

## **RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI POLIDEOSSIRIBONUCLEOTIDE D03AX49 (PLACENTEX®)**

**Presentata da** Dr. Cesare Iesu – Resp. U.O. Medicina iperbarica P.O. Marino ASL 8 Cagliari

**In data** dicembre 2012

**Per le seguenti motivazioni (sintesi):**

*Il complesso di polideossiribonucleotidi testato in forma iniettabile perilesionale e per applicazione cutanea, mostra capacità di accelerazione dei processi riparativi tissutali.*

### **1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE**

Le lesioni cutanee croniche cosiddette “difficili” sono aree di perdita della sostanza dermo-ipodermica che non mostrano tendenza alla riparazione tissutale spontanea. Esse comprendono principalmente le ulcere da pressione e le ulcere degli arti inferiori secondarie a patologia vascolare e metaboliche (in primis il diabete). Vista l'incidenza delle patologie sistemiche di cui sopra e considerata la progressione dell'età media della popolazione, le ulcere croniche *non-healing* sono un impegnativo ambito d'intervento per il Servizio Sanitario Nazionale. Le ulcere da pressione interessano l'8,6% dei pazienti ospedalizzati in Italia con aumento medio della degenza di 69 giornate. L'ulcera vascolare venosa interessa circa l'1% della popolazione adulta. La riparazione tissutale comporta un'attività sistemica, coordinata, integrata che coinvolge il tessuto vascolare, connettivo e le cellule epiteliali oltre ai complessi eventi biologici relativi al processo emostatico-infiammatorio, alla migrazione e proliferazione cellulare, alla deposizione di matrice extracellulare e al rimodellamento. La risposta a citochine, interleuchine e fattori di crescita è il risultato di una serie di attività agoniste e antagoniste che emergono in base alla costituzione recettoriale e alla composizione della matrice extracellulare del territorio lesionale e perilesionale. Il processo di guarigione è condizionato da specifici fattori individuali (malnutrizione, età, farmaci assunti, etc), da comorbidità sistemiche nonché dall'equilibrio a livello locale (umidità, temperatura, ossigenazione, decubiti, infezioni, stato locale del circolo) e dalle caratteristiche intrinseche della lesione stessa (dimensioni, profondità, eziologia).

### **2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE**

Dalle Linee Guida del Royal College of Nursing and National Institute for Health and Clinical Excellence aggiornate al 2005 e dall'update della Linea Guida dell'Azienda Ospedaliero - Universitaria S. Orsola-Malpighi datato 2010 che fa riferimento ad altri documenti di valenza internazionale, si conferma che una adeguata valutazione del soggetto ed un corretto approccio preventivo svolgono un ruolo determinante nella salvaguardia dell'integrità cutanea. Nel trattamento delle ulcere viene, in sintesi, posto l'accento su elementi cardine quali l'iniziale wound bed preparation da parte di personale esperto con corrette pratiche di detersione, sbrigliamento, se presente tessuto necrotico, e scelta della medicazione che mantenga umido il fondo della lesione (attualmente la ricerca non fornisce prove di efficacia conclusive in merito a quale medicazione sia più efficace). Seguono raccomandazioni riguardo il controllo delle infezioni e il controllo del dolore. In ultimo viene trattato l'argomento delle terapie complementari con le seguenti raccomandazioni:

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

- 1) l'utilizzo dei raggi infrarossi/ultravioletti, della laser terapia, della terapia iperbarica, degli ultrasuoni, della terapia elettromagnetica, va considerato caso per caso.
- 2) l'uso di agenti topici di varia natura come zucchero, miele, vitamine, amminoacidi, ormoni non è stabilito con evidenze certe, pertanto se ne sconsiglia l'uso.
- 3) il ricorso alla pressione topica negativa va riservato ai casi in cui siano presenti lesioni profonde, molto essudanti e/o con slough valutando caso per caso.

### 3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

#### Indicazioni

*Per uso parenterale:* Placentex Integro, Placentex 50% è indicato nelle patologie del connettivo su base distrofica o distrofico-ulcerativa come cicatrizzante, antidistrofico.

*Per uso esterno:* Placentex pomata è indicato nelle patologie del connettivo su base distrofica o distrofico-ulcerativa come cicatrizzante, antidistrofico

#### Somministrazione

*Per uso parenterale:* Placentex Integro, Placentex 50% una fiala al dì per via intramuscolare o sottocutanea, per cicli di 15,20 giorni ripetibili secondo prescrizione medica.

*Per uso esterno:* Placentex pomata applicazioni locali una o due volte al dì o secondo prescrizione medica

**Effetti avversi e controindicazioni:** Il composto viene dichiarato "praticamente privo di effetti indesiderati".

### 4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

Due RCT in doppio cieco, Valdatta-Thione 2004 e Rubegni-De Aloe 2001, valutano l'efficacia del PDRN somministrato con infiltrazioni perilesionali e applicato topicamente su zone d'espianto di graft cutaneo. Da entrambi gli studi sono stati esclusi soggetti affetti da diabete. Il primo studio consta di 40 pazienti: 20 nel gruppo trattato e 20 nel gruppo di controllo con placebo; la riepitelizzazione mostra un andamento significativamente positivo con tempi di risoluzione di 12,5 vs 24,45 giorni. Nel secondo studio sono stati arruolati 26 pazienti: 14 trattati e 12 nel gruppo di controllo con placebo; anche in questo caso con una differenza statisticamente significativa nei tempi di guarigione della ferita.

Si sottolinea che si tratta di studi pilota dai quali sono stati esclusi soggetti affetti da diabete e/o altre patologie sistemiche di entità severa.

### 5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

Il comparator più attendibile indicato come coadiuvante nel trattamento delle ulcere cutanee di origine vascolare e delle ferite a lenta guarigione come le piaghe da decubito è il sale sodico dell'acido ialuronico per applicazione topica come pomata al 0,2%. L'acido ialuronico è un glicosamminoglicano tra i principali componenti del tessuto connettivo, in particolare della sua sostanza amorfa, che agisce stimolando la formazione di collagene e tessuto connettivo. Non esistono studi di confronto tra PDRN e acido ialuronico ma l'uso di quest'ultimo è consolidato e valido come adiuvante di terapie e metodi di prevenzione nel trattamento delle ulcere cutanee.

Altrettanto privo di effetti collaterali o problemi di sovradosaggio rispetto al PDRN, l'acido ialuronico agisce secondo un meccanismo differente che conduce comunque al raggiungimento del medesimo obiettivo ovvero

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

alla riparazione tissutale mediante neosintesi di connettivo.

### 6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO:

Lo standard terapeutico attuale nella cura delle ulcere cutanee è composto da approcci differenti e combinati che vanno da tecniche di mobilizzazione del paziente, supplementi nutrizionali, applicazione di medicazioni speciali che creino un microambiente idoneo alla guarigione e, non in ultimo, gestione del quadro complessivo in relazione a preesistenti patologie sistemiche. Il PDRN andrebbe pertanto a inserirsi come un elemento aggiuntivo di rilevanza da quantificare o comunque non sostanziale rispetto a tutte le altre componenti del corretto management della ferita.

### 7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Categoria	Principio attivo	Specialità	Costo per grammo	Costo
D03AX49	Polideossiribonucleotide	Placentex pomata 25g	€ 0,59	€ 14,85
D03AX05	Acido ialuronico sale sodico	Connettivina crema 0,2% 15g	€ 0,60	€ 9,00
Categoria	Principio attivo	Specialità	Costo die	Costo
D03AX49	Polideossiribonucleotide	Placentex integro 5 fiale da 3ml	da 1 a 5 fiale/die da €4,80 a €24,00 (da 3° 15mg di PDRN)	€ 24,00
da CFO accesso del 13 maggio 2013				

### 8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

- ☐ proposta di inserimento **accolta**
- ☒ proposta di inserimento **non accolta**
- ☐ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

### MOTIVAZIONI

Il PDRN può essere un elemento aggiuntivo e comunque non sostanziale rispetto a tutte le altre componenti necessarie al corretto management delle patologie del connettivo, inoltre presenta costo decisamente superiore rispetto ai prodotti per uso esterno attualmente in uso.

### 9. BIBLIOGRAFIA

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

1. Wilson E. Health trends 1989
2. Masina M. et al.: Ottimizzazione delle risorse nella gestione dei pazienti affetti da ulcere cutanee in assistenza domiciliare: un'esperienza gestionale. Sanità pubblica e privata 2005; 1: 75-9
3. Royal College of Nursing and National Institute for Health and Clinical Excellence: The management of pressure ulcers in primary and secondary care: A Clinical Practice Guideline. www.rcn.org.uk/ Final Version June 2005
4. Registered Nurses' Association of Ontario: Risk assessment and prevention of pressure ulcers. (Revised). Toronto, Canada: Registered Nurses' Association of Ontario 2005
5. Bitto A. et al.: Wound healing improvement with Polideoxyribonucleotide: a tissue repair stimulating agent. Update in Plastic Surgery – vol. 3,1, 2010
6. Bitto A. et al.: Polideoxyribonucleotide improves angiogenesis and wound healing in experimental thermal injury. Crit Care Med - Vol.36, no. 5 2008
7. De Aloe GB et al.: Skin graft donor site and use of polideoxyribonucleotide as a treatment for skin regeneration: a randomized, controlled, double-blind, clinical trial. Wounds - Vol.16, no. 8 2004
8. Altavilla D. et al.: Polideoxyribonucleotide (PDRN): a safe approach to induce therapeutic angiogenesis in peripheral artery occlusive disease and in diabetic foot ulcers. Cardiovascular & Hematological agents in medicinal chemistry – Vol.7, 3131-321, 2007
9. Valdatta L. et al.: Evaluation of the efficacy of polideoxyribonucleotides in the healing process of autologous skin graft donor sites: a pilot study. Current medical research and opinions – Vol.20, no.3, 403-408, 2004
10. Rubegni R. et al.: Clinical evaluation of the trophic effect of polideoxyribonucleotide (PDRN) in patients undergoing skin explants. A pilot study. Current medical research and opinions – Vol.17, no.2, 128-131, 2001