

**RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI TAPENTADOLO N02AX06  
(PALEXIA®)**

**Presentata da** Prof. Antonio Marchi – Servizio di Anestesia Policlinico Università degli Studi di Cagliari

**In data** luglio 2011

**Per le seguenti motivazioni** (sintesi)

*Tapentadolo è un nuovo analgesico ad azione centrale, dotato di attività farmacologia basata su due meccanismi d'azione sinergici in una sola molecola: agonista nei confronti del recettore  $\mu$  degli oppioidi (MOR) e inibitore della ricaptazione di noradrenalina. Ha dimostrato l'efficacia in tutti i modelli di dolore: nocicettivo, neuropatico e viscerale.*

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

Il dolore cronico presente nelle malattie degenerative, neurologiche, oncologiche, specie nelle fasi avanzate e terminali di malattia, assume caratteristiche di dolore GLOBALE, ovvero di sofferenza personale, che trova nella propria eziopatogenesi, oltre a motivazioni fisiche, anche psicologiche e sociali. Circa il 19% della popolazione europea soffre di dolore cronico severo. Un dolore che viene spesso sottovalutato e, quindi, non curato adeguatamente, il dolore cronico influenza notevolmente la vita di questi pazienti con problemi nello svolgimento delle attività quotidiane e sul lavoro e pertanto i costi sociali sono molto elevati.

**2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE**

Sono utilizzati nella terapia del dolore i farmaci analgesici oppiacei indicati elencati nell'allegato III-bis: buprenorfina, codeina, diidrocodone, fentanyl, idrocodone, idromorfone, metadone, morfina, ossicodone e ossimorfone, anche in combinazione a seconda dell'intensità del dolore e della tipologia.

**3. INDICAZIONI REGistrate E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE**

**Indicazioni**

E' indicato per il trattamento, negli adulti, del dolore cronico severo che può essere trattato in modo adeguato solo con analgesici oppioidi.

**Posologia e modo di somministrazione**

Il regime posologico deve essere personalizzato in funzione dell'intensità del dolore che viene trattato, delle terapie precedenti e delle possibilità di monitorare il paziente.

Nei pazienti che non sono già in trattamento con analgesici oppioidi si deve iniziare con singole dosi da 50 mg di tapentadolo compressa a rilascio prolungato somministrato ogni 12 ore circa.

Inizio della terapia in pazienti in trattamento con analgesici oppioidi: la dose iniziale deve essere scelta tendo in considerazione la natura del precedente farmaco, via di somministrazione e dose quotidiana media. In questi pazienti potrebbero essere richieste dosi iniziali di tapentadolo più elevate rispetto a pazienti che non hanno in corso trattamenti con oppioidi.

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

Dopo aver instaurato la terapia, la dose va titolata su base individuale a un livello che produca un'analgesia adeguata e riduca al minimo gli effetti indesiderati sotto la stretta supervisione del medico prescrittore.

Esperienze ricavate da sperimentazioni cliniche hanno evidenziato che uno schema di titolazione con incrementi pari a 50 mg di tapentadolo ompresse a rilascio prolungato due volte al dì ogni 3 giorni è appropriato per ottenere un controllo adeguato del dolore nella maggior parte dei pazienti.

Dosi giornaliere complessive di tapentadolo superiori a 500 mg non sono ancora state studiate e per tale ragione non sono raccomandate.

### 4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

Efficacia e tollerabilità di tapentadolo sono stati valutati in 5 studi clinici di fase III di cui tre con disegno equivalente sono stati oggetto di una successiva analisi in pool.

L'analisi in pool ha analizzato i dati di efficacia e tollerabilità di tapentadolo nel dolore artrosico cronico (due studi sull'efficacia nella osteoartrite cronica del ginocchio e uno nella lombalgia). I tre studi erano randomizzati, multicentrici, in doppio cieco, per gruppi paralleli, controllati con placebo e di confronto (non inferiorità) con oxicodone.

Sono stati randomizzati globalmente 3001 pazienti a placebo (n=1002), tapentadolo a rilascio prolungato (n=987) e oxicodone a rilascio controllato (n=1012), sono stati esaminati nell'analisi ITT rispettivamente 991, 978 e 999 per efficacia e hanno completato lo studio 589 (59,4%) nel gruppo placebo, 553 (56,5%) nel gruppo tapentadolo e 383 (39,3%) nel gruppo oxicodone.

L'interruzione del trattamento era pari al 40,6 per il gruppo placebo, 43,5% nel gruppo tapentadolo a rilascio prolungato, 61,7% nel gruppo oxicodone a rilascio controllato. Le interruzioni di trattamento erano dovute agli effetti avversi (placebo 6,6%, 18,3% tapentadolo e 39,4% oxicodone) o a mancata efficacia (placebo 16,4%, 6,2% tapentadolo e 3,4% oxicodone).

Per la valutazione dell'efficacia i pazienti randomizzati 1:1:1 sono stati trattati due volte al giorno con placebo, tapentadolo a rilascio prolungato 100-250 mg e oxicodone 20-50 mg, l'endpoint primario era il cambiamento al baseline dell'intensità media del dolore nella scala di valutazione di 11 punti numerici alla settimana 12 del periodo di mantenimento. I pazienti arruolati nello studio dovevano avere un punteggio iniziale  $\geq 5$  (0=nessun dolore, 10=il massimo dolore immaginabile), sono stati esclusi dallo studio pazienti con carcinomi maligni nei due anni precedenti lo studio. Tutti i pazienti hanno avuto un periodo di washout, di titolazione del farmaco, un periodo di mantenimento (12 settimane), un periodo di follow-up.

Una riduzione dell'intensità media del dolore è stata osservata in tutti i gruppi in trattamento, rispetto al placebo, è stata osservata una riduzione statisticamente significativa con tapentadolo a rilascio prolungato sia a 12 settimane (LSMD vs. placebo -0,6, 95% CI: -0,80, -0,39,  $p<0,001$ ) e per il periodo di mantenimento globale (LSMD vs. placebo -0,6, 95% CI: -0,73, -0,34,  $p<0,001$ ). Una riduzione statisticamente significativa dell'intensità media del dolore è stata osservata anche con oxicodone a rilascio controllato sia nel periodo di mantenimento a 12 settimane (LSMD vs. placebo -0,3, 95% CI: -0,53, -0,12,  $p<0,002$ ) sia per tutto il periodo di mantenimento (LSMD vs. placebo -0,3, 95% CI: -0,52, -0,14,  $p<0,001$ ). La distribuzione dei

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

responders a 12 settimane era significativamente differente tra gruppo tapentadolo e placebo ( $p=0,006$ ) e tra gruppo tapentadolo e ossicodone ( $p>0,001$ ), con una maggiore percentuale di responders nel gruppo tapentadolo rispetto al gruppo placebo o ossicodone.

L'incidenza di disturbi gastrointestinali e di disturbi a livello del SNC era significativamente inferiore nel gruppo tapentadolo rispetto al gruppo ossicodone rispettivamente 42,8% vs 65,6%,  $p<0,001$ ), e 40,2% vs 46,3%.

I risultati della metanalisi hanno mostrato che l'efficacia di tapentadolo a rilascio prolungato è non inferiore a quella di ossicodone a rilascio controllato per l'endpoint primario ( $p<0,001$ ) e il tapentadolo mostra un miglior profilo di tollerabilità.

Un altro studio di fase III randomizzato, in aperto, ha valutato la sicurezza a lungo termine e la tollerabilità di tapentadolo a rilascio prolungato in pazienti con dolore da osteoartrite cronica al ginocchio o all'anca e lombalgia. I pazienti sono stati randomizzati 4:1 a ricevere due dosi giornaliere di tapentadolo 100-250 mg o ossicodone 20-50 mg per un anno. Sono stati monitorati gli effetti avversi emersi e le interruzioni di trattamento durante lo studio.

L'efficacia è stata valutata attraverso la valutazione in ciascuna visita dello studio dell'intensità media del dolore in una scala numerica ad 11 punti.

Obiettivo primario dello studio era la valutazione della sicurezza attraverso la valutazione degli eventi avversi, misurazione dei segni vitali, esame fisico, tests clinici di laboratorio, elettrocardiogramma, e i questionari Patient's Assessment of Constipation Symptoms (PAC-SYM), the Clinical Opiate Withdrawal Scale (COWS), e the Subjective Opiate Withdrawal Scale (SOWS). Globalmente l'85,7% dei pazienti nel gruppo tapentadolo e il 90,6% dei pazienti nel gruppo ossicodone hanno avuto TEAE (inclusi costipazione, nausea, sonnolenza, vomito, vertigini, mal di testa, affaticamento e prurito). L'incidenza della costipazione era il 22,6% per tapentadolo e 38,6% per ossicodone., della nausea era del 18,1% e 33,2% e del vomito 7% e 13,5%,  $p<0,001$ .

Il valore nella scala del dolore al baseline era per tapentadolo e ossicodone pari a 7,6, per entrambe la maggior parte dei pazienti (75,1% vs 72,3%) e dei ricercatori (77,3% vs 72,3%) riportavano una valutazione globale "eccellente", "molto buono" e "buono" alla fine del trattamento.

Un altro studio di fase III, doppio cieco, controllato con placebo ha valutato l'efficacia di tapentadolo in pazienti con dolore da neuropatia diabetica periferica. L'efficacia vs placebo è stata dimostrata ed è statisticamente significativa (CI 95%, 1,70-0,92,  $p<0,001$ ). Il 60,5% dei pazienti trattati ha riportato un miglioramento dell'intensità del dolore dall'inizio alla fine della fase di titolazione in aperto del 30%, dei pazienti randomizzati il 53,6% ha riportato almeno un miglioramento del 30% dalla fase di pre-titolazione alla settimana 12 dello studio.

Gli autori stessi riportano che potenziali limitazioni sono correlate al disegno dello studio, che può risultare una popolazione di pazienti omogenei durante il trattamento in doppio cieco e può presentare un rischio di non cecità a causa del cambiamento degli effetti collaterali dalla fase in aperto (trattamento con tapentadolo) alla fase in doppio cieco (tapentadolo e placebo).

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

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

Tapentadolo è autorizzato dall'AIFA per il trattamento del dolore cronico severo che può essere trattato in modo adeguato solo con analgesici oppioidi. Dagli studi è emersa una efficacia non inferiore a oxicodone ma con una maggiore tollerabilità, in particolare a livello gastrointestinale.

Non sono disponibili al momento studi di confronto con gli altri oppiacei per la terapia del dolore e non sono stati eseguiti studi nel dolore oncologico.

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

Tapentadolo è un nuovo analgesico centrale attivo per via orale. E' il primo rappresentante di una nuova classe farmacologica chiamata MOR-NRI (agonisti mu-oppioide-recettore e inibitori della ricaptazione della noradrenalina), che si differenzia da altri analgesici ad azione centrale. Il sinergismo di questi due meccanismi di azione complementari contribuisce a una analgesia a largo spettro su dolore nocicettivo e neuropatico con un buon profilo di tollerabilità.

### 7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Tutti i farmaci sottoelencati sono classificati ai fini della rimborsabilità in classe A.

Specialità		Principio attivo	Dosaggio trattamento**	Costo al pubblico*	Costo gionaliero
Palexia® 30 cpr ril mod	50 mg	Tapentadolo	Da 50 mg due volte al di, fino a 500 mg complessivi	€ 23,38	Da € 1,56 a € 6,03
	100 mg			€ 46,10	
	150 mg			€ 59,49	
	200 mg			€ 72,55	
	250 mg			€ 90,55	
Oxycontin® 28 cpr ril mod	5 mg	Oxicodone	Da 10 mg due volte al di, fino ad 160 mg complessivi	9,06	Da € 1,17 a € 7,39
	10 mg			16,46	
	20 mg			32,47	
	40 mg			57,95	
	80 mg			103,48	
Targin® 28 cpr ril mod	5+2,5	Oxicodone/	Da 10 mg due volte al di, fino ad 80 mg complessivi	17,52	Da € 2,50 a € 6,25
	10+5	Naloxone		25,17	
	20+10			43,79	
MS Contin® 16 cpr ril mod	10 mg	Morfina	Da 10 mg due volte al di a 200 mg due volte al di	4,96	Da € 0,62 a € 5,71
	30 mg			9,23	
	60 mg			17,17	
	100 mg			22,85	

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

Twice® 16 cps ril mod	10 mg	Morfina		4,69	Da € 0,58 a € 6,04
	30 mg			8,96	
	60 mg			16,57	
	100 mg			24,15	

\* da CFO aggiornato a settembre 2011

\*\* i dosaggi riportati sono indicativi come riportato nel "Riassunto delle caratteristiche del prodotto" di ciascun farmaco

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

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

### MOTIVAZIONI

Gli studi hanno dimostrato che l'efficacia di tapentadolo a rilascio prolungato è non inferiore a quella di oxicodone a rilascio controllato, ma tapentadolo mostra un miglior profilo di tollerabilità che determina nel confronto con oxicodone una minore percentuale di interruzione della terapia.

### 9. BIBLIOGRAFIA

1. Riassunto delle caratteristiche del prodotto;
2. B. Lange *et al.* – Adv Ther (2010) 27 (6), 381-399;
3. M. Afilalo *et al.* - Clin Drug Investig 2010; 30 (8): 489-505;
4. R. Burnak *et al.* – Expert Opin. Pharmacother. (2010 11(11);
5. J.E. Wild *et al.* – Pain Practice, volume 10, Issue 5, 2010 416-427;
6. S. Schwartz *et al.* – Current Medical Research & Opinion, vol. 27, no 1 2011, 151-162.