

Analisi di costo-utilità di Vellofent nel trattamento del dolore episodico intenso (DEI) negli adulti affetti da patologia oncologica, già in terapia di mantenimento con un oppioide per il dolore cronico da cancro in Italia

1 Obiettivo

Il presente progetto propone la realizzazione di una analisi di costo-utilità di Vellofent nel trattamento del dolore episodico intenso (DEI) negli adulti affetti da patologia oncologica, già in terapia di mantenimento con un oppioide per il dolore cronico da cancro in Italia.

L'obiettivo è stato quello di sviluppare un modello in grado di quantificare i vantaggi di Vellofent in termini di riduzione dell'intensità del dolore per ogni episodio di breakthrough cancer pain (BTCP) rispetto alla morfina e metterli in relazione agli anni di vita aggiustati per qualità (Quality Adjusted Life Years – QALYs) che la tecnologia a maggiore efficacia è in grado di far guadagnare ai pazienti oggetto di analisi in Italia.

2 Metodi

Per la costruzione del modello di costo efficacia, è stato preso come riferimento il modello già proposto da Vissers et al.[1].

Nel modello sono stati confrontati costi ed efficacia di Vellofent rispetto alla morfina a rilascio immediato.

EFFICACIA

Come misura di efficacia è stata utilizzata la *Pain Intensity* (PI) misurata su una scala numerica da 1 a 10. Una riduzione di PI in episodi di BTCP è stata tradotta in risparmi sui costi e guadagni in anni di vita aggiustati per la qualità (QALY).

I valori di pain intensity per Vellofent e per la morfina orale sono stati calcolati a partire dai rispettivi valori di PID (pain intensity difference) a 15, 30 e 60 minuti

reperiti dalla letteratura [2, 3]. In Tabella 1 sono riportati i valori di PID per Vellofent e per la Morfina.

Tabella 1 - Pain Intensity Difference

Intervallo di tempo (minuti)	Vellofent	Morfina orale (MSIR) vs.placebo
15	2,6	0,12
30	3,5	0,51
60	3,8	1,02

Fonte

Novotna (2014) [2]

Zeppetella (2014) [3]

A partire dai valori riportati in Tabella 1, è stato possibile calcolare direttamente i valori di PI per Vellofent ad ogni intervallo di tempo. Assumendo una PI al tempo 0 pari a 6 [1], la PI di Vellofent ad ogni intervallo t_x è stata calcolata sottraendo alla PI al tempo t_0 la PID al tempo t_x .

Per quanto riguarda la morfina, non è stato possibile ricavare allo stesso modo i valori di PI per ogni intervallo di tempo in quanto i risultati di PID ottenuti dalla letteratura facevano riferimento alla differenza stimata nell'intensità del dolore in pazienti trattati con morfina rispetto a pazienti trattati con placebo.

È stata dunque stimata l'intensità del dolore in pazienti trattati con placebo¹ e a questa è stata sottratta la PID della morfina ottenuta da Zeppetella et al. [3] (Tabella 1).

Infine, per entrambi i trattamenti, è stato assunto un valore di PI al background pari a 2 [1].

¹ È stato calcolato il PID del placebo come media dei valori stimati negli studi considerati nella NMA di Zeppetella et al. La PI della morfina ad ogni intervallo t_x è stata calcolata sottraendo alla PI al tempo t_0 (assunta pari a 6 come riportato in Vissers et al.) la PID al tempo t_x .

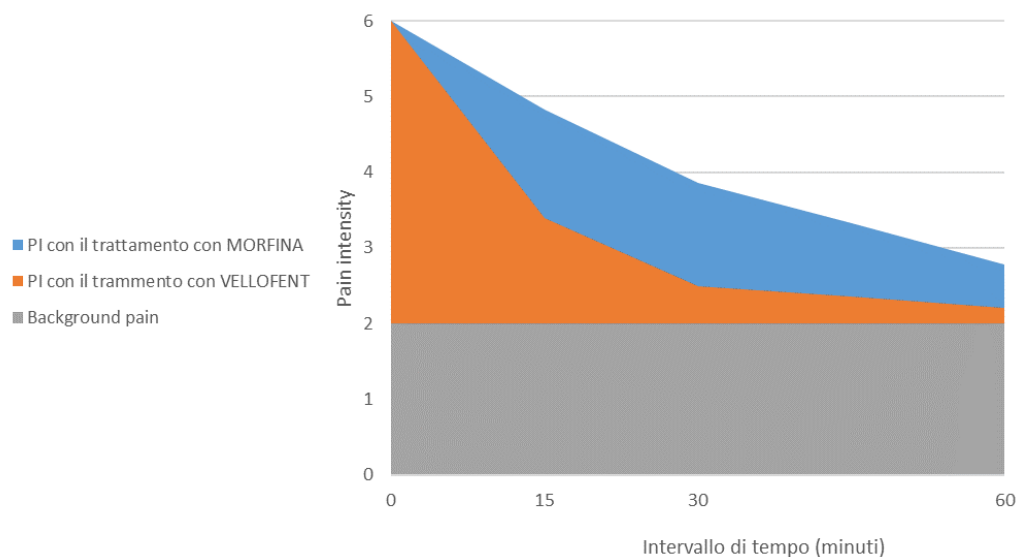
Si osservano i valori stimati di PI rispettivamente per Vellofent e per la morfina in Tabella 2.

Tabella 2 - Pain Intensity

Intervallo di tempo (minuti)	Vellofent	Morfina
0	6 ²	6 ³
15	3,4	4,82
30	2,5	3,86
60	2,2	2,79

In Figura 1 possiamo osservare la rappresentazione grafica della Pain Intensity per i due trattamenti in un episodio di BTCP. L'area blu sotto la curva relativa alla morfina rappresenta la percentuale di dolore evitato (32,55%) in un episodio.

Figura 1 - BTCP evitato



² Assunzione da Vissers et al

³ Assunzione da Vissers et al.

COSTI

I costi considerati nel modello hanno riguardato il costo della terapia e altri costi correlati all'utilizzo di risorse (visite mediche ed ospedalizzazioni).

Per quanto riguarda il costo della terapia, è stato stimato il costo per un orizzonte temporale di 180 giorni [1] di trattamento con Vellofent a partire dal prezzo ex-factory netto (€ 144,33 [4]) e dal dosaggio come da RCP⁴. Il costo ottenuto era pari a € 2.168,16. Per quanto riguarda invece la morfina, è stato stimato un costo terapia per 180 giorni pari a € 581,42 ottenuto dal prezzo unitario (€ 0,54 [4]) e assumendo un numero massimo di flaconcini utilizzati al giorno pari a 6, considerando l'utilizzo di un flaconcino ogni quattro ore [5]. Si riporta in Tabella 3 la stima dei costi del trattamento.

Tabella 3 - Stima del costo terapia

	PEX netto	Dosaggio giornaliero	Numero confezioni/die	Costo/die	Costo terapia (180 gg)
Vellofent (30 cpr subling 133 mcg)	144,33 €	333 mcg	0,08	12,05 €	2.168,16 €
Oramorph (20 flaconcini 10 mg 5ml)	10,77 €	6 flaconcini	0,30	3,23 €	581,42 €
Fonte	[4]	Vellofent: RCP Morfina: Assunzione da [5]	Calcolo	Calcolo	Calcolo

Per quanto riguarda invece le visite mediche e le ospedalizzazioni, le stime di costo sono state valutate in considerazione dell'utilizzo di risorse per evento come dallo studio di Vissers et al. 2011 [1]. Si riportano in Tabella 4 le probabilità di utilizzo di ogni risorsa sanitaria considerata ed i rispettivi costi unitari

⁴ È stato considerato un dosaggio medio pari a 333 microgrammi ottenuto dalla media aritmetica dei dosaggi minimo (133 microgrammi) e massimo (533 microgrammi) raccomandati.

Tabella 4 - Costi unitari e utilizzo di risorse

	Resource use (background)		Resource use (morfina)	
	probability of use	cost	probability of use	cost
GP visit	0,37	20,66 €	0,56	20,66 €
Hospitalization	0,22	370,00 €	0,37	370,00 €
Fonte	[1]	[1, 6]	[1, 6]	[1]

A partire dai costi unitari riportati in Tabella 4, è stato ottenuto il costo per tre eventi di BTCP pari a € 267,13 per il background e pari a € 445,41 per la morfina. Dunque, è stato calcolato il costo per l'utilizzo di risorse per i pazienti in trattamento con Vellofent applicando al costo della morfina la riduzione pari al 32,55% stimata nel capitolo precedente.

UTILITÀ

Per il calcolo dei QALYs per episodio di BTCP è stato utilizzato il metodo proposto da Vissers et al.[1] che ha simulato 8 profili di pazienti severi con tumore avanzato e stimato l'equazione di seguito per il calcolo delle utilità:

$$utility = -0,1237 * AUC^5 + 0,9536$$

Applicando tale equazione, sono state stimate le utilità riportate in Tabella 5.

Tabella 5 - Utilità

	Vellofent	Morfina
Utility t=0	0,21	0,21
Utility t=15	0,53	0,36
Utility t=30	0,64	0,48
Utility t=60	0,68	0,61

⁵ AUC Area Under Curve. Rappresenta l'area sotto la curva tracciata dai valori di PI ai diversi intervalli di tempo.

Da questi valori di utilità sono stati stimati i QALYs annui per tre eventi di BTcP al giorno seguendo la metodologia riportata da Vissers et al. [1]. Sono stati stimati 0,64 QALYs per Vellofent e 0,51 QALYs per la morfina.

3 Risultati

I risultati ottenuti mostrano come il trattamento con Vellofent consenta una riduzione del dolore dei pazienti analizzati di oltre il 32%. Questo comporta un incremento del 24% (0,12 QALYs) del numero di anni vissuti in perfetta salute.

Si riportano in Tabella 6 i risultati dell'analisi di costo utilità. Complessivamente, al trattamento con Vellofent risultano associati guadagni in termini di anni vissuti in perfetta salute (0,64 QALYs vs 0,51 QALYs), ma anche costi più elevati (€ 2.468,61 vs € 1.026,83). Si stima dunque un rapporto incrementale di costo-utilità (ICUR) pari a € 11.778,85. Considerando una soglia di disponibilità a pagare come riportato da Linee Guida AIES (€ 25.000 - € 40.000) [7], Vellofent risulta essere costo-efficace rispetto alla morfina orale.

Tabella 6 - Risultati dell'analisi

	Morfina [A]	Vellofent [B]	Differenza [Δ=B-A]	ICUR
Costi	1.026,83 €	2.468,61 €	1.441,78 €	
QALY	0,51	0,64	0,12	11.778,85 €

4 Analisi di sensibilità

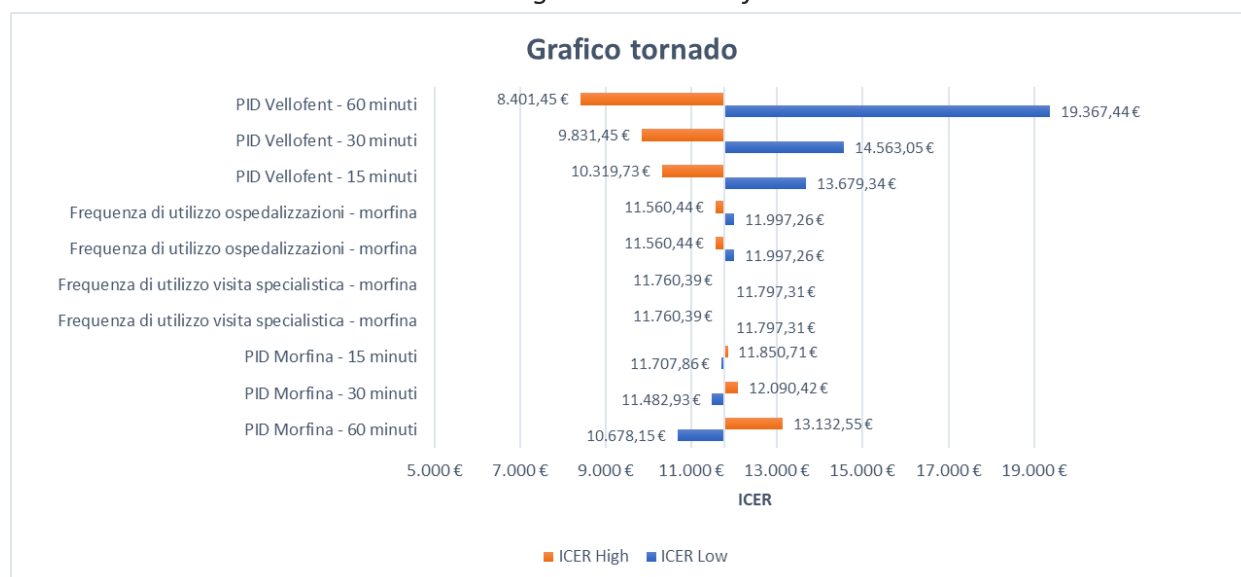
È stata condotta una analisi di sensibilità deterministica (DSA) per valutare l'impatto dell'incertezza negli input del modello sui risultati.

L'analisi della sensibilità deterministica ad una via (OWSA) viene eseguita variando ciascun parametro chiave. I seguenti parametri sono stati inclusi come parte dell'analisi di sensibilità a una via:

- *Valori di Pain Intensity Difference (PID)*
- *Frequenza di utilizzo delle risorse sanitarie*
- *Costo unitario delle risorse sanitarie*

L'OWSA di Vellofent rispetto alla morfina è presentata nella Figura 2. Questa mostra l'influenza della variazione individuale dei diversi parametri di input sull'ICUR. I parametri che maggiormente impattano sui risultati sono i valori di PID di Vellofent, infatti utilizzando un valore di PID a 15 minuti pari a 3,12 si stima un ICUR pari a € 19.367,44.

Figura 2 - Grafico Tornado



Bibliografia

1. Vissers, D.C., et al., *An economic evaluation of short-acting opioids for treatment of breakthrough pain in patients with cancer*. Value Health, 2011. **14**(2): p. 274-81.
2. Novotna, S., et al., *A randomized, placebo-controlled study of a new sublingual formulation of fentanyl citrate (fentanyl ethypharm) for breakthrough pain in opioid-treated patients with cancer*. Clin Ther, 2014. **36**(3): p. 357-67.
3. Zeppetella, G., et al., *A network meta-analysis of the efficacy of opioid analgesics for the management of breakthrough cancer pain episodes*. J Pain Symptom Manage, 2014. **47**(4): p. 772-785.e5.
4. Codifa - L'informatore farmaceutico.
5. Canciani M et al. , *CURE PALLIATIVE IN MEDICINA GENERALE Aspetti etici, relazionali, clinici, organizzativi delle cure palliative domiciliari*. 2004.
6. Decreto del Ministero della Salute 18 ottobre 2012. *Tariffe delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale*. Available from: <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderPdf.spring?seriegu=SG&database=28/01/2013&redaz=13A00528&artp=3&art=1&subart=1&subart1=10&vers=1&prog=001>.
7. AIES (Associazione Italiana di Economia Sanitaria), *Proposte di linee guida per la valutazione economica degli interventi sanitari*. Pharmacoeconomics-Italian Research Articles. **11**(2): p. 89-93.