

Valutazione clinica ed economica di nuovi analgesici per la gestione del dolore cronico

Flaminia Coluzzi¹, Matteo Ruggeri²

Riassunto. La gestione del dolore cronico rappresenta ancora una sfida per i medici. Gli oppioidi rappresentano il caposaldo nel trattamento del dolore cronico severo, non solo per la loro potenza, ma anche perché agiscono come farmaci centrali. Il principale limite al loro utilizzo nella pratica clinica è la prevalenza di effetti collaterali, in particolare nel tratto gastrointestinale, dei quali la stipsi rappresenta il più comune. Due nuove formulazioni sono ora disponibili sul mercato: tapentadol PR (TAP PR) e ossicodone/naloxone (OXN). Una recente meta-analisi ha mostrato che entrambi i farmaci hanno un migliore profilo di tollerabilità rispetto a un oppioide tradizionale, come l'ossicodone CR (OXY CR), ma TAP PR riduce del 47% (RR=0,53) la percentuale di pazienti che interrompono il trattamento a causa degli effetti collaterali, rispetto al 24% (RR=0,76) di OXN. Un simile vantaggio è stato riportato nella riduzione del rischio di sviluppare nausea e/o vomito: TAP PR riduce il rischio del 47% (RR=0,53), mentre OXN riduce il rischio di solo il 10% (RR=0,90). Entrambi i farmaci riducono di circa il 40% il rischio di indurre stipsi (RR=0,61 per TAP PR e per OXN). Questi risultati sono stati recentemente confermati da un confronto diretto delle due formulazioni (TAP PR vs OXN) in pazienti con low back pain cronico con componente neuropatica. Entrambi i farmaci sono risultati efficaci nel ridurre l'intensità del dolore e i sintomi neuropatici, tuttavia TAP PR è risultato superiore a OXN in termini di efficacia analgesica, qualità di vita e tollerabilità, in particolare per quanto riguarda la stipsi e l'aderenza al trattamento. Un'analisi farmaco-economica può essere utile per comprendere i costi di questi vantaggi clinici e può essere fatta utilizzando un'analisi probabilistica e popolando un modello di Markov che simula la transizione nel tempo di 100 pazienti attraverso 4 possibili stati di salute: 1) ancora in trattamento; 2) presenza di effetti collaterali; 3) interruzione del trattamento; 4) decesso. Entrambi i trattamenti (TAP PR e OXN) hanno dimostrato un eccellente profilo costo/beneficio. Nel caso di OXN, in un anno, sono stati guadagnati 0,29 QALY rispetto all'uso di OXY CR con un costo aggiuntivo di € 138, risultando un costo per QALY guadagnato di € 475 (€ 138/0,29). Nel caso di TAP PR, invece, 0,31 QALY sono stati guadagnati con un risparmio aggiuntivo, legato alla riduzione degli effetti collaterali correlati al farmaco, delle ospedalizzazioni e degli accessi nei dipartimenti di emergenza. Perciò, l'utilizzo di TAP PR implica un risparmio medio di € 31,6 per paziente. Questi dati sono i risultati di un modello farmaco-economico e richiedono un'ulteriore validazione nella pratica clinica.

Parole chiave. Dolore cronico, effetti collaterali, farmaco-economia, ossicodone CR, ossicodone-naloxone, tapentadol PR.

Clinical and economical evaluation of new analgesics for the management of chronic pain.

Summary. The management of chronic pain still represent a challenge for physicians. Opioids are the main stem in the treatment of chronic severe pain, not only for their potency, but as they act as central drugs. The main limit to their utilization in clinical practice is the prevalence of side effects, in particular in the gastrointestinal tract, whose constipation represents the most common. Two new formulations are nowadays available on the market: tapentadol PR (TAP PR) and oxycodone/naloxone (OXN). A recent meta-analysis showed that both drugs have a better tolerability profile than a traditional opioid, such as oxycodone CR (OXY CR), but TAP PR reduces by 47% (RR=0.53) the percentage of patients discontinuing treatment because of side effects, compared to 24% (RR=0.76) of OXN. A similar advantage has been reported in the reduction of the risk of developing nausea and/or vomiting: TAP PR reduces the risk by 47% (RR=0.53), while OXN reduces the risk by only by 10% (RR=0.90). Both drugs reduced by about 40% the risk of constipation (RR=0.61 for TAP PR and for OXN). These results have been recently confirmed by a direct comparison of the two formulations (TAP PR vs OXN) in patients with chronic low back pain with neuropathic component. Both drugs were reported to be effective in reducing pain intensity and neuropathic symptoms, however TAP PR resulted superior to OXN in terms of analgesic efficacy, quality of life, and tolerability, in particular regarding constipation and adherence to treatment. A pharmacoeconomic analysis can be useful to understand the costs of these clinical advantages, and can be done by using a probabilistic analysis and by populating a Markov model that simulates the transition in time of 100 patients through 4 different possible health states: 1) still on treatment; 2) presence of adverse events; 3) discontinuation; 4) death. Both treatments (TAP PR and OXN) have been shown to have an excellent cost-effectiveness profile. In the case of OXN, in one year, 0.29 QALYs were gained compared to the use of OXY CR at an additional cost of € 138 resulting in a cost per QALY gained of € 475 (€ 138/0.29). In the case of TAP PR, instead, 0.31 QALYs were gained with additional savings due to the reduction of drug side effects, hospitalizations and emergency department access. Therefore, the use of TAP PR implies an average saving of € 31.6 per patient. These data are the results of a pharmacoeconomic model and require a further validation in clinical practice.

Key words. Adverse events, chronic pain, oxycodone CR, oxycodone-naloxone, pharmacoeconomics, tapentadol PR.

¹Dipartimento di Scienze e Biotecnologie Medico-Chirurgiche, Sapienza Università di Roma; ²ALTEMS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma.

Pervenuto il 15 luglio 2014.

Introduzione

Il dolore cronico rappresenta la causa principale di disabilità nella popolazione adulta e costituisce un pesante carico socioeconomico per la società¹. Un corretto approccio farmacologico al dolore cronico prevede un'accurata diagnosi della tipologia di dolore, un trattamento precoce e protratto nel tempo, orientato sul meccanismo che sottende il dolore cronico, e la scelta di un farmaco sulla base del concetto di appropriatezza terapeutica².

Alla base del processo di cronicizzazione del dolore, ci sono i meccanismi di sensibilizzazione periferica e centrale. Gli antinfiammatori non steroidei (FANS), che sono i farmaci maggiormente utilizzati nella pratica clinica, nonostante i limiti ampiamente riconosciuti legati ai potenziali effetti collaterali sul sistema gastroenterico (GE) e cardiovascolare, possono essere indicati solo per brevi periodi e al più basso dosaggio efficace, solo in condizioni di effettiva riacutizzazione infiammatoria^{3,4}. In tutte le altre situazioni, ben più comuni, di dolore cronico è appropriato utilizzare un analgesico ad azione centrale⁵⁻⁸. Nelle forme di dolore lieve, il farmaco di prima scelta è il paracetamolo, in associazione con oppioidi del secondo gradino (tramadolo) nelle forme di dolore moderato. Quando il dolore diviene grave, numerose raccomandazioni scientifiche hanno oramai supportato l'utilizzo degli oppioidi maggiori⁹.

Purtroppo, accanto a un'indubbia efficacia analgesica, gli oppioidi sono gravati da una serie di effetti collaterali che rendono spesso poco tollerabile il trattamento¹⁰. La maggior parte di essi – nausea, vomito, effetti sul sistema nervoso centrale (SNC) – tende a regredire con il proseguire della terapia, in quanto il paziente va incontro al fenomeno della tolleranza, proprio degli agonisti MOR (mu opioid receptor). Altri, come la stipsi o gli effetti endocrini, si mantengono per tutta la durata del trattamento. In particolare, la stipsi indotta da oppioidi (opioid induced constipation - OIC) rappresenta il maggior ostacolo nel trattamento del dolore cronico e costituisce un costo aggiuntivo mensile di oltre il 50% per ogni soggetto trattato con oppioidi che manifesta tale effetto collaterale¹¹. Questo genera, nella pratica clinica, un circolo vizioso per cui nel tentativo di rendere maggiormente tollerabile una terapia se ne riduce il dosaggio, rendendo in questo modo inefficace il farmaco per la sua attività analgesica¹².

Nuove formulazioni di oppioidi

Recentemente sono state introdotte sul mercato due nuove formulazioni di oppioidi (ossicodone/naloxone - OXN e tapentadolo - TAP), che hanno dimostrato una ridotta incidenza di effetti collaterali a fronte di un'analgesia sovrapponibile a quella di un agonista puro oppioidergico di tipo tradizionale.

L'associazione OXN, a un rapporto fisso di dose 2:1, è stata formulata per ovviare al fenomeno

della stipsi, che rappresenta il vero effetto collaterale da temere nel trattamento cronico con oppioidi, perché non va incontro al fenomeno della tolleranza.

La stipsi indotta da oppioidi è legata alla presenza di MOR nel plesso submucoso e mioenterico dell'apparato gastroenterico (GE), che modula la peristalsi, rallentando il transito, aumentando il riassorbimento di acqua, rendendo le feci dure e causando una difficoltà all'evacuazione. Il naloxone somministrato *per os* lega tali recettori e antagonizza l'effetto dell'ossicodone *in loco*. Tuttavia, vista la bassa biodisponibilità del farmaco, legata all'ampio metabolismo di primo passaggio epatico, il naloxone somministrato *per os* non interferisce con l'effetto analgesico dell'ossicodone a livello centrale¹³. Pertanto il vantaggio sembra essere confinato solo al problema della stipsi, mentre non è prevedibile alcun beneficio nella riduzione di altri effetti non analgesici degli oppioidi, legati all'attività di recettori MOR dislocati in sedi differenti dal sistema GE.

Il TAP, attualmente disponibile nella sua formulazione a rilascio prolungato (TAP PR), rappresenta, invece, una molecola realmente innovativa, capostipite di una nuova classe farmacologica, definita MOR/NRI: agonista dei MOR e inibitore del reuptake della noradrenalina. Questa molecola, definita "more than MOR", grazie al duplice meccanismo d'azione, presenta un numero significativo di vantaggi rispetto a un oppioide tradizionale. Il TAP garantisce un effetto analgesico sovrapponibile a quello di un oppioide tradizionale (ossicodone a rilascio controllato - ossicodone CR), pur avendo un'affinità per i MOR 50 volte inferiore a quella della morfina, compensando con l'analgesia mediata dalla componente NRI^{14,15}. Questo si traduce clinicamente in una ridotta incidenza di tutti gli effetti collaterali legati all'attivazione dei MOR, non solo a livello GE. Uno degli aspetti che maggiormente può interessare il clinico in merito alla riduzione degli effetti legati ai MOR, soprattutto nell'ottica di un utilizzo in ambito di dolore non oncologico, è il basso potenziale di tolleranza e abuso che questo farmaco ha dimostrato sia nei modelli animali sia negli studi clinici¹⁶. Viceversa, l'ossicodone, anche a causa del significativo e duraturo rilascio di dopamina nel SNC, rappresenta l'oppioide che maggiormente espone il paziente al rischio di abuso¹⁷. Infine, il doppio meccanismo d'azione ha dimostrato un'adeguata efficacia anche nelle forme di dolore con componente neuropatica che rappresenta la più invalidante per il paziente e la più difficile da trattare per il medico¹⁸.

Confronto indiretto tra TAP PR e OXN sul profilo della tollerabilità

Pur condividendo questi due nuovi farmaci l'intento comune di prevenire il circolo vizioso analgesia/effetti collaterali (nel caso dell'OXN con focus mirato sul problema stipsi), non sono disponibili

dati di letteratura sul confronto diretto tra queste due formulazioni. Tuttavia, nei trial clinici randomizzati controllati (RCT), entrambi i farmaci sono stati studiati verso uno stesso competitor attivo, l'ossicodone CR (OXY CR), pertanto è possibile confrontarli in maniera indiretta, mettendo in parallelo i risultati dei rispettivi confronti diretti e quantificando il vantaggio in termini di effetti collaterali che può essere ottenuto clinicamente utilizzando le formulazioni nuove rispetto al farmaco oppioide tradizionale.

In una meta-analisi recentemente pubblicata su *Current Medical Research and Opinion*¹⁹, sono stati esaminati rispettivamente 145 e 165 lavori, pubblicati dal 1990 al luglio 2013, su TAP e su OXN, selezionando per l'analisi finale tre RCT controllati per ciascuna formulazione, condotti su pazienti con dolore muscolo-scheletrico, come lombalgia e osteoartrosi o più in generale con dolore cronico non oncologico.

L'outcome primario esaminato è stato l'interruzione del trattamento dovuta a effetti collaterali. Gli altri outcome esaminati sono stati: nausea e vomito, stipsi ed effetti collaterali sul SNC.

La meta-analisi ha dimostrato che entrambi i farmaci hanno un profilo di tollerabilità migliore rispetto all'OXY CR; tuttavia, il TAP PR riduce del 47% (RR=0,53) la percentuale di pazienti che interrompono il trattamento a causa degli effetti collaterali, rispetto al 24% (RR=0,76) dell'associazione OXN. Tale vantaggio si riscontra anche nella riduzione del rischio di sviluppare nausea e/o vomito: il TAP PR riduce il rischio del 47% (RR=0,53), mentre l'OXN riduce il rischio solo del 10% (RR=0,90) (figura 1).

Non sono state registrate differenze in termini di percentuale di pazienti che manifestano stipsi o effetti collaterali sul SNC. Entrambi i farmaci riducono di circa il 40% il rischio di sviluppare stipsi (RR=0,61 per entrambe le formulazioni) e di meno del 10% il rischio di effetti collaterali sul SNC, rispetto all'OXY CR (RR=0,94 per TAP PR e RR=0,91 per OXN).

Questi risultati acquistano ancora più significato se valutati alla luce del campione analizzato. Oltre il 65% dei pazienti arruolati negli studi condotti con TAP PR era opioid naïve, mentre negli studi condotti con OXN tutti i pazienti erano, per criterio di inclusione, già in trattamento con almeno 60 mEq di morfina al giorno. Il campione esaminato nei due bracci di trattamento è di 1556 pazienti nei tre RCT con TAP PR e di 443 pazienti nei tre RCT con OXN. Infine, la durata degli studi è di sole 12 settimane negli studi condotti con OXN, mentre arriva a 52 settimane in almeno uno dei tre studi esaminati con TAP PR.

Da questi risultati si evince che entrambe queste nuove formulazioni mostrano un vantaggio clinico su un oppioide tradizionale, come l'OXY CR; tuttavia, il TAP PR mostra un vantaggio significativo in termini di percentuale di pazienti che interrompono il trattamento a causa degli effetti collaterali e percentuale di pazienti che manifestano nausea e/o vomito.

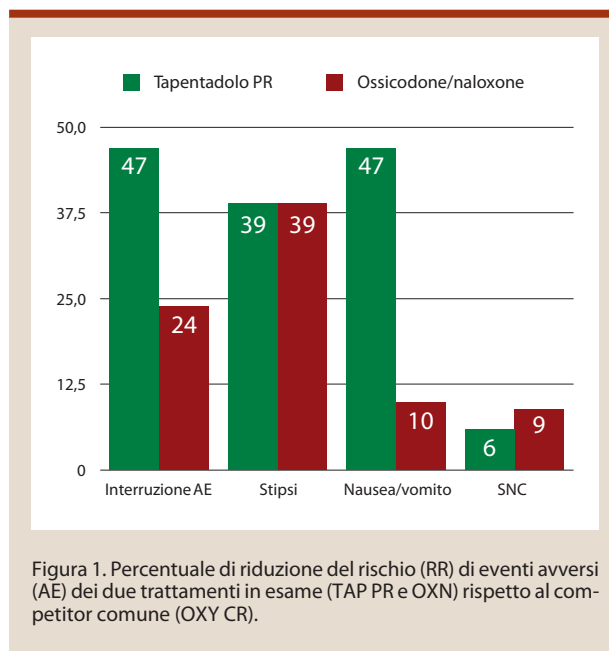


Figura 1. Percentuale di riduzione del rischio (RR) di eventi avversi (AE) dei due trattamenti in esame (TAP PR e OXN) rispetto al competitor comune (OXY CR).

Recentemente sono stati presentati i dati relativi al confronto clinico diretto di queste due formulazioni in una coorte di 258 pazienti affetti da low back pain cronico severo con componente neuropatica, dubbia o certa al Pain Inventory (Score ≥ 13), che a giudizio del clinico richiedessero un approccio terapeutico con oppioidi maggiori. Circa il 58% dei pazienti in entrambi i gruppi presentava una radiculopatia clinicamente rilevabile. Entrambi i trattamenti hanno garantito una significativa riduzione del dolore, tuttavia il vantaggio è risultato statisticamente superiore nei pazienti del gruppo TAP PR in termini di riduzione dell'intensità del dolore (variabilità del 37% tra i due trattamenti dalla rilevazione al baseline), riduzione della componente neuropatica (-2,9 al Pain Detect e variabilità di oltre il 30% in ogni sottoclasse del Neuropathic Pain Symptom Inventory) e miglioramento della qualità di vita (in ogni item dello Short-Form 12). Anche nel profilo di tollerabilità, TAP PR è risultato superiore al competitor OXN, in termini di numero di percentuale di aderenza al trattamento (37,5% con OXN vs 66,2% con TAP PR), incidenza di pazienti che interrompono il trattamento a causa degli effetti collaterali (40,6% con OXN vs 20% con TAP PR), incidenza di effetti collaterali GE (51,6% con OXN vs 44,6% con TAP PR) e in particolare sulla stipsi (25,8% con OXN vs 15,4% con TAP PR)²⁰⁻²².

Valutazione economica

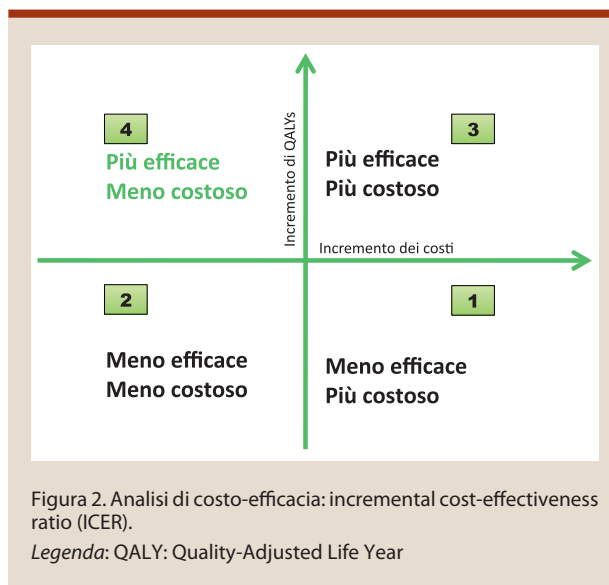
L'esigenza di condurre questo tipo di analisi nasce dal fatto che, sempre più, in un contesto di risorse limitate, si pone la questione di allocare in maniera razionale e informata quote di spesa sanitaria aggiuntiva destinate a produrre salute

incrementale per fasce sempre più ampie di popolazione con aspettative sempre più difficili da soddisfare.

Il dolore cronico, in particolare, ha un costo molto elevato per la società, dato da spese dirette (farmaci, esami diagnostici, visite, ricoveri) e spese indirette (giornate di lavoro perse, invalidità). Pertanto un'accurata valutazione economica va ben oltre il costo della singola molecola e richiede una quantificazione mediante modelli validati di Health Technology Assessment (HTA) dei vantaggi in termini di salute che il costo aggiuntivo di un farmaco o un presidio può offrire al singolo paziente e alla società.

Nel lavoro citato¹⁹, i risultati della meta-analisi sono stati utilizzati per alimentare un modello probabilistico di tipo costo-conseguenza che mira a riprodurre la storia naturale della malattia, simulando, attraverso una catena di Markov, il passaggio nel tempo di 100 pazienti attraverso 4 possibili stati di salute che si possono venire a verificare in corso di trattamento con un dato farmaco: 1) il paziente rimane in trattamento; 2) si verificano eventi avversi; 3) il paziente interrompe la terapia in esame; 4) decesso del paziente (per cause differenti rispetto alla patologia presa in esame). Questi 4 possibili stati di salute vengono poi valorizzati utilizzando dati di utilità e dati di costo. I dati di utilità, reperiti dalla letteratura, sono espressi in termini di QALY (Quality Adjusted Life Years), che rappresenta un'unità di misura utilizzata nelle analisi costi/utilità per combinare l'allungamento della durata di vita di un soggetto con la qualità della stessa (in seguito a un dato trattamento). I dati di costo, invece, vengono ottenuti sulla base del paese in cui l'analisi viene svolta: nel caso dell'Italia, attribuendo le tariffe DRG (disease related group), quelle delle prestazioni ambulatoriali remunerate dal sistema sanitario nazionale e i prezzi del prontuario farmaceutico, alla probabilità di ospedalizzazione e di accesso in pronto soccorso, alle prestazioni diagnostiche e ai farmaci. Con lo stesso metodo, vengono valorizzati anche i costi derivanti dal trattamento degli eventi avversi come la nausea, il vomito e la stipsi.

Utilizzando un'analisi probabilistica, è possibile simulare un profilo di costo-efficacia per tutti i tre trattamenti presi in esame (TAP PR, OXN, e OXY CR), esprimendolo in termini di costo per QALY. Infine, è possibile confrontare tali profili di costo-efficacia calcolando un altro parametro standard universalmente riconosciuto nelle valutazioni farmaco-economiche, che è il rapporto costo-efficacia incrementale (incremental cost-effectiveness ratio - ICER), derivante dal rapporto fra differenza dei costi e differenza delle utilità, associati a ciascuna alternativa di trattamento. Questo tipo di analisi può condurre a quattro possibili risultati relativi al farmaco preso in esame rispetto allo standard di terapia: 1) meno efficace e più costoso; 2) meno efficace e meno costoso; 3) più efficace e più costoso; 4) più efficace e meno costoso (figura 2). Risulta evidente che qualunque farmaco



o presidio che ricada nei casi 1 e 2 di minore efficacia venga scartato, che la situazione ideale sia quella indicata con il numero 4 (più efficace e meno costoso), mentre tutto ciò che ricade nella terza ipotesi (più efficace, ma più costoso) deve essere valutato con grande attenzione. Gli organi preposti alle valutazioni di HTA giudicano solitamente accettabile un incremento di costo annuo compreso di € 30.000/QALY.

Coerentemente con i risultati della meta-analisi, gli autori hanno effettuato i seguenti confronti: OXN vs OXY CR; TAP PR vs OXY CR.

I risultati pubblicati mostrano un ottimo profilo di costo-efficacia per ambedue le nuove formulazioni di oppioidi (TAP PR e OXN). Nel caso dell'OXN, in un anno, un incremento di circa il 29% della salute rispetto all'utilizzo di OXY CR comporta un costo aggiuntivo di circa € 138, con un costo per QALY guadagnato di € 475 (€ 138/0,29). Nel caso di TAP PR, invece, a fronte di un incremento di salute del 31%, i costi aggiuntivi del farmaco sono compensati dalla riduzione degli effetti collaterali, ospedalizzazioni e accessi in pronto soccorso. Pertanto, in conclusione, la scelta di TAP PR comporta un risparmio medio di € 31,6 a paziente.

Le simulazioni utilizzate per sperimentare una serie di scenari alternativi confermano che, al variare di tutti i parametri del modello, utilizzando TAP PR, nel 65% dei casi il guadagno di salute sarebbe associato a un risparmio per il servizio sanitario nazionale (SSN); nei rimanenti casi (35%), il guadagno di salute sarebbe associato a costi aggiuntivi che rimarrebbero, tuttavia, sempre al di sotto di una soglia di € 30.000/QALY, valore di riferimento internazionale per considerare un intervento un buon investimento in salute.

Questo lavoro, in analogia con altri precedentemente pubblicati in contesti differenti dalla realtà italiana^{23,24}, mostra quindi come soluzioni innovative, tese a migliorare la salute di una popolazione

sempre più complessa da gestire, siano possibili a costi sostenibili per il SSN e, in alcuni casi, realizzando addirittura importanti economie.

Trattandosi di un modello probabilistico, resta aperto il problema della riproducibilità di tali risultati in un contesto di pratica reale. In merito a ciò, uno dei parametri critici su cui lavorare riguarda l'organizzazione dei centri di offerta e di gestione dei servizi sanitari. Nel caso del dolore cronico, la riorganizzazione della rete di offerta secondo una logica di tipo hub and spoke, oltre alla creazione di nuove figure professionali specializzate in tale ambito, sembra essere la via più efficiente perché le potenzialità di tali farmaci si traducano in realtà.

Bibliografia

- Breivik H, Collett B, Ventafridda V, et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006; 10: 287-33.
- Woolf CJ. Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Ann Intern Med* 2004; 140: 441-51.
- Hochberg MC, Altman RD, April K, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res* 2012; 64: 465-74.
- Zhang W, Doherty M, Arden N, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 669-81.
- American Geriatrics Society Panel on the Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Patients. Pharmacological management of persistent pain in older patients. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57: 1331-46.
- Mattia C, Coluzzi F, Sarzi Puttini P, Viganò R. Paracetamol/tramadol association: the easy solution for mild-moderate pain. *Minerva Med* 2008; 99: 369-90.
- Kress HG, Ahlbeck K, Aldington D, et al. Managing chronic pain in elderly patients requires a CHANGE of approach. *Curr Med Res Opin* 2014; 30: 1153-64.
- O'Neil CK, Hanlon JT, Marcum ZA Adverse effects of analgesics commonly used by older adults with osteoarthritis: focus on non-opioid and opioid analgesics. *Am J Geriatr Pharmacother* 2012; 10: 331-42.
- 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.
- Kress HG. Unmet needs in drug treatment of chronic severe pain: clinical evidence on current and future concepts. *Eur J Pain* 2009; (3 suppl): 11-5.
- Hjalte F, Berggren AC, Bergendahl H, et al. The direct and indirect costs of opioid-induced constipation. *J Pain Symptom Manage* 2010; 40: 696-703.
- Coluzzi F, Berti M. Change pain: changing the approach to chronic pain. *Minerva Med* 2011; 102: 289-307.
- Simpson K, Leyendecker P, Hopp M, et al. Fixed-ratio combination oxycodone/naloxone compared with oxycodone alone for the relief of opioid-induced constipation in moderate-to-severe noncancer pain. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 3503-12.
- Tzschentke TM, De Vry J, Terlinden R, et al. Tapentadol hydrochloride: analgesic mu-opioid receptor agonist noradrenaline reuptake inhibitor. *Drugs Future* 2006; 31: 1053-61.
- Schröder W, De Vry J, Tzschentke TM, Jahnel U, Christoph T. Differential contribution of opioid and noradrenergic mechanisms of tapentadol in rat models of nociceptive and neuropathic pain. *Eur J Pain* 2010; 14: 814-21.
- Butler SF, McNaughton EC, Black RA. Tapentadol abuse potential: a postmarketing evaluation using a sample of individuals evaluated for substance abuse treatment. *Pain Med* 2014 Sep 22; doi: 10.1111/pme.12524.
- Vander Weele CM, Porter-Stransky KA, Mabrouk OS, et al. Rapid dopamine transmission within the nucleus accumbens: dramatic difference between morphine and oxycodone delivery. *Eur J Neurosci* 2014; 40: 3041-54.
- Lange B, Kuperwasser B, Okamoto A, et al. Efficacy and safety of tapentadol prolonged release for chronic osteoarthritis pain and low back pain. *Adv Ther* 2010; 27: 381-99.
- 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; 30: 1139-51.
- Baron R, Schwittay A, Binder A, Schumann C, Falke D, Steigerwald I. Effectiveness of tapentadol prolonged release (PR) versus oxycodone/naloxone PR for severe chronic low back pain with a neuropathic pain component. Poster presented at Pain Week 2014; September 2-6, 2014, Las Vegas, Nevada.
- Binder A, Baron R, Schwittay A, Schumann C, Falke D, Steigerwald I. Safety and tolerability of tapentadol prolonged release (PR) versus oxycodone/naloxone PR for severe chronic low back pain with a neuropathic pain component. Poster presented at Pain Week 2014; September 2-6, 2014, Las Vegas, Nevada.
- Schwittay A, Baron R, Binder A, Schumann C, Falke D, Steigerwald I. Effects of tapentadol prolonged release (PR) versus oxycodone/naloxone PR on quality of life and function measures in patients with severe chronic low back pain with a neuropathic pain component. Poster presented at Pain Week 2014; September 2-6, 2014, Las Vegas, Nevada.
- Obradovic M, Ikenberg R, Hertel N, Antónanzas F, Gálvez R, Liedgens H. Cost-effectiveness of tapentadol in severe chronic pain in Spain: a cost analysis of data from RCTs. *Clin Ther* 2012; 34: 926-43.
- 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.

Indirizzo per la corrispondenza:
 Prof.ssa Flaminia Coluzzi
 Dip. Scienze e Biotecnologie Medico-Chirurgiche
 Sapienza Università di Roma
 Corso della Repubblica 79
 04100 Latina
 E-mail: flaminia.coluzzi@uniroma1.it