone/naloxone.

Il modello di Markov consente di valutare nel tempo il cambiamento nello stato di salute del paziente come conseguenza dell'utilizzo di un trattamento.

La popolazione di riferimento è composta da una corte ipotetica di 1.000 individui.

Il modello include quattro diversi stati di salute: in cura, reazioni avverse, interruzione del trattamento a causa di mancanza di efficacia o di effetti collaterali, morte (FIGURA 1).

Le probabilità di transizione sono state riparametrate per renderle uniformi con l'orizzonte temporale di un anno. Per questo motivo, i cicli del modello sono di 90 giorni (12 settimane).

Più in dettaglio, ogni 90 giorni i pazienti in cura, potrebbero:

1. continuare ad essere in cura;
2. mostrare reazioni avverse come nausea, vomito, costipazione, mal di testa;
3. interrompere la cura a causa dell'inefficacia del trattamento;
4. interrompere la cura a causa della comparsa di reazioni avverse.

L'arco temporale del modello è della durata di 1 anno.

La **TABELLA 1** mostra in dettaglio le probabilità di transizione utilizzate per strutturare i due bracci del modello.

## UTILITÀ, COSTI E TASSO DI ATTUALIZZAZIONE

I coefficienti di utilità sono stati estrapolati dalla letteratura <sup>(25)</sup>.

I costi dei trattamenti e quelli associati ai diversi stati di salute sono stati estrapolati dalla letteratura e dal Prontuario Farmaceutico Nazionale, mentre le visite e gli esami diagnostici sono stati estrapolati dal Tariffario Italiano per le prestazioni ambulatoriali.

I dati utilizzati per costruire il modello sono riportati nella **TABELLA 1**.

La **TABELLA 1** riporta anche i prezzi associati a ciascun trattamento, nelle formulazioni branded e generiche, di ossicodone/naloxone.

Per quanto riguarda i costi relativi all'interruzione a causa di reazioni avverse o inefficacia del trattamento, il modello considera i costi diretti che includono: trattamenti, visite, accessi in pronto soccorso, radiografia, CT scan, risonanza magnetica, intervento chirurgico, blocco del dolore epidurale.

I costi dei trattamenti sono stati estrapolati dal Prontuario Farmaceutico Italiano <sup>(25)</sup>.

Per poter considerare la diversa distribuzione di costi e benefici nel tempo, è stato applicato un tasso di sconto annuale del 3% sui costi e QALYs.

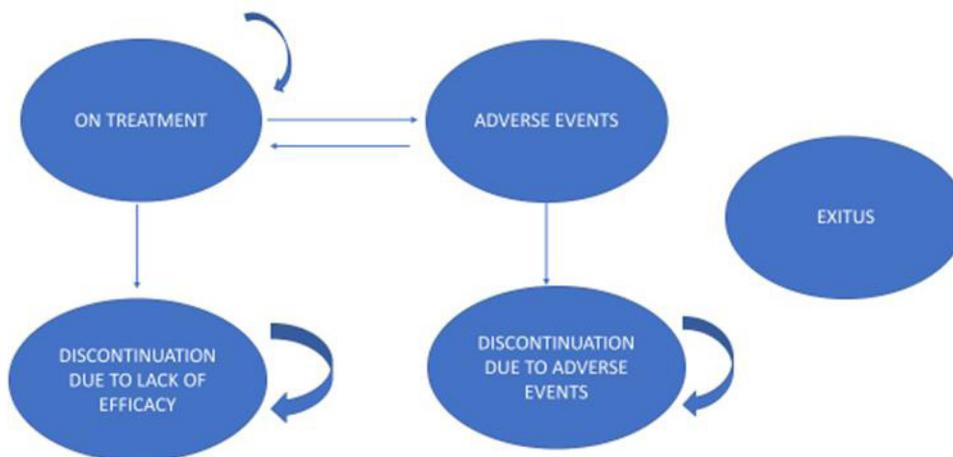


FIGURA 1. Modello Markov

TABELLA 1 - DATI DI COSTO E DI EFFICACIA UTILIZZATI NEL MODELLO

PROBABILITA' DI TRANSIZIONE	REAZIONI AVVERSE	DISCONTINUAZIONE PER EVENTI AVVERSI	DISCONTINUAZIONE PER MANCANZA DI EFFICACIA		
TAPENTADOLO	0.223	0.2	0.061		
OSSICODONE/NALOXONE	0.179	0.406	0.133		
COSTI (€ 90GG)					
	TRATTAMENTO	REAZIONI AVVERSE	DISCONTINUAZIONE PER EVENTI AVVERSI	DISCONTINUAZIONE PER MANCANZA DI EFFICACIA	
TAPENTADOLO	147.6	1.63	379.33	379.33	
OSSICODONE/NALOXONE	99^	3.38	379.33	379.33	
QALYS					
	IN TRATTAMENTO	REAZIONI AVVERSE	DISCONTINUAZIONE PER EVENTI AVVERSI	DISCONTINUAZIONE PER MANCANZA DI EFFICACIA	
TAPENTADOLO	0.67	0.61	0.4	0.51	
OSSICODONE/NALOXONE	0.67	0.61	0.4	0.51	
PREZZI OSSICODONE/NALOXONE ORIGINATOR E FORMULAZIONI GENERICHE					
	TARGIN	DOLSTIP	ELATREX	ELIPSODOX	ALGALT
EURO/GIORNO	1.89	1.07	1.08	1.08	1.17
DURATA DEL TRATTAMENTO	90	90	90	90	90
EURO/CICLO	170.1	96.3	97.2	97.2	105.3
^ PREZZO MEDIO FORMULAZIONI FONTI: Baron et al. 2015, Drugs formulary, Ruggeri et al. 2014, Allegri et al. 2015, Merchant et al. 2013,					

## COSTO-EFFICACIA

Per una corretta interpretazione dei risultati che includono i risparmi, che si esprimono con costi incrementali negativi, abbiamo anche riportato i risultati del modello in termini di Beneficio Netto Monetario (BNM) considerando una disponibilità a pagare (WTP= WILLINGNESS TO PAY) di EUR 35.000/QALYs:

$BNM = (QALYs \text{ INCREMENTALI tap/oxy-nal}) \times EUR 35.000 - \text{COSTI INCREMENTALI tap/oxy-nal}$

Inoltre, i risultati sono accompagnati da dettagli riguardanti il prezzo di ogni formulazione di ossicodone-naloxone, sia branded che generico.

## ANALISI DI SENSIBILITÀ

È stata eseguita una analisi di sensibilità probabilistica per valutare l'impatto della variazione sia singola che simultanea dei parametri sul risultato del modello.

Per i parametri di efficacia, dati epidemiologici, utilità e probabilità di transizione si è ipotizzata una distribuzione casuale di tipo Beta.

Per quanto riguarda invece i parametri di costo, si è ipotizzata una distribuzione di tipo Gamma.

Sono state simulate e riportate su un piano di costo-efficacia 1.000 simulazioni Monte Carlo.

Infine, gli scenari sono stati ordinati su una curva di accettabilità costo-efficacia (CEAC).

## BUDGET IMPACT ANALYSIS

È stata eseguita una analisi di impatto sul budget per valutare l'impatto finanziario dell'introduzione del tapentadolo in confronto all'ossicodone/naloxone considerando sia i costi del trattamento che quelli degli eventi avversi e delle discontinuazioni.

Tali costi sono coerenti con i risultati del modello di Markov utilizzato nelle analisi costo efficacia e sono stati applicati ad una popolazione di 1,2 milioni di pazienti come da attuali stime epidemiologiche.

Inoltre l'analisi di impatto sul budget ha tenuto conto di ipotesi formulate in merito alle quote di mercato relative a tapentadolo e alle varie formulazioni sia branded che generiche di ossicodone/naloxone.

I prezzi dei farmaci per il trattamento e i costi per la gestione delle reazioni avverse sono stati considerati su un arco temporale di 3 anni.

In questa analisi è stato applicato un tasso di sconto del 3%.

## RISULTATI

### ANALISI DEL CASO BASE E DI SCENARIO

La **TABELLA 2** mostra i risultati del confronto tra tapentadolo e ossicodone/naloxone considerando le sue formulazioni generiche e branded.

In tutti gli scenari, assumendo una popolazione di 1.000 individui e un orizzonte temporale di un anno, il tapentadolo risulta essere dominante.

In tutti i casi, sebbene i prezzi delle formulazioni generiche dell'ossicodone/naloxone siano inferiori, i costi dovuti alle discontinuazioni rimangono sempre maggiori rispetto a quelli associati al tapentadolo.

Inoltre, nel confronto con le formulazioni branded dell'ossicodone/naloxone, i risparmi associati con il tapentadolo sono generati anche dai costi più elevati della formulazione branded del comparatore.

Quindi, il confronto con la formulazione branded dell'ossicodone/naloxone è associata con i risparmi più elevati – EURO 431,77 per paziente – e con un più alto BNM – EURO 1.943,77 per paziente.

D'altra parte, il confronto con la formulazione generica del Dolstip comporta il risparmio più basso – EURO 202,41 per paziente – e il minor BNM – EURO 1.498 per paziente.

In media, il confronto tra tapentadolo e ossicodone/naloxone porta ad un risparmio di EURO 254,99 per paziente e un BNM di EURO 1.714,4 per paziente.

TABELLA 2 - RISULTATI DEL CASO BASE

TRATTAMENTO	COSTI TOTALI	QALYS	COSTI INCREMENTALI	QALYS INCREMENTALI	NET MONETARY BENEFIT
TAPENTADOLO	615.179,45 €	899			
TARGIN	1.046.950,05 €	856	-431.770,60 €	43	1.943.770 €
DOLSTIP	817.590,33 €	856	-202.410,89 €	43	1.498.002 €
ELATREX/ELIPSODOX	820.387,40 €	856	-205.207,96 €	43	1.717.207 €
ALGALT	845.561,03 €	856	-230.381,58 €	43	1.742.381 €

## ANALISI DI SENSIBILITÀ

Il diagramma tornado riportato nella **FIGURA 2** sintetizza i risultati dell'analisi di sensibilità univariata.

Il grafico è centrato sul NMB associato al caso base, in modo tale che si rendano evidenti le variazioni dovute alla variabilità dei singoli parametri.

Le barre blu mostrano la variazione del NMB associato al valore minimo dell'input.

Le barre rosse rappresentano la variazione del NMB quando associato al valore massimo dell'input.

Questa analisi è stata condotta considerando la prospettiva del SSN.

In ogni scenario, le variazioni dipendenti dai parametri considerati hanno portato a un NMB positivo, concludendo che il tapentadolo rimane dominante se comparato con una composizione branded o generica dell'ossicodone/naloxone, nonostante le variazioni dei parametri del modello.

I parametri più sensibili sono le utilità e costi di discontinuazione.

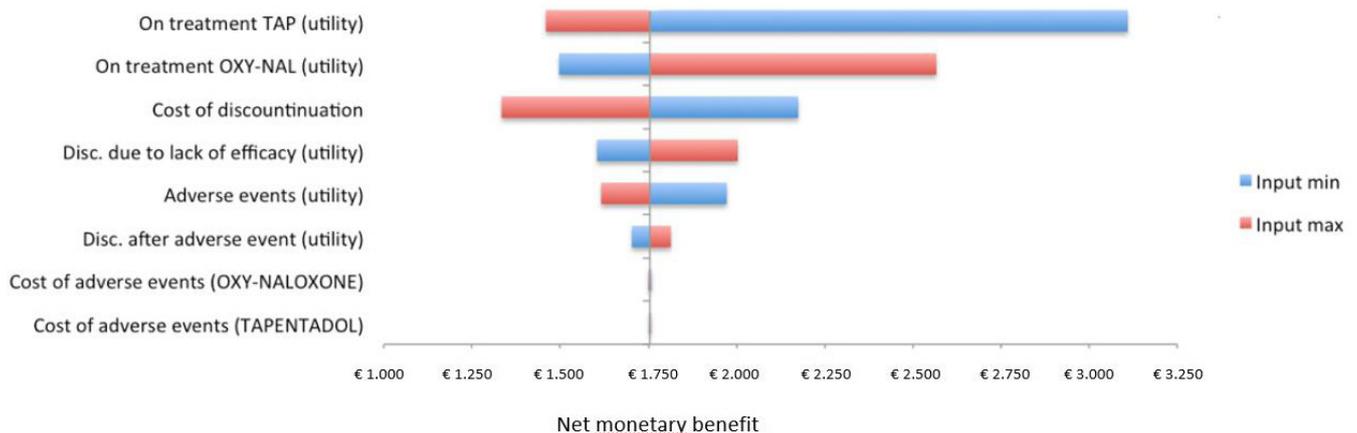


FIGURA 2. Analisi di sensibilità univariata

La FIGURA 3 rappresenta il piano di costo-efficacia derivante dall'analisi di sensibilità probabilistica multivariata del tapentadolo in confronto all'ossicodone/naloxone.

Tutte le formulazioni sono state incluse nella simulazione.

Questa analisi mostra che il 99,9% delle 1.000 simulazioni di Monte Carlo rientrano nel primo quadrante del piano costo efficacia con il tapentadolo che risulta essere dominante rispetto all'ossicodone/naloxone in tutte le simulazioni.

È possibile osservare lo stesso risultato in FIGURA 4 dove è rappresentata la curva di accettabilità costo-efficacia (CEAC).

Questa curva mostra che l'utilizzo del tapentadolo porterebbe ad un NMB compreso tra €1.352 - €2.154 per paziente (25°-75° percentile).

Il 90° percentile è associato ad un NMB di €2.467 per paziente.

Il 100° percentile è associato ad un NMB di €3.500 per paziente.

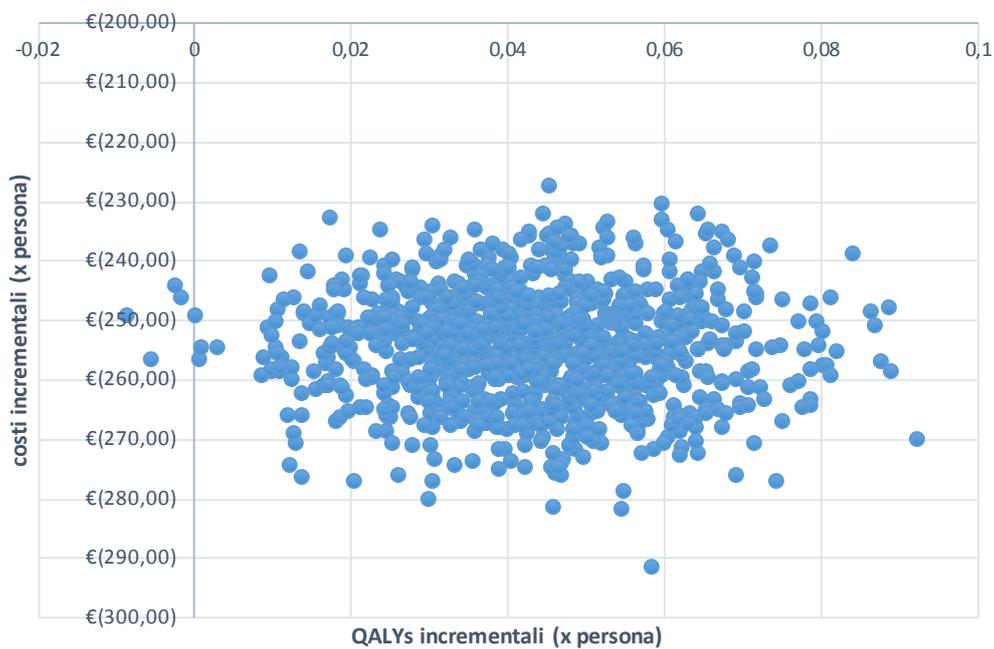


FIGURA 3. Analisi di sensibilità probabilistica: piano costo-efficacia secondo il SSN

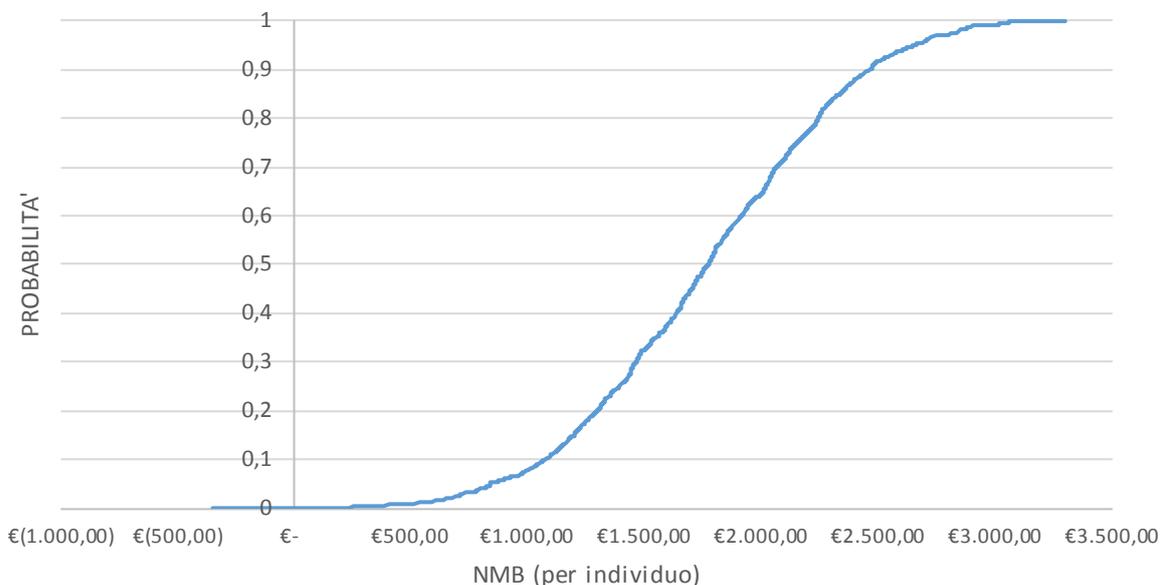


FIGURA 4. Curva di accettabilità costo-efficacia (CEAC)

## ANALISI DI BUDGET IMPACT

La **TABELLA 3** mostra l'analisi di impatto sul budget, che considera i costi sanitari associati a tapentadolo e quelli associati alle differenti formulazioni in commercio di ossicodone/naloxone.

I risultati sono relativi ad un'ipotesi in cui a tapentadolo è stata attribuita una quota di mercato pari al 50%. Il rimanente 50% è stato distribuito in maniera uguale fra gli altri trattamenti.

La **TABELLA 4** mostra i risultati aggregati.

È possibile osservare come il primo anno l'introduzione di tapentadolo produca poco meno di 45 milioni di euro di risparmio che aumenta a poco più di 198 milioni di euro all'anno 2 e a poco meno di 176 milioni di euro l'anno 3.

TABELLA 3 - SVILUPPO DELLA BUDGET IMPACT ANALYSIS

	POPOLAZIONE IN TRATTAMENTO	ANNO 1		ANNO 2		ANNO 3	
		COSTI DEL TRATTAMENTO	COSTI DEGLI EVENTI AVVERSI E DELLE DISCONTINUAZIONI	COSTI DEL TRATTAMENTO	COSTI DEGLI EVENTI AVVERSI E DELLE DISCONTINUAZIONI	COSTI DEL TRATTAMENTO	COSTI DEGLI EVENTI AVVERSI E DELLE DISCONTINUAZIONI
<b>CON TAPENTADOLO</b>							
TAPENTADOLO	600.000,00	379.485.231,08 €	163.380.015,63 €	242.727.520,04 €	514.709.485,47 €	154.567.462,76 €	741.088.588,95 €
Targin	120.000,00	70.352.104,51 €	70.901.118,55 €	22.588.766,09 €	177.306.633,03 €	7.163.535,39 €	211.649.186,95 €
Dolstip	120.000,00	39.828.969,22 €	70.901.118,55 €	12.788.349,05 €	177.306.633,03 €	4055546,492 €	211.649.186,95 €
Elattrex	120.000,00	40.201.202,58 €	70.901.118,55 €	12.907.866,34 €	177.306.633,03 €	4.093.448,80 €	211.649.186,95 €
Elispdodox	120.000,00	40.201.202,58 €	70.901.118,55 €	12.907.866,34 €	177.306.633,03 €	4.093.448,80 €	211.649.186,95 €
Agalt	120.000,00	43.551.302,79 €	70.901.118,55 €	13.983.521,86 €	177.306.633,03 €	4.434.569,53 €	211.649.186,95 €
TOTALE	1.200.000,00	613.620.012,75 €	517.885.608,40 €	317.903.889,71 €	1.401.242.650,61 €	178.408.011,77 €	1.799.334.523,68 €
<b>SENZA TAPENTADOLO</b>							
Targin	240.000,00	140.704.209,01 €	141.802.237,11 €	45.177.532,17 €	354.613.266,06 €	14.327.070,79 €	423.298.373,89 €
Dolstip	240.000,00	79.657.938,44 €	141.802.237,11 €	25576698,11	354.613.266,06 €	8111092,985 €	423.298.373,89 €
Elattrex	240.000,00	80.402.405,15 €	141.802.237,11 €	25.815.732,67 €	354.613.266,06 €	8.186.897,59 €	423.298.373,89 €
Elispdodox	240.000,00	80.402.405,15 €	141.802.237,11 €	25.815.732,67 €	354.613.266,06 €	8.186.897,59 €	423.298.373,89 €
Agalt	240.000,00	87.102.605,58 €	141.802.237,11 €	27.967.043,73 €	354.613.266,06 €	8.869.139,06 €	423.298.373,89 €
TOTALE	1.200.000,00	468.269.563,33 €	709.011.185,54 €	150.352.739,35 €	1.773.066.330,29 €	47.681.098,01 €	2.116.491.869,46 €

TABELLA 4 - BUDGET IMPACT ANALYSIS. RISULTATI AGGREGATI

RISULTATI	ANNO 1	ANNO 2	ANNO 3
DIFFERENZA COSTI DEL TRATTAMENTO	145.350.449,42 €	162.671.019,77 €	123.222.654,12 €
DIFFERENZA COSTI EVENTI AVVERSI E DISCONTINUAZIONI	-191.125.577,14 €	-360.993.863,76 €	-298.951.216,68 €
DIFFERENZA COSTI TOTALI	-45.775.127,72 €	-198.322.843,99 €	-175.728.562,56 €

## DISCUSSIONE

I risultati promuovono l'uso di tapentadolo in confronto con l'associazione di ossicodone/naloxone, confermando i risultati ottenuti da precedenti studi con riferimento anche alle formulazioni generiche.

Coluzzi e Ruggeri <sup>(21)</sup> hanno condotto una valutazione clinica ed economica di tapentadolo e dell'associazione tra ossicodone/naloxone ponendo a confronto ossicodone per lo stesso disturbo, il dolore muscoloscheletrico, dimostrando che tapentadolo ha fornito risultati clinici migliori ed a costi minori.

Gli stessi risultati vennero presentati da Obradovic et al. <sup>(26)</sup> L'attuale studio conferma questa teoria, dato che nel 100% dei casi il tapentadolo è risultato essere dominante (secondo il SSN).

Ikenberg et al. hanno comparato la costo-efficacia di tapentadolo con ossicodone in pazienti con dolore cronico non-maligno.

I risultati emersi dal modello di Markov hanno mostrato che tapentadolo migliora la qualità di vita dei pazienti ed è meno costoso di ossicodone, come confermato dal valore ICER (valore incrementale costo-efficacia).

Baron et al. <sup>(27)</sup> hanno comparato l'efficacia di tapentadolo con ossicodone/naloxone PR in pazienti con dolore cronico lombare .

Lo studio ha mostrato la superiorità di tapentadolo, rispetto al comparator, per sintomi da dolore neuropatico e tollerabilità gastrointestinale.

Lo stesso profilo di tollerabilità è stato provato anche da Wild et al. <sup>(28)</sup>, mostrando che tapentadolo era associato ad una incidenza minore di reazioni avverse nel tratto gastrointestinale se confrontato con ossicodone, in particolare per nausea, costipazione e vomito, con dolore di intensità minore, nonostante la durata più lunga del trattamento.

In base ai risultati dell'analisi di costo efficacia, tapentadolo ha dimostrato di possedere un miglior profilo in termini di qualità di vita a costi minori comparato con l'associazione di ossicodone/naloxone,

risultando dominante rispetto all'alternativa terapeutica in formulazione sia brand che generica, in tutti gli scenari ipotizzati nel modello.

L'analisi di budget impact mostra che, nonostante tapentadolo sia più costoso rispetto alle formulazioni generiche dell'associazione ossicodone/naloxone, quando vengono presi in considerazione anche i costi di gestione degli eventi avversi e i costi di interruzione del trattamento, lo scenario che prevede l'utilizzo di tapentadolo risulta essere il più conveniente nella prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale.

## BIBLIOGRAFIA

1. The Merck Manual Home Edition. Musculoskeletal Pain. Accessed: 11 March 2015.
2. Raja SN, Carr DB, Cohen M et al. -Pain 2020, 161(9):1976-1982.
3. Brunner and Suddarth's medical surgical nursing 10th edition [2048-2056].
4. Symmons D. Population studies of musculoskeletal morbidity. In: Silman, Hochberg, editors. *Epidemiology of the Rheumatic Diseases. Second Edition.* Oxford: Oxford University Press, 2002.
5. Bruusgaard D., International monitoring of musculoskeletal complaints: a need for consensus. *Eur J Public Health.* 2003 Sep;13 (3 Suppl):20-3.
6. Cimmino MA, Ferrone C, Cutolo M. Epidemiology of chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2011 Apr;25(2):173-83.
7. Sprangers MA, de Regt EB, Andries F, van Agt HM, Bijl RV, de Boer JB, Foets M, Hoeymans N, Jacobs AE, Kempen GI, Miedema HS, Tjihuis MA, de Haes HC. Which chronic conditions are associated with better or poorer quality of life? *J Clin Epidemiol.* 2000 Sep;53(9):895-907.
8. Research Agenda for Health Economic Evaluation (RAHEE), Background document, March 2013, (WHO).
9. Jzelenberg W, Molenaar A, Burdorf D. 2004. Different risk factors for musculoskeletal complaints and musculoskeletal sickness absence. *Scand J Work Environ Health.* 30:56-63.
10. McBeth J, Jones K. 2007. Epidemiology of chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* Jun;21(3):403-25. Review.
11. Picavet HS, Shouten JS. 2003. Musculoskeletal pain in the Netherlands: prevalences, consequences and risk groups, the DMC (3)-study. *Pain.* 102(12):167-78.
12. European Commission. 2007. Health in the European Union. Special Eurobarometer 272. 2007. [http://ec.europa.eu/health/ph\\_publication/eb\\_health\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_publication/eb_health_en.pdf).
13. The European Musculoskeletal Conditions Surveillance and Information Network (2012) Musculoskeletal Health status in Europe v5 2012. Available: [http://www.eumusc.net/workpackages\\_wp4.cfm](http://www.eumusc.net/workpackages_wp4.cfm). Accessed: 11 March 2015.
14. Elliott AM, Smith BH, Hannaford PC, Smith WC, Chambers WA. The course of chronic pain in the community: results of a 4-year follow-up study. *Pain* 2002;99:299-307.
15. Bergman S, Herrström P, Högström K, Petersson IF, Svensson B, Jacobsson LT. Chronic musculoskeletal pain, prevalence rates, and sociodemographic associations in a Swedish population study. *The Journal of Rheumatology* 2001;28:1369-77.
16. Andersson HI, Ejlertsson G, Leden I, Rosenberg C. Chronic pain in a geographically defined general population: studies of differences in age, gender, social class, and pain localization. *Clinical Journal of Pain* 1993;9:174-82.
17. Hagen KB, Kvien TK, Bjørndal A. Musculoskeletal pain and quality of life in patients with noninflammatory joint pain compared to rheumatoid arthritis: a population survey. *The Journal of Rheumatology* 1997;24:1703-9.
18. Pergolizzi J, Ahlbeck K, Aldington D, et al. The chronic pain conundrum: should we CHANGE from relying on past history to assessing prognostic factors? *Curr Med Res Opin* 2012;28:249-56.
19. Ambrosio F, Finco G, Mattia C, et al. SIAARTI recommendations for chronic non-cancer pain. *Minerva Anestesiol* 2006;72:859-80.
20. Trescot AM, Helm S, Hansen H, et al. Opioids in the management of chronic non-cancer pain: an update of American Society of the Interventional Pain Physicians' (ASIPP) Guidelines. *Pain Physician* 2008;11(2 Suppl):S5-62.
21. Coluzzi F, Ruggeri M. Clinical and economic evaluation of tapentadol extended release and oxycodone/naloxone extended release in comparison with controlled release oxycodone in musculoskeletal pain. *Curr Med Res Opin.* 2014 Jun;30(6):1139-51.
22. Löwenstein O, Leyendecker P, Hopp M, et al. Combined prolonged-release oxycodone and naloxone improves bowel function in patients receiving opioids for moderate-to-severe non-malignant chronic pain: a randomised controlled trial. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:531-43.
23. Meissner W, Leyendecker P, Mueller-Lissner S, et al. A randomised controlled trial with prolonged-release oral oxycodone and naloxone to prevent and reverse opioid-induced constipation. *Eur J Pain* 2009;13:56-64.
24. Ikenberg R, Hertel N, Moore RA, et al. Cost-effectiveness of tapentadol prolonged release compared with oxycodone controlled release in the UK in patients with severe non-malignant chronic pain who failed 1st line treatment with morphine. *J Med Econ* 2012;15:724-36.
25. Merchant S, Noe L, Howe A, et al. Budget impact analysis of tapentadol extended release for the treatment of moderate to severe chronic non-cancer pain. *Clin Therapeut* 2013: published online 1 April 2013.
26. Obradovic M, Ikenberg R, Hertel N, et al. Cost-effectiveness of tapentadol in severe chronic pain in Spain: a cost analysis of data from RCTs. *Clin Ther* 2012;34:926-43.
27. Baron R, Likar R, Martin-Mola E, Blanco FJ, Kennes L, et al. Effectiveness of Tapentadol Prolonged Release (PR) Compared with Oxycodone/Naloxone PR for the Management of Severe Chronic Low Back Pain with a Neuropathic Component: A Randomized, Controlled, Open-Label, Phase 3b/4 Study. *Pain Pract.* 2016, 16(5):600-619.
28. Wild JE, Grond S, Kuperwasser B., et al. Long term safety and tolerability of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain or osteoarthritis pain. *Pain Pract* 2010;10:416-27.

## WEBSITE

- a. European Commission, Public Health "Major and chronic diseases" [http://ec.europa.eu/health/major\\_chronic\\_diseases/diseases/musculoskeletal/index\\_en.htm#fragment0](http://ec.europa.eu/health/major_chronic_diseases/diseases/musculoskeletal/index_en.htm#fragment0).