

REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Atti amministrativi

GIUNTA REGIONALE

Atto del Dirigente a firma unica: DETERMINAZIONE n° 10646 del 04/07/2016

Proposta: DPG/2016/11110 del 01/07/2016

Struttura proponente: SERVIZIO ASSISTENZA TERRITORIALE
DIREZIONE GENERALE CURA DELLA PERSONA, SALUTE E WELFARE

Oggetto: AGGIORNAMENTO GIUGNO DEL PRONTUARIO TERAPEUTICO REGIONALE
ADOTTATO CON DGR 213/2016

Autorità emanante: IL RESPONSABILE - SERVIZIO ASSISTENZA TERRITORIALE

Firmatario: ANTONIO BRAMBILLA in qualità di Responsabile di servizio

Luogo di adozione: BOLOGNA data: 04/07/2016

SERVIZIO ASSISTENZA TERRITORIALE IL RESPONSABILE

Richiamate le seguenti deliberazioni della Giunta Regionale, esecutive ai sensi di legge:

- n.2416 del 29 dicembre 2008 recante "Indirizzi in ordine alle relazioni organizzative e funzionali tra le strutture e sull'esercizio delle funzioni dirigenziali. Adempimenti conseguenti alla delibera 999/2008. Adeguamento e aggiornamento della delibera 450/2007" e successive modificazioni;
- n.56 del 26 gennaio 2015, n. 193 del 27 febbraio 2015, n. 335 del 31 marzo 2015, n. 270 dell'1 marzo 2016, n. 622 del 28 aprile 2016;

Richiamata altresì la determinazione n. 7098 del 29 aprile 2016 recante "Conferimento incarichi dirigenziali presso la Direzione generale Cura della Persona, Salute e Welfare";

Richiamate inoltre le seguenti deliberazioni di Giunta Regionale:

- n. 1540 del 6 novembre 2006 la quale, nel predisporre l'organizzazione del sistema preposto alla scelta dei farmaci da utilizzare nelle strutture delle aziende sanitarie e degli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico della Regione Emilia-Romagna, ha stabilito che il Prontuario Terapeutico Regionale (PTR), elaborato ed aggiornato dalla Commissione Regionale del Farmaco (CRF), è adottato annualmente dalla Giunta Regionale ed aggiornato periodicamente con Determina del Dirigente competente;
- n. 392 del 15 aprile 2015 di approvazione del regolamento della Commissione;
- n. 30 del 18 gennaio 2016 di nomina della Commissione Regionale del Farmaco fino al 31/12/2017;
- n. 213 del 22 febbraio 2016 "Adozione del Prontuario Terapeutico Regionale aggiornato a dicembre 2015, ai sensi della DGR 1540/2006" con la quale è stato adottato il PTR elaborato dalla CRF nel periodo dicembre 2014 - dicembre 2015;

Richiamato in particolare il paragrafo del regolamento relativo alle modalità di funzionamento della CRF, che dispone che la sintesi delle decisioni assunte dalla CRF in ogni riunione venga predisposta al termine di ogni seduta ed inviata a tutti i componenti per la loro approvazione;

Dato atto:

- di aver provveduto con proprie determinazioni a successivi aggiornamenti del PTR, consultabili on line nel portale del Servizio sanitario regionale dell'Emilia-Romagna (www.saluter.it), nella sezione dedicata ai farmaci, recependo le modifiche apportate al PTR stesso nel corso delle riunioni della CRF;
- che l'aggiornamento più recente del PTR è stato adottato con determinazione n. 9658 del 20 giugno 2016, in relazione alle decisioni assunte nella riunione della CRF del 12 maggio 2016;
- che il 9 giugno 2016 la CRF ha proceduto ad un ulteriore aggiornamento del PTR, così come risulta dalla sintesi delle decisioni assunte, approvata da tutti i componenti della CRF e riportata nell'Allegato A, parte integrante e sostanziale del presente atto;
- che il PTR aggiornato mediante il recepimento delle modifiche di cui al sopra citato Allegato A risulta composto da un elenco di farmaci e duecentoquaranta documenti contraddistinti da numerazione progressiva, ed è consultabile on line nel portale del Servizio sanitario regionale dell'Emilia-Romagna (<http://salute.regione.emilia-romagna.it/>), nella sezione dedicata ai farmaci;

Ritenuto di comunicare alle Aziende sanitarie, trasmettendo loro il presente atto, l'avvenuto aggiornamento del PTR;

Attestata, ai sensi della delibera di Giunta 2416/2008 e s.m.i., la regolarità del presente atto;

DETERMINA

1. di aggiornare il PTR adottato con DGR 213 del 22 febbraio 2016, apportando le modifiche indicate nell'Allegato A, parte integrante e sostanziale del presente atto;
2. di dare atto che il PTR aggiornato mediante il recepimento delle modifiche di cui al sopra citato Allegato A risulta composto da un elenco di farmaci e duecentoquaranta - documenti contraddistinti da numerazione progressiva, ed è consultabile on line nel portale del Servizio sanitario regionale dell'Emilia-Romagna (<http://salute.regione.emilia-romagna.it/>), nella sezione dedicata ai farmaci;
3. di comunicare alle Aziende sanitarie l'avvenuto aggiornamento del PTR, trasmettendo loro il presente atto.

Antonio Brambilla

ALLEGATO A

Decisioni adottate nella riunione della Commissione Regionale del Farmaco del giorno 9 giugno 2016 ai fini dell'aggiornamento del PTR.

N01BB02 LIDOCAINA – loc, A/RR.

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “è indicato per il trattamento sintomatico del dolore neuropatico associato a progressiva infezione da Herpes Zoster (nevralgia post-erpetica, NPH) in adulti.”

DECISIONE DELLA CRF

La CRF, tenuto conto delle prove di efficacia e sicurezza del cerotto di lidocaina nella nevralgia post-erpetica (NPH) e delle raccomandazioni delle principali Linee Guida sul trattamento del dolore neuropatico, esprime parere favorevole all'inserimento in PTR di tale farmaco per il trattamento sintomatico della nevralgia post-erpetica, in caso di dolore localizzato, in particolare nell'anziano, o di controindicazioni all'utilizzo di terapie sistemiche o di inefficacia delle stesse.

MOTIVAZIONE DELLA CRF

La registrazione mediante mutuo riconoscimento del cerotto di lidocaina nel trattamento della nevralgia post-erpetica (NPH) si è basata principalmente sui risultati di 2 RCT di fase III in cui il cerotto è stato confrontato con placebo su una popolazione di pazienti precedentemente trattati con il cerotto. In entrambi gli studi il cerotto si è dimostrato più efficace del placebo nel produrre sollievo dal dolore. L'unico studio in cui è stato utilizzato come comparator un trattamento attivo è un RCT non incluso nel dossier registrativo, di non inferiorità, durato 4 settimane in cui il cerotto è stato confrontato con pregabalin in 300 pazienti che presentavano una NPH (96 pazienti, 32% del totale) o una polineuropatia diabetica (204 pazienti, 68% del totale), una popolazione quindi con dolore neuropatico ad eziologia mista. In questo studio la non inferiorità del cerotto rispetto al farmaco orale non è stata dimostrata ma una analisi per sottogruppi prevista nel protocollo dello studio sembra indicare una percentuale numericamente più alta di responder con il cerotto nei pazienti con NPH, mentre nella polineuropatia diabetica la risposta sarebbe più elevata con il pregabalin.

Nella estensione di questo studio, durata 8 settimane, i pazienti che avevano risposto alla monoterapia con il cerotto di lidocaina o il pregabalin hanno proseguito la terapia mentre quelli con risposta insufficiente hanno ricevuto la associazione del cerotto di lidocaina + pregabalin. I pazienti che avevano risposto alla monoterapia hanno mantenuto nelle successive 8 settimane i benefici ottenuti nelle prime 4 settimane. Nei pazienti che hanno ricevuto la terapia di associazione, l'entità della riduzione del punteggio relativo al dolore è stata paragonabile indipendentemente dal fatto che il farmaco aggiunto fosse pregabalin o il cerotto di lidocaina. Il cerotto è risultato meglio tollerato rispetto al farmaco orale.

I principali eventi avversi segnalati hanno riguardato perlopiù il sito di applicazione (eritema/rush, parestesia, prurito); con pregabalin sono stati segnalati: vertigini; sonnolenza; letargia; disturbi dell'equilibrio. Le principali Linee Guida internazionali sul trattamento del dolore neuropatico (EFNS 2010, NICE 2013, SIGN 2013, NeuPSIG 2010) concordano nel raccomandare il cerotto di lidocaina come alternativa o 2° scelta rispetto ai farmaci orali (antiepilettici, antidepressivi triciclici), nei casi di nevralgia post-erpetica, in cui il dolore sia localizzato e non sia possibile o non sia tollerato il trattamento orale. Le LG EFNS raccomandano il cerotto di lidocaina come 1° scelta negli anziani per il rischio di eventi avversi centrali dei farmaci orali.

N02AX06 TAPENTADOLO – os, A/RNR (L. 79/2014, tab.D med., in terapia del dolore L.12/01 e succ.)

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “è indicato per il trattamento, negli adulti, del dolore cronico severo che può essere trattato in modo adeguato solo con analgesici oppioidi.”

N02AA55 OSSICODONE + NALOXONE – os, A/RNR (L. 79/2014, tab.D med., in terapia del dolore L.12/01 e succ.)

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “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’ossicodone a livello dei recettori oppioidi del tratto gastrointestinale. E’ indicato negli adulti.”

ELIMINAZIONE DEL DOCUMENTO PTR N.186 “SCHEDA DI VALUTAZIONE DEL FARMACO TAPENTADOLO” E DEL DOC PTR N.196 relativo a “OSSICODONE E NALOXONE”.

DECISIONE DELLA CRF

La CRF esprime parere favorevole all’inserimento in PTR degli oppioidi maggiori tapentadolo e oxicodone in associazione preconstituita con naloxone, considerato che, dalla analisi delle limitate prove di efficacia attualmente disponibili per gli oppioidi maggiori, da soli o associati, nel trattamento del dolore cronico grave (oncologico e non oncologico):

- non sembrano emergere differenze ritenute clinicamente rilevanti tra i trattamenti disponibili in termini di controllo del dolore;
- non è possibile stabilire quali fra loro presentano vantaggi clinicamente rilevanti in termini di una minor frequenza di eventi avversi. Nonostante i farmaci disponibili sembrano determinare, con frequenza non esattamente sovrapponibile, la comparsa di eventi avversi a carico del sistema nervoso centrale e dell’apparato gastroenterico, l’assenza di studi di confronto diretto, o la mancata valutazione statistica dei dati, quando il confronto esiste, non consentono di effettuare una scelta fra i trattamenti disponibili rispetto alla tollerabilità;
- tutti gli oppioidi maggiori si associano a tassi elevati di interruzione del trattamento per ragioni di tollerabilità, senza che sia possibile individuare per un principio attivo differenze statisticamente significative rispetto agli altri con cui è stato confrontato;
- anche la qualità metodologica dei nuovi studi appare modesta e ha gli stessi limiti rispetto agli studi dei principi attivi già inseriti.

In assenza di chiari dati di superiorità di un trattamento rispetto all’altro in termini di efficacia e sicurezza, anche ai fini di garantire la sostenibilità si chiede ai clinici di considerare per la prescrizione il trattamento con il rapporto costo/beneficio più favorevole; come per tutti gli altri farmaci si chiede, inoltre, quando possibile, il ricorso ai principi attivi a brevetto scaduto.

Si affida alle Commissioni di AV, nella fase di inserimento dei farmaci nei Prontuari Terapeutici locali, il compito di attuare le misure necessarie ad implementare tale raccomandazione.

MOTIVAZIONE DELLA CRF

La CRF ha rivalutato gli oppioidi tapentadolo e oxicodone + naloxone, tenendo conto del fatto che sono stati pubblicati nuovi RCT sia nel dolore cronico grave non oncologico che oncologico, successivamente alla precedente valutazione, avvenuta rispettivamente nella riunione di settembre e novembre 2013, che aveva portato al non inserimento in PTR.

In particolare, per **tapentadolo** sono stati pubblicati:

- 2 studi nella lombalgia con componente neuropatica, di cui:
 - o uno di non inferiorità vs Oxicodone/Naloxone RP (258 pazienti; 9 settimane, IN APERTO),
 - o uno di non inferiorità che ha confrontato Tapentadolo RP (dose 500 mg/die) e Tapentadolo RP (dose 300 mg/die) + Pregabalin 300 mg/die (311 pazienti; 8 settimane, in DOPPIO CIECO, + estensione di 8 settimane),
- uno studio nella neuropatia periferica diabetica di confronto con placebo (318 pazienti, 12 settimane),
- uno studio nel dolore oncologico di confronto con Morfina RP (1° fase, obiettivo: dimostrare la non inferiorità durante la titolazione della dose) e placebo (2° fase, obiettivo: dimostrare la superiorità vs placebo durante la fase di mantenimento), (327 pazienti; 28 giorni in mantenimento).

Per **oxicodone/naloxone** sono stati pubblicati 4 RCT, tutti nel dolore non oncologico:

- uno di confronto con placebo, 202 pazienti con dolore associato a malattia di Parkinson,
- uno crossover di confronto con placebo, 83 pazienti con “mal di schiena” grave,
- uno in aperto ma con valutazione in cieco di confronto con oxicodone e con morfina, 453 pazienti con “mal di schiena” grave,
- lo studio citato sopra di confronto con tapentadolo RP nel “mal di schiena” con componente neuropatica.

Infine è stata pubblicata l'estensione di un RCT precedente nel dolore oncologico in cui tutti i pazienti arruolati sono stati trattati per 24 settimane con oxicodone/naloxone.

Analisi complessiva degli studi considerati:

Anche in questi studi, l'esito 1° era rappresentato dalla variazione del punteggio NRS, con alcune eccezioni:

- lo studio nel dolore non oncologico (mal di schiena) che ha confrontato oxicodone/naloxone con oxicodone e morfina, che considerava la percentuale di responders (definiti come pazienti che hanno ottenuto una riduzione clinicamente rilevante del dolore, con miglioramento della qualità di vita, non hanno abbandonato lo studio per eventi avversi e hanno avuto una riduzione superiore al 50% vs baseline del punteggio relativo alla costipazione),
- gli studi condotti nel dolore oncologico, in cui l'esito 1° era rappresentato dalla percentuale di pazienti che hanno ottenuto una riduzione del dolore clinicamente rilevante e hanno tollerato il farmaco.

Complessivamente gli studi citati indicano un'efficacia dei trattamenti in esame superiore al placebo e non inferiore ai confronti rappresentati da oppioidi maggiori da soli o associati.

I principali eventi avversi hanno riguardato per entrambi i principi attivi il SNC e l'apparato gastroenterico. Le differenze percentuali osservate vs i comparator negli studi non sono state valutate dal punto di vista statistico. La percentuale di interruzioni per problemi di tollerabilità è risultata elevata (oltre un terzo dei pazienti) sia con tapentadolo che con oxicodone/naloxone.

Analogamente agli RCT considerati dalla CRF nella prima valutazione di tapentadolo e oxicodone/naloxone, esiste anche, in alcuni dei nuovi studi valutati un problema di selezione dei pazienti: nella fase di mantenimento entrano, infatti, solo quelli che hanno risposto all'oppioide durante la titolazione. In tutti i casi si tratta di studi di piccole dimensioni e breve durata, in rapporto all'utilizzo nella pratica clinica.

Una disamina delle revisioni sistematiche che hanno valutato l'efficacia degli oppioidi maggiori da più tempo in commercio (es. oxicodone, morfina, idromorfone), nel trattamento del dolore cronico (oncologico e non oncologico) ha evidenziato gli stessi limiti metodologici e sostanzialmente risultati sovrapponibili in termini di efficacia e sicurezza.

REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Atti amministrativi

GIUNTA REGIONALE

Antonio Brambilla, Responsabile del SERVIZIO ASSISTENZA TERRITORIALE esprime, contestualmente all'adozione, ai sensi della deliberazione della Giunta Regionale n. 2416/2008 e s.m.i., parere di regolarità amministrativa in merito all'atto con numero di proposta DPG/2016/11110

IN FEDE

Antonio Brambilla