

BUDGET IMPACT ANALYSIS DEL FENTANYL CITRATO SUBLINGUALE NELLA GESTIONE DEL BREAKTHROUGH CANCER PAIN

Paolo A. Cortesi⁽¹⁾, Flavia Kheiraoui⁽²⁾, Giuseppe Casale⁽³⁾, Carlo Favaretti⁽²⁾, Giovanni Guarrera⁽⁵⁾, Pierangelo Lora Aprile⁽⁶⁾, Patrizio Piacentini⁽⁷⁾, Lorenzo G Mantovani⁽¹⁾

Advisors: Walter Ricciardi⁽⁸⁾, Guido Fanelli⁽⁴⁾

⁽¹⁾Centro di Studio e Ricerca sulla Sanità Pubblica (CESP), Università degli studi Milano-Bicocca, Monza

⁽²⁾Centro di Ricerca in Valutazione delle Tecnologie Sanitarie, Istituto di Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

⁽³⁾Coordinatore Sanitario e Scientifico U.O.C.P. Antea, Roma

⁽⁴⁾Anestesiologia, Rianimazione e Terapia del Dolore, Università degli studi di Parma - Commissione Nazionale Cure Palliative e Terapie del Dolore

⁽⁵⁾Direttore Medico - Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari - Trento

⁽⁶⁾Responsabile nazionale Area Cure Palliative e Terapia del Dolore della Società Italiana di Medicina Generale

⁽⁷⁾Fondazione CHARTA, Milano

⁽⁸⁾Direttore del Dipartimento di Sanità Pubblica del Policlinico "A. Gemelli" di Roma

ABSTRACT

INTRODUZIONE

I pazienti oncologici che riportano del dolore di base legato al tumore, possono presentare fluttuazioni con picchi più elevati. Tali picchi di dolore, definiti col termine di "Breakthrough cancer pain" (BTcP), sono associati a un aumentato disagio psicologico, ridotta attività fisica, scarsa qualità di vita oltre che a un elevato carico economico. L'obiettivo di questo studio è valutare l'impatto economico atteso dall'ingresso sul mercato di una nuova opzione terapeutica per la gestione del BTcP: fentanyl citrato sublinguale (Vellofent®).

METODI

Un modello di Budget Impact è stato sviluppato per il periodo 2015-2017 per i pazienti con tumore in fase terminale e BTcP, considerando l'impatto economico sul Servizio Sanitario Nazionale Italiano. Nel modello sono stati considerati i costi riguardanti l'utilizzo degli oppioidi a rapida azione contenenti fentanyl (orale, sublinguale o transmucosale e nasale). Sulla base dei costi riguardanti le risorse consumate utilizzando le diverse formulazioni di fentanyl per la gestione del BTcP, sono stati stimati i costi annui associati a ciascuna formulazione. Tali costi annui sono stati utilizzati per stimare l'impatto sul budget, in base alla popolazione trattata per BTcP e la percentuale di utilizzo di ciascun tipo di fentanyl, all'interno di due scenari: 1) senza l'opzione del fentanyl citrato sublinguale ("Scenario attuale"), e 2) con l'opzione ("Scenario alternativo"). Analisi di sensibilità a una-via sono state condotte per testare la solidità del modello e dei risultati.

RISULTATI

Dai risultati ottenuti dal modello è stato stimato che attualmente in Italia sono trattati il 69,5% dei soggetti con BTcP e dolore causato da tumore. Valutando le differenze in termini di costo totale tra lo "Scenario attuale" e lo "Scenario alternativo", il modello suggeriva che l'uso crescente di fentanyl citrato sublinguale e la conseguente variazione d'utilizzo delle altre formulazioni

di fentanyl citrato, potrebbe comportare un risparmio complessivo dal 2015 al 2017 di €4.98 milioni per il Servizio Sanitario Nazionale Italiano. In tutte le analisi di sensibilità è stato sempre evidenziato un risparmio legato allo scenario con fentanyl citrato sublinguale, anche se è stata riscontrata una maggiore sensibilità dei risultati per i seguenti parametri: numero di giorni con BTcP a settimana, consumo delle altre risorse sanitarie nelle diverse formulazioni e la percentuale di soggetti con BTcP tra quelli con dolore e tumore in fase terminale.

DISCUSSIONE

Il risultato dell'analisi eseguita in questo studio riporta la possibilità di risparmio per il Servizio Sanitario Italiano attraverso l'ingresso di fentanyl citrato sublinguale in Italia e attraverso le modifiche delle quote di mercato che questo farmaco produrrà sulle altre formulazioni a base di fentanyl citrato in commercio. Inoltre, attraverso questo studio è stata evidenziata la necessità di maggiori evidenze sull'epidemiologia del BTcP nei pazienti con tumore e un probabile sotto trattamento di questa condizione che richiede una riflessione a livello organizzativo e gestionale dei pazienti oncologici.



INTRODUZIONE

I pazienti con dolore determinato dalla presenza di cancro riportano spesso delle fluttuazioni nell'intensità, con dei picchi che si differenziano più nettamente rispetto all'intensità del dolore di base, presente per la maggior parte della giornata. Per esprimere tali caratteristiche temporali è stato introdotto il termine di "Breakthrough cancer pain" (BTcP), apparso in letteratura circa 18 anni fa. Dalla prima definizione presentata da Portenoy e Hagen [1], il BTcP ha ricevuto sempre maggiori attenzioni negli studi sul trattamento del dolore da cancro, come evidenziato dalla mole di lavori, revisioni e raccomandazioni pubblicati negli ultimi anni. Per un certo periodo il termine è rimasto ambiguo, sia nel significato tecnico sia in quello semantico, in specie per la difficoltà di traduzione nella maggior parte delle lingue europee [2]. Tuttavia, precedenti analisi hanno messo in luce come tale fenomeno è piuttosto frequente ed è in generale associato maggiormente a aumentato disagio psicologico, ridotta attività fisica e scarsa qualità di vita [3]; oltre che a un elevato carico economico per i pazienti e per il sistema sanitario [4,5].

In molti studi la prevalenza del BTcP è risultata variabile, compresa tra il 30% e il 90% della popolazione con dolore da cancro, probabilmente perché la valutazione è stata effettuata con modalità differenti in vari setting di cura [1,3,6-12]. Inoltre, è probabile che l'imprecisione nella nosologia abbia influenzato

la variabilità osservata in letteratura [2]. Una recente meta analisi ha analizzato i dati epidemiologici sul BTcP nei soggetti con dolore da cancro riportando una prevalenza del 59.2% e un'elevata eterogeneità tra gli studi analizzati [13]. I tassi di prevalenza più bassi sono stati rilevati in studi condotti in ambulatorio (39.9%), e la più alta prevalenza è stata rilevata in studi condotti in hospice (80.5%) [13]. Quest'analisi ha evidenziato come la prevalenza del BTcP sembra essere condizionata dalle fasi della malattia, dai diversi setting e dal trattamento del dolore di base.

Il BTcP è stato riscontrato anche in numerose altre condizioni di dolore cronico non da cancro, con percentuali di prevalenza abbastanza simili [14-17]. Come negli adulti, il BTcP è abbastanza frequente anche nei bambini, sebbene tale aspetto non sia stato particolarmente studiato. Infatti, i dati in questo campo sono molto scarsi [18].

Tradizionalmente gli oppiacei orali, come la morfina, sono stati l'unico trattamento disponibile per il BTcP [19]. Sfortunatamente il tempo d'azione degli oppiacei (es. morfina e ossicodone) non risulta appropriato per il trattamento del BTcP a causa della rapida insorgenza del dolore, dell'elevata intensità e della breve durata di un evento [19]. Nuovi farmaci sono stati sviluppati per fornire un'azione sufficientemente rapida a contrastare questi picchi di dolore a rapida insorgenza; tra questi ci sono i farmaci a base di fentanyl citrato somministrabili per via non invasiva (es. pastiglie oromucosali e spray nasali)

[20]. Studi controllati randomizzati hanno dimostrato che tutte queste formulazioni offrono un efficace sollievo dal dolore con una rapida insorgenza d'azione (10-15 minuti) e una buona tollerabilità [20].

Recentemente un nuovo farmaco a base di fentanyl citrato (fentanyl citrato sublinguale) è stato approvato per il trattamento del BTcP. Questa nuova formulazione in compressa sublinguale è composta da un nucleo centrale neutro circondato dallo strato di fentanyl citrato. Un ulteriore strato alcalinizzante circonda lo strato di fentanyl citrato e ne incrementa la solubilità e la velocità di dissoluzione e assorbimento. I risultati clinici sull'utilizzo del fentanyl citrato sublinguale per la gestione del BTcP hanno dimostrato un aumento significativo del sollievo dal dolore già dopo 6 minuti dalla somministrazione [21].

OBIETTIVO

L'obiettivo di questo studio è valutare l'impatto economico atteso dall'ingresso sul mercato del fentanyl citrato sublinguale per la gestione del BTcP.

METODI

Un modello di Budget Impact è stato sviluppato in Microsoft Excel per stimare l'impatto economico del fentanyl citrato sublinguale per la gestione del BTcP dal punto di vista del Servizio Sanitario Nazionale Italiano. Nel modello sono state incluse 7 diverse formulazioni di fentanyl citrato: pastiglie oromucosali (OTFC), compresse sublinguali (FSL), compresse buccali (FBT), spray nasale (INFS), spray nasale con pectina (FPNS), film buccale orosolubile (FBSF), fentanyl citrato sublinguale (FCSL).

Il modello simulava la popolazione Italiana di soggetti con tumore in fase terminale analizzando le risorse sanitarie consumate a causa del BTcP. Il costo complessivo dei soggetti con BTcP trattati con una delle formulazioni di fentanyl citrato presenti sul mercato italiano veniva stimato dal modello che associava a ogni paziente il costo del trattamento farmacologico in base al numero medio di giorni a settimana con BTcP e il numero medio di episodi di BTcP al giorno, assumendo l'utilizzo di una sola somministrazione di fentanyl citrato

per gestire un'evento. Per stimare l'impatto economico dell'inserimento del fentanyl citrato sublinguale nel mercato italiano il modello comparava il costo complessivo di due scenari di mercato: 1) senza l'inserimento di fentanyl citrato sublinguale (scenario attuale) e 2) con l'inserimento di fentanyl citrato sublinguale (scenario alternativo). L'impatto sul budget complessivo è stato calcolato su un periodo di 3 anni: dal 2015 al 2017. Il modello includeva i costi dell'acquisto di fentanyl citrato e gli altri costi sanitari associati all'utilizzo o meno di questi farmaci. Tutte le stime dei costi sono state riportate in EUR 2015.

DATI UTILIZZATI NEL MODELLO: CASO BASE

Tutti i dati utilizzati nel modello sono riportati in Tabella 1 e Tabella 2.

Popolazione trattata

Il modello ha stimato i pazienti oncologici in fase terminale prevalenti (esistenti) in trattamento con oppioidi a rapida insorgenza per i loro episodi di BTcP. Per stimare tale popolazione è stato utilizzato il numero di soggetti morti per causa di tumori in Italia nel 2012 [22], la probabilità dell'84% di avere dolore associato al tumore [23] e la probabilità del 59.2% di avere BTcP nei soggetti che riportano dolore a causa del tumore [24]. Non essendo disponibile in letteratura il numero di soggetti con BTcP trattati con fentanyl citrato in Italia, è stato utilizzato un approccio basato sul consumo complessivo nel territorio italiano delle diverse formulazioni durante il 2014. Più precisamente, partendo dalla media di 2.5 BTcP al giorno per paziente (12,13), dal numero medio di 3.8 giorni con BTcP a settimana [24] e dal numero medio di giorni con BTcP trattati per paziente in Italia (15 giorni), abbiamo stimato la percentuale di soggetti con BTcP trattati in modo che il modello riportasse la stessa spesa sostenuta per il fentanyl citrato in Italia nel 2014 [12,13,24-27]. Questo approccio ha permesso di stimare la percentuale di soggetti con BTcP trattati (69.5%) e di far rimanere il modello coerente con i dati di spesa e consumo di questi farmaci in Italia.

Per stimare la popolazione prevalente

TABELLA 1

DATI EPIDEMIOLOGICI E DEL TRATTAMENTO CON FENTANYL INSERITI NEL MODELLO		
PARAMETRI	VALORE (RANGE)	RIFERIMENTO
DATI EPIDEMIOLOGICI		
Morti per tumore all'anno in Italia	177,351	22
Percentuale di soggetti con dolore nei soggetti con tumore in fase terminale	84.0% (69.0%-100.0%)	23
Percentuale di soggetti con BTcP nei soggetti con dolore e tumore in fase terminale	59.2% (39.9%-80.5%)	13
Numero di giorni con BTcP a settimana	3.8 (1.9-5.7)	24
Numero medio di BTcP per paziente al giorno	2.5 (2.0-3.0)	12,13
Durata terapia media con fentanyl citrato	15.0 (6.0-24.0)	25-27
Percentuale di soggetti con BTcP trattati con prodotti a base di fentanyl citrato	69.5% (52.1%-81.3%)	Assunto
Incremento trimestrale della percentuale di soggetti trattati	0.75% (0%-1.5%)	Assunto
TRATTAMENTO FARMACOLOGICO		
Aderenza al trattamento con fentanyl citrato	95%	Assunto
Costo medio per dose di OTFC	€9.49	28
Costo medio per dose di FSL	€8.51	28
Costo medio per dose di FBT	€9.68	28
Costo medio per dose di INFS	€10.19	28
Costo medio per dose di FPNS	€9.90	28
Costo medio per dose di FBSF	€7.47	28
Costo medio per dose di FCSL	€9.68	28
Numero di dosi somministrate per BTcP	1	Assunto

OTFC = pastiglie oromucosali; FSL = compresse sublinguali; FBT = compresse orosolubili; INFS = spray nasale; FPNS = spray nasale con pectina; FBSF = film buccale orosolubile; FCSL = fentanyl citrato sublinguale; BTcP = breakthrough cancer pain.

di soggetti nel modello, è stato assunto un incremento dello 0.8% di soggetti morti per tumore nei 3 anni di simulazione [22]. Siccome la simulazione si basava sui soggetti con tumore terminali, è stata assunta un'aspettativa di vita di 3 mesi per ogni paziente simulato. Infine per considerare un incremento atteso nell'utilizzo di fentanyl citrato nei 3 anni della simulazione, è stato assunto un incremento annuo del 3.0% dei soggetti trattati per gli episodi di BTcP.

Trattamento con fentanyl citrato

Le stime di utilizzo delle diverse formulazioni di fentanyl citrato in Italia sono state ricavate dai dati IMS [25]. Inoltre per tutte le formulazioni è stato assunto l'utilizzo di una dose per evento di BTcP e un'aderenza

al trattamento del 95%. I costi delle diverse formulazioni sono riportati in Tabella 1 e stimati sulla base del prezzo al pubblico determinato da AIFA [28]. Per la stima del costo totale è stato considerato un utilizzo medio di fentanyl citrato per paziente di 15.0 giorni.

Siccome dalla letteratura si evidenziava un basso impatto sui costi totali da parte degli eventi avversi dovuti all'utilizzo di fentanyl citrato, questi non sono stati considerati nella valutazione [32].

Altre risorse sanitarie

Le altre risorse sanitarie correlate al BTcP e al suo trattamento, incluse nel modello, sono state: le visite mediche, gli accessi al pronto soccorso, le ospedalizzazioni e i

TABELLA 2

ALTRE RISORSE SANITARIE CONSUMATE DIVISE PER FORMULAZIONE DI FENTANYL CITRATO. I DATI SONO ESPRESSI COME NUMERO DI RISORSE CONSUMATE A TRIMESTRE									
PARAMETRO	NESSUN TRATTAMENTO	OTFC	FSL	FBT	INFS	FPNS	FBSF	FCSL	PREZZO UNITARIO (€)
VISITE MEDICHE									
Visite dal medico di medicina generale	8.99	5.95	4.35	5.95	4.35	2.76	8.35	3.07	€ 12.9 (29)
Visite dal medico specialista	4.67	3.09	2.26	3.09	2.26	1.43	4.34	1.60	€ 20.7 (29)
OSPEDALIZZAZIONI									
Ospedalizzazioni	0.88	0.52	0.38	0.52	0.38	0.24	0.73	0.27	€ 3,594.9 (30)
Accessi al pronto soccorso	2.00	1.19	0.87	1.19	0.87	0.55	1.67	0.62	€ 384.8 (31)
TRATTAMENTI NON FARMACOLOGICI									
Fisioterapia	0.53	0.35	0.26	0.35	0.26	0.16	0.49	0.18	€ 10.2 (29)
Psicoterapia	3.51	2.32	1.70	2.32	1.70	1.08	3.26	1.20	€ 19.4 (29)
Agopuntura	0.30	0.20	0.15	0.20	0.15	0.09	0.28	0.10	€ 8.5 (29)
Stimolazione elettrica transcutanea	0.09	0.06	0.01	0.01	0.07	0.01	0.06	0.01	€ 2.6 (29)

OTFC = pastiglie oromucosali; FSL = compresse sublinguali; FBT = compresse orosolubili; INFS = spray nasale; FPNS = spray nasale con pectina; FBSF = film buccale orosolubile; FCSL = fentanyl citrato sublinguale; BTcP = breakthrough cancer pain.

trattamenti non farmacologici (fisioterapia, psicoterapia, agopuntura e stimolazione elettrica transcutanea). Partendo da un consumo medio di queste risorse nei soggetti trattati con fentanyl citrato, ricavato dallo studio di Darbà et al. [32], dal diverso tempo di azione delle varie formulazioni [20,33,34] e in base al parere di esperti è stato stimato il consumo delle altre risorse sanitarie specifico per ogni formulazione (Tabella 2).

Il numero di ospedalizzazioni è stato determinato sulla base del numero di accessi al pronto soccorso stimati per ogni formulazione e in base alla probabilità di essere ospedalizzati dopo un accesso al pronto soccorso [35].

I costi associati al consumo di queste risorse sono stati stimati sulla base delle tariffe di rimborso per le prestazioni ambulatoriali e per l'accesso al pronto soccorso [30,31]. Come costo medio per l'ospedalizzazione è stato utilizzato la media dei DRG per i diversi tumori [29].

Siccome il trattamento medio con fentanyl citrato in Italia assunto nel modello non era sufficiente a coprire tutto il periodo di 3 mesi simulati, l'effetto di fentanyl nella riduzione dei costi legati alle altre risorse sanitarie è stato assunto solo per il 30.7% della simulazione.

Inoltre per i soggetti non aderenti al trattamento con fentanyl è stato assunto un incremento di consumo di risorse sanitarie proporzionale a quanto riportato nel lavoro di Visser et al. [36].

ANALISI D'IMPATTO SUL BUDGET

Dalla stima del costo per il trattamento con fentanyl citrato e degli altri costi sanitari associati, è stato calcolato il costo totale del trattamento per paziente per formulazione negli ultimi 3 mesi di vita. Con il costo medio per paziente per ogni opzione di trattamento, la popolazione target, e le quote effettive di mercato per le diverse formulazioni incluse nello studio è stato stimato l'impatto economico complessivo della gestione del BTcP nel periodo 2015-2017.

Dai dati relativi alle quote di mercato del 2014 sull'effettivo utilizzo dei diversi prodotti a base di fentanyl citrato (Tabella 3) e dalle possibili variazioni di queste quote nei 3 anni successivi è stato stimato lo "Scenario attuale" che rappresentava la situazione di nessun ingresso di nuove formulazioni sul mercato.

Lo "Scenario attuale" è stato confrontato con lo "Scenario alternativo", in cui si è

TABELLA 3

VARIAZIONI DELLE QUOTE DI MERCATO DELLE DIVERSE FORMULAZIONI DI FENTANYL NEI DUE SCENARI

SCENARIO ATTUALE			
	2015	2016	2017
OTFC	9.9%	8.5%	7.4%
FSL	29.1%	31.7%	33.3%
FBT	41.7%	40.7%	40.0%
INFS	4.2%	3.6%	3.4%
FPNS	14.1%	13.8%	13.4%
FBSF	1.1%	1.7%	2.4%
SCENARIO ALTERNATIVO			
	2015	2016	2017
OTFC	8.7%	7.4%	6.5%
FSL	25.0%	24.3%	23.6%
FBT	39.2%	37.0%	32.1%
INFS	3.9%	3.3%	3.0%
FPNS	13.7%	13.0%	12.4%
FBSF	1.0%	1.4%	1.8%
FCSL	8.5%	13.5%	20.6%

OTFC = pastiglie oromucosali; FSL = compresse sublinguali; FBT = compresse orosolubili; INFS = spray nasale; FPNS = spray nasale con pectina; FBSF = film buccale orosolubile; FCSL = fentanyl citrato sublinguale; BTcP = breakthrough cancer pain.

ipotizzato l'ingresso di fentanyl citrato sublinguale sul mercato e un aumento della quota di quest'ultimo nei 3 anni della simulazione (Tabella 3). Nell'analisi base, l'impatto economico potenziale è stato stimato valutando la differenza di costi tra lo "Scenario attuale" e lo "Scenario alternativo".

ANALISI DI SENSIBILITÀ

In modo da valutare la solidità dei risultati e l'impatto delle singole variabili su di questi, è stata eseguita un'analisi di sensibilità a una via. Il valore base delle singole variabili è stato modificato utilizzando dei valori minimi e massimi basati sull'intervallo di confidenza, se disponibile, o utilizzando una variazione di $\pm 25\%$ o 50% rispetto al valore base. Le analisi sono state eseguite variando un solo parametro alla volta.

Siccome le quote di mercato assunte per fentanyl citrato sublinguale e il consumo delle altre risorse sanitarie legate alla formulazione di fentanyl comprendevano più variabili collegate direttamente tra loro, per l'analisi di sensibilità sono state assunte delle variazioni simultanee delle altre risorse sanitarie consumate utilizzando le diverse formulazioni

(Supplemento 1) e delle quote di mercato nello "Scenario alternativo" (Supplemento 2).

RISULTATI

Il modello sviluppato ha fornito una stima del numero di soggetti con BTcP trattati con fentanyl citrato nei tre anni simulati (Tabella 4). Il numero di soggetti si aggirava attorno ai 65,000 e variava dai 62,475 nel 2015 ai 68,864 nel 2017.

Il costo totale nello "Scenario attuale" stimato per i tre anni simulati era di €64.58, €67.68 e €70.90 milioni rispettivamente per l'anno 2015, 2016 e 2017 (Tabella 4). La spesa farmaceutica pesava sul costo complessivo per il 34.0% nel 2015, 33.9% nel 2016 e 33.8% nel 2017. Mentre nello "Scenario alternativo", che comprendeva l'introduzione di fentanyl citrato sublinguale nel mercato italiano con quote crescenti nei 3 anni simulati, il costo totale stimato era di €63.86, €66.12 e €68.21 milioni rispettivamente per l'anno 2015, 2016 e 2017 (Tabella 4). La spesa farmaceutica pesava sul costo complessivo per il 34.5% nel 2015, 35.0% nel 2016 e 35.6% nel 2017.

Complessivamente lo "Scenario alternativo" mostrava un costo totale minore

TABELLA 4

RISULTATI DELL'ANALISI BASE DI BUDGET IMPACT				
	2015	2016	2017	TOTALE
Numero di soggetti trattati	62,475	65,648	68,864	196,987
SCENARIO ATTUALE				
OTFC	€ 7,815,476	€ 6,822,216	€ 6,214,986	€ 20,852,679
FSL	€ 16,045,896	€ 18,613,457	€ 20,787,104	€ 55,446,457
FBT	€ 30,429,827	€ 31,369,487	€ 32,285,614	€ 94,084,928
INFS	€ 2,737,771	€ 2,479,754	€ 2,368,165	€ 7,585,690
FPNS	€ 6,929,200	€ 7,091,650	€ 7,254,488	€ 21,275,338
FBSF	€ 625,245	€ 1,303,404	€ 1,990,934	€ 3,919,583
Costo Totale	€ 64,583,414	€ 67,679,969	€ 70,901,292	€ 203,164,675
SCENARIO ALTERNATIVO				
OTFC	€ 7,270,639	€ 5,995,408	€ 5,449,938	€ 18,715,986
FSL	€ 14,567,501	€ 14,882,473	€ 15,174,071	€ 44,624,044
FBT	€ 29,309,445	€ 28,862,576	€ 27,162,220	€ 85,334,241
INFS	€ 2,639,407	€ 2,281,542	€ 2,091,423	€ 7,012,372
FPNS	€ 6,804,118	€ 6,760,580	€ 6,755,108	€ 20,319,807
FBSF	€ 566,414	€ 1,149,600	€ 1,565,875	€ 3,281,888
FCSL	€ 2,699,696	€ 6,185,587	€ 10,007,448	€ 18,892,730
Costo Totale	€ 63,857,220	€ 66,117,766	€ 68,206,083	€ 198,181,068
Differenza di costo tra Scenario attuale e Scenario alternativo	-€ 726,194	-€ 1,562,204	-€ 2,695,209	-€ 4,983,607

OTFC = pastiglie oromucosali; FSL = compresse sublinguali; FBT = compresse orosolubili; INFS = spray nasale; FPNS = spray nasale con pectina; FBSF = film buccale orosolubile; FCSL = fentanyl citrato sublinguale; BTcP = breakthrough cancer pain.

con un risparmio di circa €4.98 milioni nel periodo simulato (Tabella 4). Invece nei singoli anni il risparmio era di circa €0.73 milioni nel 2015, €1.56 milione nel 2016 e €2.70 milioni nel 2017.

Il risparmio legato allo “Scenario alternativo” stimato dal nostro modello era dovuto a una riduzione negli altri costi sanitari considerati nella valutazione. Infatti come riportato nel Grafico 1 la riduzione degli altri costi sanitari era rispettivamente di circa €0.80 milioni nel 2015, €1.75 milioni nel 2016 e €2.98 milioni nel 2017. La riduzione totale dei costi era di poco inferiore per via di un piccolo aumento della spesa farmaceutica nello “Scenario alternativo” rispetto allo “Scenario attuale”; più precisamente il costo

per la spesa farmaceutica era maggiore di €74,055 nel 2015, €184,607 nel 2016 e di €286,819 nel 2017.

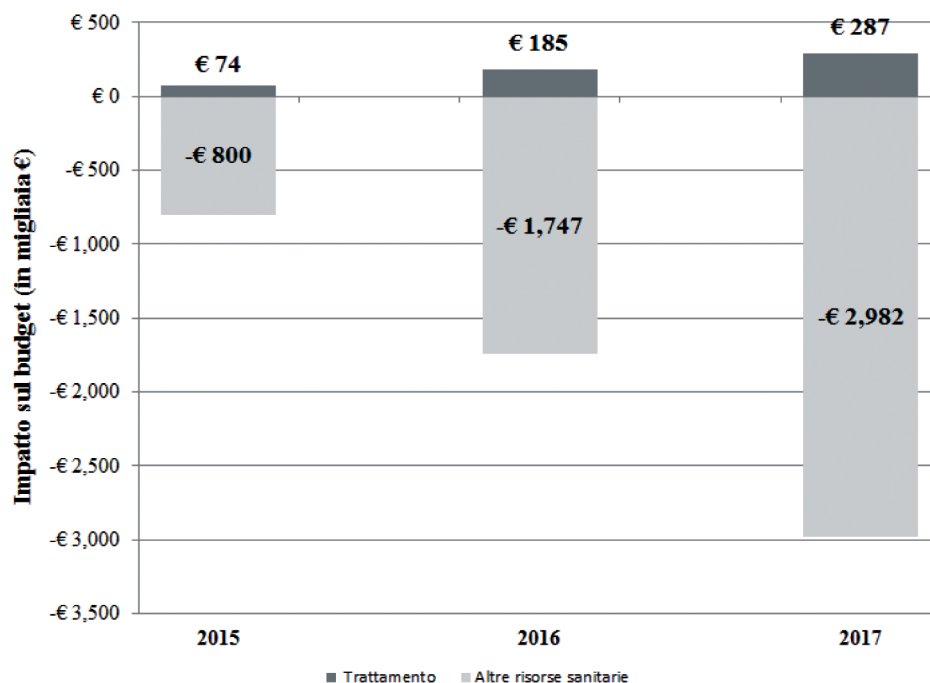
ANALISI DI SENSIBILITÀ

Le analisi di sensibilità a una via sono state eseguite per esaminare come la variazione dei valori dei parametri chiave potesse influenzare i risultati ottenuti con l'analisi base. Le analisi sono state eseguite variando un solo parametro alla volta e i risultati sono riportati in Tabella 5.

I risultati del modello erano maggiormente sensibili alle variazioni del numero di giorni con BTcP a settimana, dalla durata media della terapia con fentanyl, dal consumo delle altre

FIGURA 1

DIFFERENZE TRA LE DIVERSE VOCI DI COSTO CONSIDERATE NEL MODELLO PER I DUE SCENARI SIMULATI. I RISULTATI SONO RIPORTATI PER SINGOLO ANNO SIMULATO



risorse sanitarie nelle diverse formulazioni e nella percentuale di soggetti con BTcP nei soggetti con dolore e tumore in fase terminale (Tabella 5). In tutte le analisi di sensibilità prodotte, il modello mostrava un risparmio di denaro nello “Scenario alternativo” in cui era simulato l’ingresso di fentanyl citrato sublinguale nel mercato.

DISCUSSIONE

Lo studio ha valutato l’impatto economico dell’inserimento sul mercato Italiano di fentanyl citrato sublinguale un farmaco a base di fentanyl citrato per il trattamento del BTcP. Per questa valutazione è stato sviluppato un modello di Budget Impact che ha stimato l’impatto economico di questo farmaco nel periodo 2015-2017.

Dai risultati ottenuti dal modello è stato possibile calcolare il numero di soggetti con tumore terminale, che sperimentano BTcP e trattati con una delle formulazioni di fentanyl citrato in Italia. Più precisamente il modello ha stimato un numero complessivo di soggetti pari a 62,475 nel 2015 e che aumentava fino a 68,864 nel 2017. Questa popolazione rappresentava

il 69,5% dei soggetti che secondo il modello avrebbero dovuto accedere al trattamento perché soggetti con BTcP e dolore causato da tumore.

Nello “Scenario attuale”, che non considerava l’ingresso di fentanyl citrato sublinguale nel mercato, il costo complessivo stimato per la gestione del BTcP nella popolazione trattata era di € 64.58, € 67.68 e € 70.90 milioni, rispettivamente per gli anni 2015, 2016 e 2017. Invece nello “Scenario alternativo”, dove era assunto l’ingresso di fentanyl citrato sublinguale, il costo complessivo stimato era di € 63.86, € 66.12 e € 68.21 milioni, rispettivamente per gli anni 2015, 2016 e 2017.

Questi risultati suggeriscono che l’uso crescente di fentanyl citrato sublinguale e la variazione d’utilizzo delle altre formulazioni di fentanyl citrato, potrebbero comportare un risparmio complessivo dal 2015 al 2017 di €4.98 milioni per il Servizio Sanitario Nazionale Italiano. Tale risparmio rappresenterebbe una diminuzione del 2.5% sulla spesa totale relativa alla gestione del BTcP nella popolazione con tumore in fase terminale. Il risparmio complessivo associato allo scenario con fentanyl citrato sublinguale stimato dal modello era dovuto a una diminuzione di €5,53 milioni dei costi relativi alle altre risorse sanitarie

TABELLA 5

ANALISI DI SENSIBILITÀ A UNA VIA PER I PARAMETRI PRINCIPALI DEL MODELLO DI BUDGET IMPACT

PARAMETRI	VALORE BASE	VARIAZIONI VALORE BASE	2015	2016	2017	TOTALE
Numero di giorni con BTcP a settimana	3.8	1.9	-€ 1,526,444	-€ 3,309,014	-€ 5,677,238	-€ 10,512,696
		5.7	-€ 459,444	-€ 979,934	-€ 1,701,200	-€ 3,140,578
Durata terapia media con fentanyl citrato	15.0	6.0	-€ 290,478	-€ 624,881	-€ 1,078,084	-€ 1,993,443
		24.0	-€ 1,161,911	-€ 2,499,526	-€ 4,312,335	-€ 7,973,772
Altre risorse sanitarie consumate tra le diverse formulazioni di fentanyl citrato	Tabella 2	Supplement 1	-€ 326,069	-€ 688,798	-€ 1,204,195	-€ 2,219,063
		Supplement 1	-€ 1,126,312	-€ 2,435,596	-€ 4,186,206	-€ 7,748,114
Percentuale di soggetti con BTcP nei soggetti con dolore e tumore in fase terminale	59.2%	39.9%	-€ 489,445	-€ 1,052,904	-€ 1,816,535	-€ 3,358,884
		80.5%	-€ 987,477	-€ 2,124,280	-€ 3,664,938	-€ 6,776,696
Percentuale di soggetti con BTcP trattati con prodotti a base di fentanyl citrato	69.5%	52.1%	-€ 548,229	-€ 1,193,430	-€ 2,084,125	-€ 3,825,784
		81.3%	-€ 846,883	-€ 1,812,291	-€ 3,109,623	-€ 5,768,798
Percentuale di soggetti con dolore nei soggetti con tumore in fase terminale	84.0%	69.0%	-€ 596,517	-€ 1,283,239	-€ 2,213,922	-€ 4,093,678
		100.0%	-€ 864,517	-€ 1,859,766	-€ 3,208,583	-€ 5,932,866
Quote di mercato di FCSL	Tabella 3	Supplement 2	-€ 537,849	-€ 1,326,625	-€ 2,506,773	-€ 4,371,247
		Supplement 2	-€ 914,628	-€ 1,797,782	-€ 2,883,646	-€ 5,596,056
Incremento trimestrale della percentuale di soggetti trattati	0.75%	0.0%	-€ 710,837	-€ 1,472,973	-€ 2,440,827	-€ 4,624,638
		1.5%	-€ 741,551	-€ 1,651,434	-€ 2,949,592	-€ 5,342,577
Numero medio di BTcP per paziente al giorno	2.5	2.0	-€ 741,005	-€ 1,599,125	-€ 2,752,573	-€ 5,092,704
		3.0	-€ 711,383	-€ 1,525,282	-€ 2,637,846	-€ 4,874,511

FCSL= fentanyl citrato sublinguale; BTcP = breakthrough cancer pain.

consumate e a un aumento di €0.55 milioni dei costi relativi alla terapia farmacologica con fentanyl citrato.

Il risparmio ottenuto con l'inserimento del fentanyl citrato sublinguale come nuova terapia del BTcP, deriva sostanzialmente da una riduzione del consumo di risorse sanitarie quali visite mediche, accessi al pronto soccorso e ospedalizzazioni. Questa riduzione, per quanto non sia direttamente monetizzabile, potrebbe permettere alle strutture sanitarie di ottimizzare la gestione dei pazienti con BTcP, grazie all'aumento di tempo e risorse a disposizione del personale medico e infermieristico.

Nello studio è stata valutata la validità dei risultati e l'impatto delle singole variabili su di essi attraverso una serie di analisi di sensibilità. In tutte queste analisi è stato sempre evidenziato un risparmio legato allo scenario con fentanyl citrato sublinguale, anche se è stata riscontrata una maggiore sensibilità dei risultati per i seguenti parametri: numero di giorni con BTcP a settimana, consumo delle altre risorse sanitarie nelle diverse formulazioni e la percentuale di soggetti con BTcP tra quelli con dolore e tumore in fase terminale.

Il fentanyl citrato presenta delle caratteristiche farmacologiche adatte per il trattamento del BTcP, in quanto offre un efficace sollievo dal dolore con una rapida insorgenza d'azione (5-15 minuti) e una buona tollerabilità nelle diverse formulazioni con cui è commercializzato [20,21,33,34]. All'interno di diversi prodotti a base di fentanyl citrato disponibili, va però tenuto in considerazione che non tutte le formulazioni sono adatte per tutti i pazienti con BTcP per via di diversi vantaggi e svantaggi legati alla formulazione [37]. Quest'aspetto determina la variabilità di utilizzo e diffusione delle diverse formulazioni.

Come in ogni modello, anche questo presenta delle limitazioni che meritano una discussione. Nonostante il modello sia stato sviluppato basandosi sulle evidenze presenti in letteratura e sul parere di esperti nella gestione del BTcP e del suo trattamento, alcuni parametri presentano una significativa incertezza a causa della scarsa disponibilità di informazioni. I dati epidemiologici di prevalenza di dolore nei pazienti con tumore, di prevalenza di BTcP e la percentuale di soggetti trattati con fentanyl sono i parametri con la maggiore variabilità in letteratura [13,23,38]. Nel nostro modello sono stati utilizzati i dati di una survey europea su circa 5000 soggetti con tumore condotta nel 2009 e una meta-analisi per la stima

delle prevalenze di BTcP, mentre la percentuale dei soggetti trattati è stata stimata utilizzando i dati di durata di trattamento medio, l'incidenza di episodi di BTcP e i dati di spesa per le diverse formulazioni di fentanyl citrato in Italia nel 2014 [12,13,23-27]. Nonostante le stime usate siano basate su i migliori dati a disposizione, studi ad hoc restano necessari per ottenere una stima più solida della popolazione trattata. In particolare una maggiore stratificazione dei dati epidemiologici in base al setting (hospice, territoriale, etc.) e allo stadio del tumore sarebbero di grande importanza per avere informazioni adeguate sulla stima del problema del BTcP nei pazienti oncologici e per determinare il numero esatto dei soggetti che dovrebbero accedere al trattamento con fentanyl citrato.

L'altro aspetto che merita ulteriori approfondimenti è il consumo delle risorse sanitarie per le diverse formulazioni di fentanyl. A causa delle scarse informazioni presenti in letteratura, la stima di questi parametri si è basata sul consumo medio di risorse utilizzate dai soggetti trattati con fentanyl citrato, ricavato dallo studio di Darbà et al. [32], dal diverso tempo di azione delle varie formulazioni [20,33,34] e in base al parere di esperti. L'utilizzo del diverso tempo di azione delle varie formulazioni, come discriminante nella determinazione delle altre risorse consumate è stato scelto sulla base del metodo utilizzato in un'analisi di costo-efficacia da Visser et al. dove erano comparate diverse formulazioni di fentanyl citrato nel trattamento del BTcP [36].

La più rapida efficacia clinica del fentanyl citrato sublinguale rispetto ad altre formulazioni attualmente utilizzate potrebbe quindi determinare un risparmio. L'inserimento di questa nuova formulazione potrebbe permettere una migliore gestione degli episodi di BTcP, riducendo il ricorso a ulteriori risorse sanitarie a causa di un dolore non controllato in maniera ottimale. Sicuramente future ricerche sulla stima diretta della variazione del consumo delle altre risorse sanitarie consumate a causa del BTcP a seconda della formulazioni di fentanyl utilizzata potranno fornire una stima più precisa dell'impatto economico dei diversi farmaci e permettere di ottenere risultati più robusti.

CONCLUSIONI

Il risultato dell'analisi eseguita in questo studio riporta la possibilità di risparmiare

per il Servizio Sanitario Italiano attraverso l'ingresso di fentanyl citrato sublinguale in Italia e attraverso le modifiche delle quote di mercato che questo farmaco produrrà sulle altre formulazioni a base di fentanyl citrato in commercio. Il risparmio complessivo nei 3 anni simulati si attesta attorno a €4.98 milioni che rappresenta una riduzione del 2.5% rispetto allo scenario in cui non era simulato l'ingresso di fentanyl citrato sublinguale nel mercato.

Inoltre, attraverso lo sviluppo del modello e l'utilizzo di questo è stata evidenziata la necessità di robusti dati epidemiologici

relativi al problema dei BTcP nei pazienti con tumore e un probabile sotto trattamento di questi soggetti che richiede una riflessione a livello organizzativo e gestionale dei pazienti oncologici. La necessità di altre valutazioni, basate su dati epidemiologici più precisi e allargate anche al gruppo di soggetti con BTcP in fase non terminale, è necessaria per avere un quadro più preciso del carico epidemiologico ed economico associato alla gestione del BTcP e del possibile effetto dell'utilizzo dei diversi prodotti a base di fentanyl citrato su di questo.

Bibliografia

- [1] Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain* 1990; 41: 273-281.
- [2] Mercadante S, Radbruch L, Caraceni A et al. Episodic (breakthrough) pain. *Cancer* 2002; 94: 832-839.
- [3] Portenoy RK, Payne D, Jacobson P. Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain. *Pain* 1999; 81: 129-134.
- [4] Fortner BV, Demarco G, Irving G, et al. Description and predictors of direct and indirect costs of pain reported by cancer patients. *J Pain Symptom Manage*. 2003;25:9-18.
- [5] Fortner BV, Okon TA, Portenoy RK. A survey of pain-related hospitalizations, emergency department visits, and physician office visits reported by cancer patients with and without history of breakthrough pain. *J Pain*. 2002 Feb;3(1):38-44.
- [6] Hwang SS, Chang VT, Kasimis B. Cancer breakthrough pain characteristics and responses to treatment at a VA medical center. *Pain* 2003; 101: 55-64.
- [7] Zeppetella G, O'Doherty CA, Collins S. Prevalence and characteristics of breakthrough pain in cancer patients admitted to a hospice. *J Pain Symptom Manage* 2000; 20: 87-92.
- [8] Fine PG, Busch MA. Characterization of breakthrough pain by hospice patients and their caregivers. *J Pain Symptom Manage* 1998; 16: 179-183.
- [9] Gómez-Batiste X, Madrid F, Moreno F et al. Cancer pain: prevalence and characteristics in patients in Catalonia, Spain. *J Pain Symptom Manage* 2002; 24: 45-52.
- [10] Swanwick M, Haworth M, Lennard RF. The prevalence of episodic pain in cancer: a survey of hospice patients on admission. *Palliat Med* 2001; 15: 9-18.
- [11] Petzke F, Radbruch L, Zech D et al. Temporal presentation of chronic cancer pain: transitory pains on admission to a multidisciplinary pain clinic. *J Pain Symptom Manage* 1999; 17: 391-401.
- [12] Caraceni A, Bertetto O, Labianca R, et al. Breakthrough/Episodic Pain Italian Study Group. Episodic (breakthrough) pain prevalence in a population of cancer pain patients. Comparison of clinical diagnoses with the QUDEI-Italian questionnaire for intense episodic pain. *J Pain Symptom Manage*. 2012 May;43(5):833-41.
- [13] Deandrea S, Corli O, Consonni D, Villani W, Greco MT, Apolone G. Prevalence of breakthrough cancer pain: a systematic review and a pooled analysis of published literature. *J Pain Symptom Manage*. 2014 Jan;47(1):57-76.
- [14] Svendsen K, Andersen S, Arnason S et al. Breakthrough pain in malignant and non-malignant diseases: a review of prevalence, characteristics and mechanisms. *Eur J Pain* 2005; 9: 195-206.
- [15] Højsted J, Nielsen PR, Eriksen J et al. Breakthrough pain in opioid-treated chronic non-malignant pain patients referred to a multidisciplinary pain centre: a preliminary study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50: 1290-1296.
- [16] Portenoy RK, Bennett DS, Rauck R et al. Prevalence and characteristics of breakthrough pain in opioid-treated patients with chronic noncancer pain. *J Pain* 2006; 7: 583-591.
- [17] Zeppetella G, O'Doherty CA, Collins S. Prevalence and characteristics of breakthrough pain in patients with non-malignant terminal disease admitted to a hospice. *Palliat Med* 2001; 15: 243-246.
- [18] Friedrichsdorf SJ, Finney D, Bergin M et al. Breakthrough pain in children with cancer. *J Pain Symptom Manage* 2007; 34: 209-216.
- [19] Mercadante S. Pharmacotherapy for breakthrough cancer pain. *Drugs*. 2012;72:181-190.
- [20] Taylor DR. Single-dose fentanyl sublingual spray for breakthrough cancer pain. *Clin Pharmacol*. 2013 Jul 24;5:131-41.

- [21] Novotna S, Valentova K, Fricova J, Richterova E, Harabisova S, Bullier F, Trinquet F; ETHYFYL Study Group. 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 Mar 1;36(3):357-67.
- [22] Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT) - http://dati.istat.it/Index.aspx?DataSetCode=DCIS_MORTALITA1
- [23] Breivik H, Cherny N, Collett B, de Conno F, Filbet M, Foubert AJ, Cohen R, Dow L. Cancer-related pain: a pan-European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes. *Ann Oncol.* 2009 Aug;20(8):1420-33.
- [24] Di Palma M, Poulain P, Pichard E. [What's new in the treatment of cancer pain?]. *Bull Cancer.* 2004;91:95-98. French
- [25] IMS Health - <http://www.imshealth.com/portal/site/imshealth>
- [26] LPD Thales - YTD/12/2012
- [27] SPM Dataview - YTD/12/2013
- [28] Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) - <http://www.agenziafarmaco.gov.it/>
- [29] Accordo interregionale per la compensazione della mobilità sanitaria - www.regioni.it/download/news/297405
- [30] G.U. 2013 Supplemento ordinario n. 8 alla GAZZETTA UFFICIALE Serie generale - n. 23
- [31] Ministero della Salute - Progetto Mattoni SSN: Pronto Soccorso e sistema 118 . Proposta metodologica per la valutazione dei costi dell'emergenza 2007.
- [32] Darbà J, Kaskens L, Sánchez-de la Rosa R. Budget impact analysis of the fentanyl buccal tablet for treatment of breakthrough cancer pain. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2013 Dec 16;6:1-9.
- [33] Kress HG, Oroska A, Kaczmarek Z, Kaasa S, Colberg T, Nolte T. Efficacy and tolerability of intranasal fentanyl spray 50 to 200 microg for breakthrough pain in patients with cancer: a phase III, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial with a 10-month, open-label extension treatment period. *Clin Ther.* 2009 Jun;31(6):1177-91.
- [34] Portenoy RK, Burton AW, Gabrail N, Taylor D; Fentanyl Pectin Nasal Spray 043 Study Group. A multicenter, placebo-controlled, double-blind, multiple-crossover study of Fentanyl Pectin Nasal Spray (FPNS) in the treatment of breakthrough cancer pain. *Pain.* 2010 Dec;151(3):617-24.
- [35] Schuur JD, Venkatesh AK. The growing role of emergency departments in hospital admissions. *N Engl J Med.* 2012 Aug 2;367(5):391-3.
- [36] Vissers DC, Lenre M, Tolley K, Jakobsson J, Sendersky V, Jansen JP. An economic evaluation of short-acting opioids for treatment of breakthrough pain in patients with cancer. *Value Health.* 2011 Mar-Apr;14(2):274-81.
- [37] Zucco F, Bonezzi C, Fornasari D. Breakthrough cancer pain (BTCP): a synthesis of taxonomy, pathogenesis, therapy, and good clinical practice in adult patients in Italy. *Adv Ther.* 2014 Jul;31(7):657-82.
- [38] van den Beuken- Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG, Schouten HC, van Kleef M, Patijn J. Prevalence of pain van in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol.* 2007 Sep;18(9):1437-49.



SUPPLEMENTO 1

Valori utilizzati per il consumo delle altre risorse sanitarie per effettuare l'analisi di sensibilità a una via. Nella Tabella 1A sono riportati i valori relativi allo scenario in cui le differenze di consumo di risorse tra le diverse formulazioni sono ridotte del 50% rispetto all'analisi base. Nella Tabella 1B sono riportati i valori relativi allo scenario in cui le differenze di consumo di risorse tra le diverse formulazioni sono aumentate del 50% rispetto all'analisi base.

TABELLA 1A

ALTRE RISORSE SANITARIE CONSUMATE DIVISE PER FORMULAZIONE DI FENTANYL CITRATO: DIFFERENZE DI CONSUMO TRA FORMULAZIONI RIDOTTE DEL 50%. I DATI SONO ESPRESSI COME NUMERO DI RISORSE CONSUMATE A TRIMESTRE								
PARAMETRO	NESSUN TRATTAMENTO	OTFC	FSL	FBT	INFS	FPNS	FBSF	FCSL
VISITE MEDICHE								
Visite dal medico di medicina generale	2.759	1.827	1.582	1.827	1.582	1.337	2.196	1.386
Visite dal medico specialista	1.432	0.949	0.821	0.949	0.821	0.694	1.140	0.719
OSPEDALIZZAZIONI								
Ospedalizzazioni	0.269	0.160	0.139	0.160	0.139	0.117	0.192	0.121
Accessi al pronto soccorso	0.614	0.365	0.316	0.365	0.316	0.267	0.439	0.277
TRATTAMENTI NON FARMACOLOGICI								
Fisioterapia	0.162	0.107	0.093	0.107	0.093	0.078	0.129	0.081
Psicoterapia	1.077	0.713	0.617	0.713	0.617	0.522	0.857	0.541
Agopuntura	0.093	0.061	0.053	0.061	0.053	0.045	0.074	0.047
Stimolazione elettrica transcutanea	0.027	0.018	0.011	0.011	0.019	0.011	0.018	0.011

OTFC = pastiglie oromucosali; FSL = compresse sublinguali; FBT = compresse orosolubili; INFS = spray nasale; FPNS = spray nasale con pectina; FBSF = film buccale orosolubile; FC SL = fentanyl citrato sublinguale; BTcP = breakthrough cancer pain.

TABELLA 1B

ALTRE RISORSE SANITARIE CONSUMATE DIVISE PER FORMULAZIONE DI FENTANYL CITRATO: DIFFERENZE DI CONSUMO TRA FORMULAZIONI AUMENTATE DEL 50%. I DATI SONO ESPRESSI COME NUMERO DI RISORSE CONSUMATE A TRIMESTRE								
PARAMETRO	NESSUN TRATTAMENTO	OTFC	FSL	FBT	INFS	FPNS	FBSF	FCSL
VISITE MEDICHE								
Visite dal medico di medicina generale	2.759	1.827	1.091	1.827	1.091	0.356	2.934	0.503
Visite dal medico specialista	1.432	0.949	0.566	0.949	0.566	0.185	1.523	0.261
OSPEDALIZZAZIONI								
Ospedalizzazioni	0.269	0.160	0.096	0.160	0.096	0.031	0.257	0.044
Accessi al pronto soccorso	0.614	0.365	0.218	0.365	0.218	0.071	0.587	0.101
TRATTAMENTI NON FARMACOLOGICI								
Fisioterapia	0.16	0.11	0.08	0.11	0.08	0.05	0.15	0.06
Psicoterapia	1.08	0.71	0.52	0.71	0.52	0.33	1.00	0.37
Agopuntura	0.09	0.06	0.04	0.06	0.04	0.03	0.09	0.03
Stimolazione elettrica transcutanea	0.03	0.02	0.00	0.00	0.02	0.00	0.02	0.00

OTFC = pastiglie oromucosali; FSL = compresse sublinguali; FBT = compresse orosolubili; INFS = spray nasale; FPNS = spray nasale con pectina; FBSF = film buccale orosolubile; FC SL = fentanyl citrato sublinguale; BTcP = breakthrough cancer pain.

SUPPLEMENTO 2

Valori utilizzati per effettuare l'analisi di sensibilità a una via sui parametri relative alle quote di mercato di fentanyl citrato sublinguale. Nella Tabella 2 sono riportati i valori relativi allo scenario in cui le quote di mercato di fentanyl citrato sublinguale sono ridotte e aumentate del 25% rispetto all'analisi base.

TABELLA 2

VARIAZIONI DELLE QUOTE DI MERCATO DELLE DIVERSE FORMULAZIONI DI FENTANYL NELLO SCENARIO ALTERNATIVO IN CUI SI SIMULA L'INGRESSO NEL MERCATO DI FENTANYL CITRATO SUBLINGUALE						
FORMULAZIONE DI FENTANYL CITRATO	SCENARIO ALTERNATIVO					
	RIDUZIONE DEL 25%			AUMENTO DEL 25%		
	2015	2016	2017	2015	2016	2017
OTFC	8.9%	7.7%	6.9%	8.5%	7.2%	6.1%
FSL	25.6%	25.2%	25.0%	24.4%	23.4%	22.3%
FBT	40.1%	38.3%	33.9%	38.3%	35.6%	30.3%
INFS	4.0%	3.4%	3.1%	3.8%	3.2%	2.8%
FPNS	14.0%	13.5%	13.1%	13.4%	12.5%	11.7%
FBSF	1.0%	1.5%	1.9%	1.0%	1.4%	1.7%
FCSL	6.4%	10.1%	15.5%	10.6%	16.9%	25.8%

OTFC = pastiglie oromucosali; FSL = compresse sublinguali; FBT = compresse orosolubili; INFS = spray nasale; FPNS = spray nasale con pectina; FBSF = film buccale orosolubile; FCSL = fentanyl citrato sublinguale; BTcP = breakthrough cancer pain.

