

DOCUMENTO IN MERITO ALL'INSERIMENTO IN LISTA DI TRASPARENZA DEI FARMACI ANALGESICI OPPIACEI PER LA TERAPIA DEL DOLORE

► Documento condiviso e sottoscritto da:

- AISD - Associazione Italiana per lo Studio del Dolore
- SIMG - Società Italiana di Medicina Generale e delle cure primarie
- Federdolore SICD - Società Italiana Clinici del Dolore
- SICP - Società Italiana di Cure Palliative
- Fondazione Paolo Procacci
- Fondazione ISAL
- Fondazione Onda
- Cittadinanzattiva



DOCUMENTO IN MERITO ALL'INSERIMENTO IN LISTA DI TRASPARENZA DEI FARMACI ANALGESICI OPIACEI PER LA TERAPIA DEL DOLORE

Le società scientifiche AISD - Associazione Italiana per lo Studio del Dolore, SIMG - Società Italiana di Medicina Generale e delle cure primarie, Federdolore-SICD – Società Italiana Clinici del Dolore, e SICP - Società Italiana di Cure Palliative, insieme a Fondazione ISAL, Fondazione Paolo Procacci, Fondazione Onda e Cittadinanzattiva, esprimono preoccupazione circa la decisione di AIFA di inserire i farmaci oppiacei per la terapia del dolore in lista di trasparenza, vista la peculiarità della classe farmacologica in questione.

Tale decisione appare peraltro in controtendenza rispetto all'atteggiamento estremamente attento di AIFA circa la prescrizione di questi farmaci e le cautele suggerite dalle linee guida internazionali in merito alla gestione del dolore, in particolare quello cronico, con farmaci oppiacei, per il quale è fondamentale un approccio personalizzato, che comunque si è realizzato, a tutt'oggi, anche in presenza dell'utilizzo dei bioequivalenti (Volkow et al., 2018).

Ciò che preoccupa non è pertanto il bioequivalente in quanto tale, al quale si riconosce anche una valenza ai fini del contenimento della spesa farmaceutica, ma la sostituibilità automatica tra originatore e bioequivalente e tra bioequivalente e bioequivalente, così come prevista dalla lista di trasparenza e che potrebbe risultare critica per i pazienti in trattamento con oppiacei (Ivanova et al. 2013).

Come classe di farmaci, gli oppiacei sono infatti associati a una ampia variabilità interindividuale di risposta e talora associati a un potenziale rischio per la vita (Overholser et al. 2011; Wong et al. 2022). Per la diagnosi e il trattamento del dolore, infatti, è fondamentale un approccio personalizzato e incentrato sulla persona, al fine di stabilire un'alleanza terapeutica tra paziente e medico, tant'è che prima di ricorrere ai farmaci oppiacei, si devono considerare quelle caratteristiche dei singoli pazienti che potrebbero influenzare la dose di oppiaceo da somministrare, valutare i fattori di rischio di abuso e implementare periodicamente un monitoraggio e un follow-up (George et al. 2019). Questo garantisce che i farmaci oppiacei vengano utilizzati in modo appropriato e in linea con gli obiettivi del trattamento concordati con il paziente (riduzione dell'intensità del dolore e recupero della funzionalità).

Più specificatamente, nella terapia del dolore cronico, l'appropriatezza terapeutica è cruciale per assicurarsi un adeguato sollievo dal dolore e un profilo di sicurezza accettabile, visto che gli oppiacei possono causare importanti effetti avversi, anche se assunti secondo le modalità indicate. I criteri di bioequivalenza, basati su parametri farmacocinetici quali Cmax e AUC, consentono una possibile variabilità della biodisponibilità dei farmaci generici, che può oscillare da +80% a +125% rispetto all'originatore (Howland, 2010; Gozzo et al. 2022). Nel caso degli oppiacei, nel passaggio da originatore a bioequivalente o da bioequivalente già in uso ad altro bioequivalente, tale variabilità potrebbe verosimilmente causare un insufficiente sollievo dal dolore, da un lato, con la possibile insorgenza di crisi d'astinenza, o un aumento del rischio di effetti collaterali anche gravi dall'altro.

Un altro aspetto riguarda poi la rotazione degli oppiacei, prevalentemente nel paziente con dolore associato al cancro, che si basa sul concetto di equianalgesia e che prevede criteri di conversione tra oppioidi che verrebbero completamente sovvertiti da un uso non controllato del

bioequivalente, ancora una volta con rischi di reazioni avverse e fallimenti terapeutici, in un paziente molto fragile.

Pertanto, cambiamenti di marca di farmaco oppiaceo, con il passaggio a un oppiaceo bioequivalente potrebbero risultare critici soprattutto in individui con dolore cronico che utilizzano la terapia oppiaceo a lungo termine e inoltre non sarebbe neanche possibile verificarlo ex ante, in quanto non sono immediatamente disponibili i range di bioequivalenza dei bioequivalenti.

Da notare, inoltre, che ciò determinerebbe o l'abbandono della terapia da parte del paziente a causa degli effetti collaterali, con conseguente interruzione della necessaria continuità terapeutica, oppure una gestione autonoma della terapia da parte del paziente (con un'assunzione eccessiva del farmaco, rispetto a quanto prescritto) a causa della ridotta efficacia del farmaco. In ogni caso la sostituibilità dell'oppiaceo originatore con il bioequivalente imporrebbe un più frequente monitoraggio della terapia da parte del curante e costi aggiuntivi per il Sistema Sanitario per la gestione degli effetti collaterali o per successivi cambi di terapia.

Strategie per limitare i pericoli sopra esposti potrebbero essere quelle, da un lato di garantire la continuità nell'uso del farmaco originatore in quei pazienti cronici che con tale farmaco abbiano iniziato la loro terapia, e dall'altro fornire ai farmacisti le informazioni adeguate affinché il passaggio da un bioequivalente all'altro rispetti proprio i criteri di bioequivalenza.

Riconosciamo che l'approccio adottato dalle Autorità fino ad oggi sia stato corretto e che abbia consentito un uso responsabile degli oppiacei e dei loro generici. Pensiamo altresì che, al fine di un'ottimizzazione della gestione del paziente con dolore cronico risulti necessaria una maggiore formazione ed educazione di tutti gli stakeholder coinvolti, piuttosto che un'azione diretta ad un controllo di una prescrizione che ad oggi non risulta essere drasticamente in aumento.

Infine, sarebbe auspicabile un momento di condivisione e di confronto tra AIFA, Società Scientifiche coinvolte e Associazioni dei pazienti circa l'appropriatezza nell'uso degli oppioidi, generici e non.

Riferimenti bibliografici

George B, Minello C, Allano G, Maindet C, Burnod A, Lemaire A. Opioids in cancer-related pain: current situation and outlook. *Support Care Cancer*. 2019 Aug;27(8):3105-3118.

Gozzo L, Caraci F, Drago F. Bioequivalence, Drugs with Narrow Therapeutic Index and The Phenomenon of Biocreep: A Critical Analysis of the System for Generic Substitution. *Healthcare* (Basel). 2022 Jul 26;10(8):1392.

Howland RH.J Evaluating the bioavailability and bioequivalence of generic medications. *Psychosoc Nurs Ment Health Serv*. 2010 Jan;48(1):13-6.

Ivanova JI, Birnbaum HG, Yushkina Y, Sorg RA, Reed J, Merchant S. The prevalence and economic impact of prescription opioid-related side effects among patients with chronic noncancer pain. *J Opioid Manag*. 2013 Jul-Aug;9(4):239-54.

Overholser BR, Foster DR. Opioid pharmacokinetic drug-drug interactions. *Am J Manag Care*. 2011 Sep;17 Suppl 11:S276-87

Volkow N, Benveniste H, McLellan AT. Use and Misuse of Opioids in Chronic Pain. *Annu Rev Med.* 2018 Jan 29;69:451-465.

Wong AK, Somogyi AA, Rubio J, Philip J. The Role of Pharmacogenomics in Opioid Prescribing. *Curr Treat Options Oncol.* 2022 Oct;23(10):1353-1369.

20 ottobre 2022

AISD - Associazione Italiana per lo Studio del Dolore



SIMG - Società Italiana di Medicina Generale e delle cure primarie



Federdolore-SICD



SICP - Società Italiana di Cure Palliative



Fondazione Paolo Procacci



Fondazione ISAL



Fondazione Onda



Cittadinanzattiva

