

SCHEDA FARMACO

Principio attivo (nome commerciale)	Ossicodone cloridrato RP + Naloxone cloridrato RP (Targin)	
Forma farmaceutica e dosaggio, posologia, prezzo, regime di rimborsabilità, ditta	<p>28 Compresse da 5 mg ossicodone + 2.5 mg di naloxone RP Prezzo al pubblico con IVA: 17,52 euro</p> <p>28 Compresse da 10 mg ossicodone+5mg naloxone RP Prezzo al pubblico con IVA: 25,17 euro</p> <p>28 Compresse da 20 mg ossicodone + 10 mg naloxone RP Prezzo al pubblico con IVA: 43,79 euro</p> <p>La dose iniziale abituale per un paziente mai trattato con oppioidi è di 10 mg/5 mg di ossicodone/naloxone ogni 12 ore. In caso di inizio terapia con oppioidi o aggiustamento del dosaggio è indicato il dosaggio da 5mg/2,5 mg. La dose massima giornaliera è di 80 mg di ossicodone cloridrato e 40 mg di naloxone cloridrato.</p>	
Indicazione terapeutica	Dolore severo che può essere gestito solo con oppioidi analgesici. L'antagonista oppioidi naloxone è aggiunto per contrastare la stipsi indotta dall'oppioidi bloccando l'azione dell'ossicodone a livello dei recettori oppioidi del tratto gastrointestinale.	
Classificazione:	Innovazione tipo A ("assoluta"): Innovazione tipo B ("me-too"): Non-innovativo: X	
Spesa per paziente trattato (euro, posologia/durata)	Considerando la dose massima giornaliera la spesa giornaliera per paziente è di 6,25 euro.	
Uso potenziale in Area Vasta	Numero di pazienti (anno)	Non stimabile
	Ipotesi di spesa annua	Considerando la quantità richiesta (1 confezione da 5, una da 10 e una da 20 mg) la stima di spesa ammonta è di 86,48 Euro.
<u>Informazioni principali</u>		

<p>"Place in therapy"</p>	<p>PR Oxycodone/PR Naloxone is not recommended for routine prescribing as it has not demonstrated sufficient benefits in terms of clinical effectiveness to outweigh its additionally high cost.</p> <p>PR Oxycodone/PR Naloxone in general should only be reserved for patients in whom oral morphine is not tolerated, ineffective, or inappropriate. It is not recommended for routine first line. This combination product is licensed for the treatment of severe non-malignant pain, as the safety and efficacy of the product are not established in cancer patients and/or patients with liver metastasis as demonstrated by the lack of controlled clinical trials in these patient groups. In addition, PR oxycodone/PR naloxone has not yet been compared to other opioids or opioid + concomitant laxatives. It is therefore not known whether PR oxycodone/PR naloxone has similar, better or worse effects on bowel function compared to oxycodone plus laxatives, or morphine plus laxatives, or other alternatives such as fentanyl patches. The duration of double-blind treatment in the controlled studies was limited to 12 weeks and the primary outcome of constipation in the second study was assessed at 4 weeks. Therefore longer term controlled data are lacking which may be relevant if the combination product was to be used in the management of chronic pain.¹</p> <p>The Scottish Medicines Consortium (SMC) reviewed PR oxycodone/PR naloxone in March 2009. The advice issued was that addition of naloxone to oxycodone did not impair analgesia and improved bowel function when patients were not receiving regular laxative therapy. However, the clinical benefit in patients receiving regular laxative therapy is uncertain and the economic analysis presented was not sufficiently robust to gain acceptance by the SMC.²</p>
<p>Sicurezza</p>	<p>Gli effetti avversi di tipo gastrointestinale (in particolare nausea, vomito, diarrea, stipsi e dolore addominale) sono quelli più frequenti in tutti gli studi. Non sono state rilevate differenze tra l'incidenza di effetti avversi con l'associazione di ossicodone e naloxone e il solo ossicodone. Tuttavia, in alcuni studi si è osservata una maggiore frequenza di effetti avversi gravi con l'associazione rispetto al solo ossicodone.^{3,4}</p> <p>Negli studi che hanno testato diverse dosi di naloxone, la percentuale di effetti avversi moderati e severi aumentava proporzionalmente alla dose di naloxone.⁵</p>

Abbreviazioni: RP = rilascio prolungato.



Analisi degli studi clinici: confronti diretti

Indicazione	Schema di trattamento (numero pazienti)	Comparator (numero pazienti)	End-point	Risultato	Autore
Dolore moderato-severo cronico non neoplastico (low back pain)	OXN (rapporto fisso 2:1) con dose di ossicodone tra 10 e 20 mg (154)	Placebo (158)	Efficacia analgesica misurata come tempo libero da eventi dolorosi	32.2 giorni vs. 19.3 giorni ($p < 0.001$)	Vondrackova et al. ⁶
		OXY 10-20 mg (151)		Nessuna differenza significativa	
Dolore moderato-severo cronico non neoplastico	OXN (rapporto fisso 2:1) con dose di ossicodone tra 20 e 50 mg (136)	OXY 20-50 mg (136)	Miglioramento dei sintomi della stipsi misurato tramite il <i>Bowel Function Index (BFI)*</i> a 4 settimane rispetto al baseline	-26.9 vs -9.4 punti nel BFI $p < 0.0001$	Simpson et al. ⁷
Dolore moderato-severo cronico non neoplastico	OXN (rapporto fisso 2:1) con dose di ossicodone tra 60 e 80 mg (130)	OXY dose 60-80 mg (135)	Miglioramento dei sintomi della stipsi misurato tramite il BFI* a 4 settimane rispetto al baseline	OXN vs OXY: -14.9 punti nel BFI (IC 95% : -17.9, -11.9) $p < 0.0001$	Lowenstein et al. ⁸



Dolore da moderato a severo non neoplastico (back pain)	OXN (rapporto fisso 2:1) (292)	OXY 40-80 mg (295)	Efficacia analgesica a 12 settimane (secondo una scala di dolore di 11 punti)	3.5 punti vs 3.6 punti p = 0.3197	Lowenstein et al. ⁹
			Miglioramento dei sintomi della stipsi misurato tramite il BFI* rispetto al baseline	Nel gruppo trattato con OXN si è verificato un miglioramento significativo del BFI rispetto al gruppo trattato con OXY= -15.1 (95% CI -17.3, -13.0); p <0.0001	
Dolore moderato-severo cronico neoplastico	OXN (rapporto fisso 2:1) con dose di ossicodone tra 20 e 80 mg (92)	OXY 20-80 mg (92)	Miglioramento dei sintomi della stipsi misurato tramite il BFI, inteso come variazione di almeno 1 punto della scala BFI* rispetto al baseline	Differenza significativa p < 0.01	Ahmedzai et al. ³

Abbreviazioni: OXN, ossicodone RP/naloxone RP; OXY, ossicodone RP .

* Il Bowel Function Index è un indice della funzionalità intestinale misurata secondo una scala da 0 a 100 dove 0=libertà da costipazione e 100= massima sintomatologia.



Confronti indiretti

Non sono disponibili confronti indiretti

Spesa per paziente (posologia/durata)

Principio attivo (SPECIALITA')	Confezione	Prezzo al pubblico (Euro)	Dose massima giornaliera	Costo di un giorno di terapia per paziente§ (Euro)	Situazione contrattuale/modalità di acquisto
Ossicodone cloridrato/ Naloxone cloridrato (TARGIN)	28 Cpr da 20 mg + 10 mg	43.79	4 compresse	6,25	Nuovo prodotto

§ calcolato considerando la dose massima giornaliera.



ESTAV Centro ● Sede legale 50125 Firenze Viale Michelangiolo 41 ● Telefono 055 6577 328-453 ● Fax 055 6577547

P.I. e C.F. 05577300485 ● www.estav-centro.toscana.it ● direzione@estav-centro.toscana.it

Spesa per paziente (posologia/durata) delle alternative terapeutiche disponibili in Area Vasta

Principio attivo (SPECIALITA')*	Confezione	Prezzo al pubblico (Prezzo ESTAV centro) (Euro)	Dose massima giornaliera	Costo di un giorno di terapia per paziente\$ (Euro)	Situazione contrattuale/modalità di acquisto
Ossicodone cloridrato/ Paracetamolo (DEPALGOS)	28CPR RIV 20MG+325MG	15,30 (6,95)	4 compresse	2,18 (0,99)	715P/10
Idromorfone cloridrato (JURNISTA)	14CPR 64MG R.P.	154,73 (85,76)	1 compressa	11,05 (6,13)	715P/10
Ossicodone cloridrato (OXYCONTIN)	80MG 28CPR RP	103,48 (53,62)	2 compresse da 80 mg	7,39 (3,83)	715P/10
Paracetamolo/ Codeina fosfato (TACHIDOL)	10 BUST. EFF. 500MG/30MG	5,50 (0,05)	6 bustine	3,30 (0,03)	715P/10



ESTAV Centro ● Sede legale 50125 Firenze Viale Michelangiolo 41 ● Telefono 055 6577 328-453 ● Fax 055 6577547

P.I. e C.F. 05577300485 ● www.estav-centro.toscana.it ● direzione@estav-centro.toscana.it

ACTIQ	1600 MCG 3 PAST	29,04 (16,72)	4 unità da 1600 mcg	38,72 (22,30)	215/07
MORFINA SOLFATO TWICE	60MG 16 CPS RP	16,57 (7,53)	200 mg	3,72 (1,69)	715P/10
	10MG 16 CPS RP	4,96 (2,25)			
	Gocce 20ML 20MG/ML	8,44 (3,84)	120 mg	2,5 (1,1)	715P/10
	Sciroppo 100ML 2MG/ML	4,75 (2,16)	120 mg	2,85 (1,3)	215/07



ESTAV Centro ● Sede legale 50125 Firenze Viale Michelangiolo 41 ● Telefono 055 6577 328-453 ● Fax 055 6577547

P.I. e C.F. 05577300485 ● www.estav-centro.toscana.it ● direzione@estav-centro.toscana.it

ORAMORPH	Fiale orali 20CONT. 5ML 30MG	18,71 (8,50)	max. 6 fiale in 24 ore	5,61 (2,55)	715P/10
----------	---------------------------------	-----------------	---------------------------	----------------	---------

*I comparators inseriti nella valutazione dei costi sono quelli indicati dalle linee Guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità relative al Controllo del Dolore in pazienti affetti da Neoplasie.¹⁰

§ calcolato considerando la dose massima giornaliera.



ESTAV Centro ● Sede legale 50125 Firenze Viale Michelangiolo 41 ● Telefono 055 6577 328-453 ● Fax 055 6577547

P.I. e C.F. 05577300485 ● www.estav-centro.toscana.it ● direzione@estav-centro.toscana.it

Rapporto costo-efficacia	Nessuna analisi di costo-efficacia
Sperimentazioni in corso in ESTAV-Centro	Nessuna
Data di redazione della scheda	04/11/2011
Commenti dell'estensore della scheda:	<p>Il farmaco potrebbe rappresentare un'alternativa all'impiego di analgesici oppioidi in associazione ai farmaci lassativi per il dolore severo di origine neoplastica e non. Tuttavia l'associazione ossicodone RP/naloxone RP non è stata confrontata con gli altri oppioidi sia da soli che in associazione con i farmaci lassativi. Non sappiamo pertanto se questo farmaco, relativamente al miglioramento della funzionalità del tratto intestinale, ha un'efficacia superiore o meno a quella di altri oppioidi associati con i lassativi.</p> <p>In conclusione, finchè non saranno disponibili dati di confronto con gli altri analgesici oppioidi, riteniamo che l'introduzione di Targin nel prontuario di Area Vasta non apporti un beneficio clinico aggiuntivo ai farmaci già disponibili.</p>
Deliberazione del collegio tecnico ed eventuali restrizioni di impiego	Il farmaco viene approvato perché rappresenta un'alternativa terapeutica alla somministrazione dei farmaci oppioidi in associazione ai farmaci lassativi.

Richiesta Portale numero:	1720
---------------------------	------

Bibliografia.

1. East Lancashire Health Economy. Black traffic light drugs(Not recommended for use). April 2011.Available at: <http://www.elmmb.nhs.uk/formularies/black-traffic-light-drugs/>. Last access: 03/11/2011
2. Oxycodone/naloxone 10mg/5mg and 20mg/10mg prolonged releases tablets (Targinact). Scottish Medicines Consortium No. 541/09, March 2009 [http://www.scottishmedicines.org.uk/smc/files/oxycodonenaloxone\(Targinact\).pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/smc/files/oxycodonenaloxone(Targinact).pdf)
3. Ahmedzai SH, Nauck F, Bar-Sela G, Bosse B, Leyendecker P, Hopp M. A randomized, double-blind, active-controlled, double-dummy, parallel-group study to determine the safety and efficacy of oxycodone/naloxone prolonged-release tablets in patients with moderate/severe, chronic cancer pain. Palliat Med. 2011 Sep 21. [Epub ahead of print]
4. Löwenstein O, Leyendecker P, Hopp M, Schutter U, Rogers PD, Uhl R, Bond S, Kremers W, Nichols T, Krain B, Reimer K. Combined prolonged-release oxycodone and naloxone improves bowel function in patients receiving opioids for moderate-to-severe non-malignant chronic pain: a randomised controlled trial. Expert Opin Pharmacother. 2009 Mar;10(4):531-43.



5. 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 Jan;13(1):56-64. Epub 2008 Aug 31.
6. Vondrackova D, Leyendecker P, Meissner W, Hopp M, Szombati I, Hermanns K, Ruckes C, Weber S, Grothe B, Fleischer W, Reimer K. 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 Dec;9(12):1144-54.
7. Simpson K, Leyendecker P, Hopp M, Müller-Lissner S, Löwenstein O, De Andrés J, Troy Ferrarons J, Bosse B, Krain B, Nichols T, Kremers W, Reimer K. 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 Dec;24(12):3503-12
8. Löwenstein O, Leyendecker P, Hopp M, Schutter U, Rogers PD, Uhl R, Bond S, Kremers W, Nichols T, Krain B, Reimer K. Combined prolonged-release oxycodone and naloxone improves bowel function in patients receiving opioids for moderate-to-severe non-malignant chronic pain: a randomised controlled trial. *Expert Opin Pharmacother*. 2009 Mar;10(4):531-43.
9. Löwenstein O, Leyendecker P, Lux EA, Blagden M, Simpson KH, Hopp M, Bosse B, Reimer K. Efficacy and safety of combined prolonged-release oxycodone and naloxone in the management of moderate/severe chronic non-malignant pain: results of a prospectively designed pooled analysis of two randomised, double-blind clinical trials. *BMC Clin Pharmacol*. 2010 Sep 29;10:12
10. World Health Organization. National cancer control programmes. Policies and managerial guidelines. 2nd Edition. Geneva 2002. Available at: <http://www.who.int/cancer/media/en/408.pdf>
Last accessed: 07/11/2011

