

Principio attivo (nome commerciale)	Lofexidina cloridrato (DIMATEX® 60 CPR RIV 0.2MG)	
Forma farmaceutica e dosaggio, posologia, prezzo, regime di rimborsabilità, ditta	<p><u>Forma farmaceutica e dosaggio:</u> Compresse rivestite. Ogni compressa contiene: lofexidina cloridrato 0,2 mg.</p> <p><u>Posologia:</u> ADULTI: Il dosaggio deve essere adattato alla risposta dei pazienti. Il dosaggio iniziale è di una compressa da 0,2 mg per due volte al giorno, che può essere aumentata, con incrementi giornalieri di 0,2-0,4 mg, fino ad un massimo di 2,4 mg al giorno (12 compresse). Si raccomanda una durata di trattamento di 7-10 giorni, nel caso in cui non si verifichi l'assunzione di oppiacei durante la detossificazione. BAMBINI: Non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia di lofexidina nei bambini. ANZIANI: Non ci sono esperienze, derivanti da studi clinici, sulla posologia da usare negli anziani. La lofexidina negli anziani dovrebbe essere usata, se necessario, con particolare cautela in presenza di malattie cardiache o di terapia antiipertensiva.</p> <p><u>Prezzo al pubblico:</u> 160 Euro <u>Prezzo ex-factory:</u> 72,54 Euro</p> <p><u>Regime di rimborsabilità:</u> Classe C, OSP.</p> <p><u>Ditta:</u> LABORATORIO FARMACEUTICO C.T. Srl</p>	
Indicazione terapeutica	Trattamento dei sintomi da astinenza in corso di detossificazione da oppiacei.	
Classificazione:	Innovazione tipo A ("assoluta"): Innovazione tipo B ("me-too"): Non-innovativo: X	
Spesa per paziente trattato (euro, posologia/durata)	Considerando lo schema posologico riportato nello studio di Howells et al. ¹ , si suppone l'impiego di 65 cpr per ciclo di trattamento, con una spesa pari a 78,60 Euro.	
Uso potenziale in Area Vasta	Numero di pazienti (anno)	
	Ipotesi di spesa annua	Essendo state richieste 100 confezioni, la spesa calcolata è di 7.254 Euro. Questa è da considerarsi comunque una sottostima poiché il farmaco dovrebbe essere distribuito ai Servizi per le tossicodipendente (Ser.T).
<u>Informazioni principali</u>		
Comparator	Metadone, buprenorfina, clonidina.	

<p>“Place in therapy” secondo Micromedex</p>	<p>“Lofexidine may have a primary role in the treatment of opiate withdrawal, where it appears to offer significant advantages over clonidine by virtue of its lower incidence of hypotension, sedation, and dry mouth. However, there is evidence that the effects of lofexidine are also less pronounced in these patients, and additional studies are needed to determine comparative efficacy and toxicity.”</p>
<p>Sicurezza</p>	<p>Una recente revisione della Cochrane Collaboration² ha esaminato gli studi clinici effettuati con gli agonisti del recettore alfa2-adrenergico per il trattamento dei sintomi da astinenza da oppioidi. Il prevedibile effetto avverso cardiovascolare degli agonisti alfa2-adrenergici rappresentato dall'ipotensione sembra manifestarsi meno frequentemente durante il trattamento con lofexidina rispetto al trattamento con clonidina. Questa conclusione è supportata da studi clinici in cui clonidina e lofexidina sono state confrontate direttamente^{3,4}.</p> <p>Dati retrospettivi raccolti in un'intervista realizzata a 1074 soggetti sottoposti a detossificazione in 40 Ser.T del Regno Unito hanno mostrato che gli eventi avversi più frequentemente registrati durante la detossificazione con lofexidina erano xerostomia (5.3%), vertigini (8.5%) e sonnolenza (6.6%)⁵.</p> <p>Per quanto riguarda la percentuale di pazienti che portano a termine la detossificazione, non sono disponibili dati sufficienti per stilare conclusioni definitive; tuttavia, i risultati provenienti dallo studio di Carnwath⁶ suggeriscono che l'uso della lofexidina è associato ad una maggiore percentuale di soggetti che portano a termine la procedura di detossificazione rispetto all'uso della clonidina (71% vs. 50%, p = 0.2).</p>

Abbreviazioni: Ser.T, *Servizi per le Tossicodipendenze*.

Analisi degli studi clinici: confronti diretti

Indicazione	Schema di trattamento (numero pazienti)	Comparator (numero pazienti)	End-point	Risultato (RR)	Autore (anno)
Trattamento dei sintomi da astinenza da oppiacei	Lofexidina; 10 giorni di trattamento (42)	Metadone; 10 giorni di trattamento (44)	SOWS score valutato quotidianamente e nei successivi 14 giorni di follow-up	SOWS score significativamente più alto dal giorno 3 al giorno 7 e al giorno 10 nel gruppo della lofexidina (p=N.R.)	Bearn et al., 1996 ⁷
			Drop-out rate nei primi 10 giorni	6/42 vs 1/42 (p = 0.048)	
Trattamento dei sintomi da astinenza da oppiacei.	Lofexidina (32); 10 giorni di trattamento	Metadone (36); 10 giorni di trattamento	WPS score SOWS score	No differenze significative negli scores tra i due gruppi di trattamento.	Howells et al. 2002 ¹



Trattamento dei sintomi da astinenza da oppiacei.	Lofexidina (68)	Metadone (76)	Percentuale di pazienti che completano il trattamento	54/68 (79%) vs 71/76 (93%) (p<0,05)	Gowing et al 2009 ² Revisione sistematica
			Incidenza di eventi avversi	11/116 (9,5%) vs 3/99 (3%) (p>0,05)	
Trattamento dei sintomi da astinenza in corso di detossificazione da oppiacei.	Lofexidina; 18 giorni di trattamento (14)	Clonidina; 18 giorni di trattamento (14)	SOWS score valutato quotidianamente	Non significativamente differente (p=N.R.)	Kahn et al. 1997 ³
			Incidenza di ipotensione posturale	8/14 (57%) vs 13/14 (93%) P<0,05	
Trattamento dei sintomi da astinenza da eroina.	Lofexidina (40)	Clonidina (40)	ASRS score valutato quotidianamente per 6 giorni	Non significativamente differente (p=N.R.)	Lin et al. 1997 ⁴
			Incidenza di ipotensione posturale	19/188(10,1%) vs 34/162 (21,0%) (p<0,05)	
Trattamento dei sintomi da astinenza da oppiacei.	Lofexidina (26)	Clonidina (24)	SOWS score	Non significativamente differente (p=N.R.)	Carnwath et al. 1998 ⁶
			Percentuale di pazienti che completano il trattamento	71% vs 50% (p = 0.2)	
			Incidenza di ipotensione posturale	Significativamente inferiore nel gruppo trattato con lofexidina (p=N.R.)	
Trattamento dei sintomi da astinenza da oppiacei.	Lofexidina (103); 4 giorni di trattamento	Buprenorfina (107); 7 giorni di trattamento	Percentuale di pazienti che completano il trattamento	46% vs 65% (0.46 vs 0.65 → differenza: -0.19; IC 95% -1 a -0.07)	Raistrick et al. 2005 ⁸
Trattamento dei sintomi da astinenza in corso di detossificazione da oppiacei.	Lofexidina 3.2 mg/die giorni 4→8 (35)	Placebo giorni 4→8 (33)	MHOWS score valutato al giorno 5	19.5 ± 2.1 vs 30.9 ± 2.7 p = 0.0019	Yu et al. 2008 ⁹

Abbreviazioni: SOWS, *Short Opiate Withdrawal Scale*; ASRS, *Abstinence Symptoms Ratings Scale*; WPS, *Withdrawal Problems Scale*; RCT, *randomized controlled trial*; MHOWS, *Modified Himmelsbach Opiate Withdrawal Scale*.

Confronti indiretti

Non sono stati condotti confronti indiretti



Spesa per paziente (posologia/durata)

Principio attivo (SPECIALITA')	Confezione	Prezzo ex factory (Euro)	Numero di unità posologiche necessarie per un ciclo di trattamento	Costo terapia per paziente (Euro IVA esclusa)	Situazione contrattuale/modalità di acquisto
Lofexidina (DIMATEX)	0,2 mg compresse rivestite con film	72,54	65 cpr§	78,60	Nuovo prodotto

§ Dose calcolata considerando il dosaggio riportato nello studio di Howells et al. 2002¹

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

Principio attivo (SPECIALITA')	Confezione	Prezzo ex-factory	Numero di unità posologiche necessarie per un ciclo di trattamento	Costo terapia per paziente (IVA esclusa)	Situazione contrattuale/modalità di acquisto
Metadone	Scir. 1mg/1ml 1000 ml	20,41	175 mg totali*	3,57	Non gestito
Buprenorfina	7 cpr sublinguali 2 mg	3,77	26 mg totali**	13,96	Non gestito
	7 cpr sublinguali 8 mg	15,13			

* Calcolati considerando il dosaggio riportato nello studio di Howells et al.¹

** Calcolati considerando lo schema di trattamento indicato nello studio di Raistrick et al.⁸

Rapporto costo-efficacia	In letteratura non sono disponibili analisi di costo-efficacia.
Sperimentazioni in corso in ESTAV-Centro	Nessuna.
Data di redazione della scheda	13/09/2013



<p>Commenti dell'estensore della scheda</p>	<p>La letteratura clinica disponibile sulla lofexidina nella disassuefazione da oppioidi dimostra, nel confronto con la clonidina, una equi-efficacia ed una minore incidenza di ipotensione posturale¹. Nel confronto con il metadone, la lofexidina risulta inferiore riguardo al numero di pazienti che completano il trattamento¹ e vi sono dati contrastanti relativamente alla riduzione dei sintomi da sospensione^{1,7}. Nel confronto con la buprenorfina, la lofexidina si dimostra inferiore in termini di compliance al trattamento⁸.</p> <p>I risultati dei diversi studi clinici effettuati sulla lofexidina sono stati inclusi in una recente meta-analisi¹⁰ che ha valutato come outcome primario la percentuale di soggetti che hanno completato la procedura di detossificazione; l'analisi ha mostrato che la buprenorfina e il metadone sono più efficaci degli agonisti alfa2-adrenergici (lofexidina e clonidina).</p> <p>Secondo le linee guida del NICE¹¹, la lofexidina non rappresenta, al contrario di metadone o buprenorfina, un trattamento di prima linea nella detossificazione da oppiacei; il suo utilizzo dovrebbe essere invece riservato a pazienti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • che rifiutano di utilizzare metadone o buprenorfina per la detossificazione • che scelgono una procedura di detossificazione a breve termine • che presentano una dipendenza moderata od incerta (inclusi pazienti giovani). <p>Sempre secondo il NICE, la clonidina, non dovrebbe essere utilizzata routinariamente nella detossificazione da oppiacei.</p> <p>Dal punto di vista economico, il costo del trattamento con lofexidina è notevolmente superiore a quello dei comparators sebbene questo farmaco non determini un beneficio incrementale. Inoltre Dimatex è un farmaco in fascia C^S quindi non rimborsato dal SSN ed il suo prezzo non è stato contrattato con AIFA. Sulla base di queste considerazioni, si ritiene che il prezzo del trattamento con lofexidina non dovrebbe essere superiore al 50% di quello attuale.</p>
<p>Deliberazione del collegio tecnico ed eventuali restrizioni di impiego</p>	

§ La fascia C viene attribuita a quei farmaci che non sono stati ritenuti essenziali e che non sono destinati a patologie croniche oppure a farmaci per i quali non è stato raggiunto un accordo negoziale sul prezzo tra la azienda farmaceutica ed AIFA.

<p>Richiesta Portale numero:</p>	<p>6742</p>
---	--------------------



Bibliografia

1. Howells C, Allen S, Gupta J, Stillwell G, Marsden J, Farrell M. Prison based detoxification for opioid dependence: a randomised double blind controlled trial of lofexidine and methadone. *Drug Alcohol Depend.* 2002 Jul 1;67(2):169-76.
2. Gowing L, Farrell M, Ali R, White JM. Alpha2-adrenergic agonists for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Apr 15;(2).
3. Kahn A, Mumford JP, Rogers GA, Beckford H. Double-blind study of lofexidine and clonidine in the detoxification of opiate addicts in hospital. *Drug Alcohol Depend.* 1997 Jan 10;44(1):57-61.
4. Lin SK, Strang J, Su LW, Tsai CJ, Hu WH. Double-blind randomised controlled trial of lofexidine versus clonidine in the treatment of heroin withdrawal. *Drug Alcohol Depend.* 1997 Nov 25;48(2):127-33.
5. Akhurst JS. Lofexidine in opiate withdrawal: a safety and usage survey. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2000 Jan;9(1):43-7.
6. Carnwath T, Hardman J. Randomised double-blind comparison of lofexidine and clonidine in the out-patient treatment of opiate withdrawal. *Drug Alcohol Depend.* 1998 May 1;50(3):251-4.
7. Bearn J, Gossop M, Strang J. Randomised double-blind comparison of lofexidine and methadone in the in-patient treatment of opiate withdrawal. *Drug Alcohol Depend.* 1996 Dec 2;43(1-2):87-91.
8. Raistrick D, West D, Finnegan O, Thistlethwaite G, Brearley R, Banbery J. A comparison of buprenorphine and lofexidine for community opiate detoxification: results from a randomized controlled trial. *Addiction.* 2005 Dec;100(12):1860-7.
9. Yu E, Miotto K, Akerele E, Montgomery A, Elkashef A, Walsh R, Montoya I et al. A Phase 3 placebo-controlled, double-blind, multi-site trial of the alpha-2-adrenergic agonist, lofexidine, for opioid withdrawal. *Alcohol Depend.* 2008 Sep 1;97(1-2):158-68.
10. Meader N. A comparison of methadone, buprenorphine and alpha(2) adrenergic agonists for opioid detoxification: a mixed treatment comparison meta-analysis. *Drug Alcohol Depend.* 2010 Apr 1;108(1-2):110-4.
11. National Institute of clinical excellence. CG52 Drug misuse: opioid detoxification: NICE guideline. Available at: <http://publications.nice.org.uk/drug-misuse-opioid-detoxification-cg52/guidance>

