

## **RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI OXICODONE/NALOXONE ATC N02AA55 TARGIN**

**Presentata da** Dott. Sergio Mameli –S.C. di Algologia- P.O. "A. Businco"- ASL Cagliari

**In data** 19/05/2011

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

*"La specialità farmaceutica TARGIN, a base di OXICODONE/NALOXONE a rilascio prolungato, costituisce un valido strumento per la terapia antalgica dei pazienti affetti da dolore cronico ed evita un tipico effetto collaterale di tutti gli oppiacei: la stipsi".*

### **1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE CON OXICODONE/NALOXONE**

L'incidenza del dolore nelle patologie croniche benigne non è riportata in letteratura, mentre è nota l'incidenza del dolore cronico nella patologia oncologica.

Nel mondo, sono attualmente affette da tumore 17 milioni di persone e 7 milioni è il numero di decessi annui per neoplasia (dati di prevalenza forniti dall'OMS). Numerosi studi hanno evidenziato come circa il 30% di pazienti sottoposti a trattamento attivo ed il 70% dei pazienti con patologia in fase avanzatissima sia portatore di dolore cronico:

- il 70% dei dolori dei pazienti è dovuto alla neoplasia,
- il 20% alle terapie antitumorali,
- il 10% a cause diverse sia dal tumore che dalle terapie.

Nel trattamento del dolore da cancro gli oppioidi costituiscono il gold standard. Le linee guida per il trattamento del dolore da moderato a severo dell'OMS infatti indicano l'utilizzo di oppioidi forti. Tra gli effetti avversi degli oppioidi, c'è la stipsi, dovuto all'azione sui recettori intestinali con riduzione della motilità e aumento dell'assorbimento di fluidi.

L'associazione di ossicodone e naloxone a dosaggio variabile, registrata con nome Targin tramite procedura di mutuo riconoscimento per il trattamento del dolore grave. L'ossicodone è un agonista puro dei recettori  $\mu$  e  $\kappa$  del cervello, del midollo spinale e degli organi periferici. Ha pari efficacia e tollerabilità rispetto alla morfina per il trattamento del dolore grave. L'attivazione dei recettori  $\mu$  intestinali provoca la riduzione della motilità e della peristalsi gastrointestinale, la diminuzione delle secrezioni e l'aumento dell'assorbimento di liquidi. Per questo motivo l'uso degli oppioidi è associato all'instaurarsi della stitichezza, uno degli effetti di questa categoria di farmaci per il quale non si ha tolleranza. L'antagonista di tutti i tipi di recettori per gli oppioidi, naloxone, quando è somministrato per via orale, subisce un metabolismo di primo passaggio epatico che riduce la biodisponibilità a meno del 3%. Questo fa sì che eventuali effetti sistemici della molecola siano molto improbabili. L'introduzione nella formulazione di Targin ha il suo razionale per ridurre e contrastare la stipsi indotta dall'ossicodone. Tuttavia se è presente una ridotta funzionalità epatica e renale, l'assorbimento sistemico di naloxone può aumentare in modo considerevole.

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

L'ossicodone ha un buon assorbimento orale, raggiungendo il picco della concentrazione plasmatica dopo 3 ore. La sua durata d'azione è di circa 12 ore. Il metabolismo epatico, citocromo P450-dipendente, porta a norossicodone e ossimorfone e alcuni glucuronidi coniugati inattivi. La farmaco-cinetica delle formulazioni a rilascio prolungato della molecola non è influenzata dalla presenza del naloxone.

### 2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

Le linee guida dell'OMS indicano gli oppioidi forti quali caposaldo del trattamento del dolore da cancro. In particolare è raccomandata la morfina orale come il farmaco di riferimento nel trattamento del dolore oncologico da moderato a severo anche dalle più autorevoli linee guida. L'associazione di altri oppioidi forti è prevista in caso di insufficiente controllo del dolore con morfina o quando gli effetti avversi della morfina sono ritenuti intollerabili. Nonostante questa indicazione forte, in Italia la morfina è l'oppioide meno utilizzato. Numerosi trials hanno comparato l'efficacia analgesica di oxycodone e morfina dimostrando che la dose equianalgesica di morfina orale 10 mg corrisponde a 5 mg di oxycodone. Per contrastare la stipsi, l'effetto collaterale più comune della terapia con oppioidi, è raccomandato l'utilizzo simultaneo di due lassativi con meccanismo di azione diverso: un lassativo di contatto ed uno ad azione osmotica oppure di volume.

### 3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Trattamento del dolore severo che può essere adeguatamente gestito solo con oppioidi analgesici. L'antagonista oppioide naloxone è aggiunto per contrastare la stipsi indotta dall'oppioide, bloccando l'azione dell'oxycodone a livello dei recettori oppioidi del tratto gastrointestinale

28 compresse 5 mg + 2,5 mg R.P.

**TARGIN®**

28 compresse 10 mg + 5 mg R.P.

28 compresse 20 mg + 10 mg R.P.

Classe A - Tipo di ricetta: ricetta non ripetibile (**RNR**), **Tabella II D**

Procedura di registrazione: **mutuo riconoscimento**

La dose iniziale abituale per un paziente mai trattato con oppioidi è di 10 mg/5mg di ossicodone/naloxone ad intervalli di 12 ore. I pazienti già in trattamento con oppioidi possono iniziare con dosi più alte in base alla precedente esperienza. In caso di inizio di terapia con oppioidi o di aggiustamento della dose è indicato Targin da 5mg/2,5 mg. La dose massima giornaliera è di 80mg/40mg.

### 4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA DEL FARMACO

L'efficacia analgesica dell'associazione ossicodone/naloxone in pazienti con dolore non-oncologico cronico da

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

moderato a grave è stata valutata da tre studi clinici che hanno arruolato pazienti adulti con dolore da moderato a severo perlopiù non maligno. In tutti e tre i trial era prevista una pre-randomizzazione costituita da una fase di screening e una successiva di run-in dove veniva titolata la dose di ossicodone. La randomizzazione aveva una durata massima di 12 settimane seguita da una fase in aperto di durata variabile.

Il primo studio ha arruolato 463 pazienti con lombalgia cronica, in trattamento stabile da almeno 2 settimane con oppioidi (a dosi equivalenti a 10-40 mg/die di ossicodone). Lo scopo del trial era la dimostrazione della superiorità dell'associazione sul placebo e la mancata influenza del naloxone sull'attività analgesica dell'ossicodone. In seguito alle fasi di screening e di run-in, che prevedevano la riduzione graduale dell'oppioide e la sua sostituzione con ossicodone a cessione non immediata (dose target di 20 mg o 40 mg al giorno), si è passati alla randomizzazione dei pazienti in tre gruppi che hanno ricevuto i seguenti trattamenti per 12 settimane: ossicodone/ naloxone 10 mg/5 mg o 20 mg/10 mg ogni 12 ore (n=154), ossicodone a rilascio prolungato 10 mg o 20 mg ogni 12 ore (n=151) o a placebo (n=158). Lo studio è stato eseguito in doppio cieco. L'end point principale è stato la valutazione del tempo tra l'assunzione della prima dose di farmaco e la comparsa di eventi dolorosi ricorrenti ed è stato definito come inadeguato controllo del dolore ("dolore persistente per 24 ore" di intensità superiore o uguale a 5 nella scala da 0 a 10 e ricorso ad analgesici di salvataggio per almeno 2 volte al giorno) per 2 giorni di seguito. Il trial ha dimostrato che non c'è differenza significativa tra l'associazione ossicodone/naloxone e il solo ossicodone e che solo il confronto con il placebo ha un periodo libero da dolore inferiore rispetto al trattamento attivo.

Nel secondo trial 322 pazienti adulti, con dolore cronico non oncologico e con stipsi (definita come meno di 3 evacuazioni intestinali spontanee durante gli ultimi 7 giorni) indotta dall'assunzione regolare di oppioidi (dosi equivalenti a 20-50 mg/die di ossicodone), sono stati randomizzati a ricevere l'associazione ossicodone/naloxone o il solo ossicodone a rilascio prolungato per 12 settimane. Anche in questo caso la randomizzazione è stata preceduta da una prima fase di run-in, durante la quale i pazienti sono passati a ossicodone a rilascio prolungato. La misura di esito primaria è stata il punteggio medio sulla Bowel Function Index (BFI\*), una scala di autovalutazione della funzione intestinale a 3 items che misurano la facilità della evacuazione (0-100; 0 = nessuna difficoltà, 100 = gravi difficoltà), il senso di incompleta evacuazione (0-100; 0 = assente, 100 = molto forte) e il giudizio personale sulla stitichezza (0-100; 0 = assente, 100 = molto ostinata). Lo studio è stato compiuto in doppio cieco e tra gli esiti, misurati in diversi tempi, è da rilevare:

- nelle prime 4 settimane il punteggio BFI si è ridotto da 62 a 35 (-27) nel gruppo ossicodone/naloxone e da 61 a 52 (-9) nel gruppo ossicodone corrispondente ad un miglioramento del 15%. L'uso di lassativi è stato significativamente più basso nel gruppo ossicodone/naloxone (31% vs 55%). E' però da rilevare che il passaggio ad un "trattamento standard" con bisacodile previsto dal protocollo può aver influenzato questo dato.
- nell'ultima settimana, i pazienti trattati con ossicodone/naloxone hanno avuto una evacuazione intestinale spontanea in più rispetto ai pazienti che hanno continuato ad usare dosaggi comparabili di ossicodone in monoterapia (3,5 vs 2,4).

Il terzo RCT, che ha arruolato 265 pazienti in trattamento stabile con oppioidi (dosi equivalenti a 60-80 mg/die di

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

ossicodone), è stato impostato con un disegno analogo. Anche in questo caso dopo 4 settimane di trattamento, il punteggio BFI si è ridotto di circa 15 punti nel gruppo ossicodone/naloxone rispetto a quello trattato con solo ossicodone.

L'analisi congiunta dei due studi ha evidenziato che in pazienti con dolore cronico moderato-grave, prevalentemente di origine muscolo-scheletrica (da lombalgia od osteoartrosi), l'associazione ossicodone/naloxone ha un'efficacia analgesica non inferiore a quella dell'ossicodone in monoterapia. Inoltre emerge che si ottiene anche un miglioramento medio di 15 punti (su una scala da 0 a 100) della funzione intestinale a partire dalla prima settimana di trattamento.

L'estensione in aperto dei due studi precedenti, ha valutato l'efficacia dell'associazione ossicodone/naloxone per altre 52 settimane. E' stato valutato il punteggio medio definito "dolore nelle ultime 24 ore" mediante la scala modificata, la Brief Pain Inventory (BPI). Si è dimostrato che questo punteggio si mantiene basso anche a 12 mesi, mentre il punteggio della funzione intestinale (BFI) è diminuito da 36 a 21. Al termine del follow up, l'8,5% dei pazienti risultava in trattamento regolare con un lassativo.

Un altro studio di tipo osservazionale della durata di 4 settimane ha arruolato 7.836 pazienti (3/4 dei quali già trattati in precedenza con oppioidi), con dolore cronico severo, di tipo neoplastico nel 17%. Sono stati valutati l'efficacia analgesica, la funzione intestinale, la qualità della vita e la sicurezza dell'associazione. Per l'88,4% dei medici e per il 84,2% dei pazienti, l'efficacia è stata giudicata buona o molto buona. La tollerabilità è stata valutata positivamente per l'89,8% dei medici e 87,1% dei pazienti.

Lo studio ha evidenti limiti di impostazione (es. assenza di criteri di inclusione, di randomizzazione, di controlli).

### **Sicurezza**

Incidenza e tipologia di effetti indesiderati, generalmente di lieve o modesta entità, sono simili per ossicodone/naloxone e ossicodone (61% vs 57,3%). Per entrambi i farmaci un paziente su 5 è stato interessato da problemi gastro-intestinali, prevalentemente diarrea (5,1% vs 3,7%) e dolore addominale (3,8% vs 2,4%) tra i pazienti trattati con l'associazione e stitichezza nei pazienti trattati con ossicodone (3,4% vs 0,7%). L'insorgenza della diarrea è associata all'utilizzo del naloxone. In presenza di trattamento a lungo termine con alte dosi di oppioidi ancora in corso si deve prestare molta attenzione nel passaggio all'associazione ossicodone/ naloxone in quanto il paziente può precipitare in una sindrome da astinenza.

## **5. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO**

Fentanyl spray è un farmaco potenzialmente innovativo (sotto il profilo della tollerabilità) per la presenza del naloxone, aggiunto per contrastare la stipsi indotta dagli effetti sul tratto gastrointestinale dell'ossicodone. L'indicazione terapeutica approvata è piuttosto ampia, infatti è approvato per il trattamento del dolore grave, ma gli studi hanno incluso solo pazienti non oncologici. Di fatto perciò questa specialità è stata testata in una popolazione che non corrisponde alla condizione di registrazione. Probabilmente per questo motivo il comitato consultivo scozzese ha sconsigliato l'uso nell'ambito del Servizio Sanitario Nazionale.

Gli studi hanno comunque dimostrato che è probabile far ricorso all'uso supplementare di lassativi anche con l'associazione. Per questo motivo l'uso del fentanyl spray andrebbe limitato ai pazienti che non rispondono

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

all'associazione di due lassativi.

### 6. VALUTAZIONE DEI COSTI

28 compresse 5 mg + 2,5 mg R.P. € 17,52

28 compresse 10 mg + 5 mg R.P. € 25,17

28 compresse 20 mg + 10 mg R.P. € 43,79

L'associazione ossicodone/naloxone, a parità di dosaggio, ha un costo superiore del 35% (40 mg), 54% (20 mg) e 93% (10 mg) a quello del solo ossicodone a rilascio prolungato.

Un trattamento mensile con morfina PR 10 mg 2 volte/die costa € 18,6.

L'uso supplementare di lassativi non influisce sui costi del SSN in quanto normalmente si utilizzano farmaci di fascia C: ad es. lassativo di contatto (senna) (costo mensile di € 16,2) + lassativo di volume tipo macrogol 4.000 (costo di € 20,4). L'adozione di targin potrebbe evitare l'uso, a carico del SSN, del metilnaltrexone (classe A Nota 90) ha un costo mensile di € 682,03.

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

☐ proposta di inserimento **accolta**

☐ proposta di inserimento **non accolta**

☒ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

*“esclusivamente in pazienti con dolore che può essere adeguatamente gestito solo con oppioidi analgesici e che non rispondono adeguatamente al trattamento della stipsi”.*

### Per le seguenti motivazioni:

I costi dell'associazione ossicodone/naloxone, a parità di dosaggio, sono superiori rispetto a quello del solo ossicodone a rilascio prolungato con associazione di lassativi (fascia C) per questo motivo l'uso dell'associazione andrebbe limitato ai pazienti la cui stipsi da oppioide non risponde al trattamento con almeno due lassativi.

### 9. BIBLIOGRAFIA

1. Targin. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).
2. Smith K et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetic evaluation of oxycodone and naloxone in an opioid agonist/antagonist prolonged-release combination in healthy adult volunteers. *Clin Ther* 2008; 30:2051-68.
3. Vondrakova D et al. Analgesic efficacy and safety of oxycodone in combination with naloxone as prolonged release tablets in patients with moderate to severe chronic pain. *J Pain* 2008; 9:1144-54.
4. Simpson K 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.
5. Löwenstein O et al. Combined prolonged-release oxycodone and naloxone improves bowel function in

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

patients receiving opioids for moderate-to-severe non-malignant chronic pain: a randomized controlled trial. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10:531-43.

6. Löwenstein O et al. Efficacy and safety of combined prolonged-release oxycodone and naloxone in the management of moderate/severe chronic nonmalignant pain: results of a prospectively designed pooled analysis of two randomized, double-blind clinical trials. *BMC Clinical Pharmacology* 2010; 10:12.
7. Sandner-Kiesling A et al. Long-term efficacy and safety of combined prolonged-release oxycodone and naloxone in the management of non-cancer chronic pain. In *J Clin Pharmacol* 2010; 64:764-74.
8. Schutter U et al. Innovative pain therapy with a fixed combination of prolonged-release oxycodone/naloxone: a large observational study under conditions of daily practice. *Curr Med Res Opin* 2010; 26:1377-87.
9. Scottish Medicine Consortium. Oxycodone/naloxone prolonged release tablets (Targinact). No.(541/09). [www.scottishmedicines.org.uk](http://www.scottishmedicines.org.uk)
10. Meissner W, Leyendecker P, Mueller-Lissner S, Nadstawek J, Hopp M, Ruckes C, Wirz S, Fleischer W, Reimer K. A randomised controlled trial with prolonged-release oral oxycodone and naloxone to prevent and reverse opioid-induced constipation. *Eur J Pain* 2009;13:56-64. FASE II.