

IDROMORFONE

**RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI IDROMORFONE CLORIDRATO ATC N02AA03
(JURNISTA®)**

Presentata da Componente Commissione Prontuario Terapeutico Regionale

In data: novembre 2007

Per le seguenti motivazioni (sintesi):

L'Idromorfone a rilascio prolungato (OROS®) è una formulazione in grado di rilasciare in modo controllato e prevedibile il principio attivo garantendo livelli plasmatici stabili nell'arco delle 24 ore. La liberazione dell'oppiaceo a velocità costante permette un continuo e prolungato controllo del dolore con una comoda monosomministrazione giornaliera.

Le formulazioni di oppiacei orali ad azione prolungata attualmente in commercio non consentono un controllo del dolore superiore alle 12 ore.

INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA

La sintomatologia dolorosa deriva generalmente dall'insorgenza di patologie acute e croniche di varia entità e natura. È una condizione che interferisce negativamente con le attività quotidiane, compromettendone la qualità di vita ed in alcuni casi complicandone il quadro clinico. Negli ultimi anni è stata posta maggiore attenzione al problema dolore, infatti si è registrata una più ampia disponibilità di linee-guida (OMS, NCCN, ESMO, SIAARTI), di farmaci per il controllo del dolore, di provvedimenti normativi atti a favorire l'impiego di analgesici oppiacei nella pratica clinica. In letteratura non esistono dati sull'incidenza del dolore nelle patologie croniche benigne mentre è nota l'incidenza del dolore cronico nella patologia oncologica.

Numerosi studi hanno evidenziato come circa il 30% di pazienti sottoposti a trattamento attivo ed il 70% dei pazienti con patologia in fase avanzata sia portatore di dolore cronico:



STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

Per il controllo/trattamento del dolore di intensità da moderato a severo vengono generalmente utilizzati i farmaci oppioidi maggiori. (morfina, ossicodone, fentanil, buprenorfina, metadone)

Secondo le principali linee-guida (OMS, SIGN, EAPC) **la morfina**, considerato farmaco essenziale dall'OMS, è ancora oggi l'analgesico oppioide di prima scelta nel controllo del dolore oncologico di intensità moderata severa

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

IDROMORFONE

La formulazione a rilascio immediato somministrata ogni 4 ore è utilizzata per la titolazione del farmaco fino al raggiungimento della dose giornaliera efficace, sostituita poi dalla formulazione a rilascio modificato.

La morfina permette un efficace controllo del dolore, non presenta l'effetto tetto (la dose può essere aumentata, fino a raggiungere l'effetto terapeutico), può essere utilizzata per lunghi periodi. È disponibile in molte formulazioni e dosaggi, presenta un basso profilo di tossicità.

Di seguito vengono elencati gli altri farmaci di comune impiego clinico nella terapia del dolore:

Il **Fentanil**, per via transdermica è considerato da diverse linee guida (SIGN, EAPC, NCCN, ESMO) un'alternativa per i pazienti che non possono assumere la terapia orale a base di morfina e che presentano dolore stabile. Il fentanil trans mucosale orale è considerato un trattamento efficace nel dolore episodico intenso (breakthrough pain) in pazienti stabilizzati con morfina orale regolare o con un oppioide alternativo del III gradino (EAPC, NCCN)

L'**ossicodone** è un oppioide semisintetico, disponibile in formulazioni per uso orale; è circa 9,5 volte più potente della codeina orale e 1,5 volte della morfina orale. Una metanalisi (REID 2006) che ha combinato i risultati di 4 studi di confronto tra ossicodone a rilascio controllato verso morfina orale, nel trattamento del dolore cronico oncologico, non ha mostrato differenze in termini di efficacia e tollerabilità fra i farmaci confrontati. È considerato dalle principali linee guida una possibile alternativa alla morfina orale (OMS, SIGN, EAPC, NCCN, ESMO).

Il **metadone** è un oppioide di sintesi, agonista puro. Ha una biodisponibilità orale elevata e una cinetica complessa, l'emivita varia e può essere anche di cinque giorni; dosi ripetute possono determinare accumulo del farmaco e depressione del SNC se somministrate senza uno stretto monitoraggio durante il periodo di titolazione; non ha metaboliti attivi e può essere utile in pazienti con insufficienza renale. Le linee guida ne raccomandano l'uso da parte di medici specialisti/esperti.



INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

L'**idromorfone** è un oppioide semisintetico, agonista puro dei recettori μ , è circa 5 volte più potente della morfina, è commercializzato in Italia esclusivamente in una formulazione a rilascio prolungato che ne consente una monosomministrazione giornaliera.

Indicativamente vengono riportate di seguito le dosi equianalgesciche dei principali farmaci oppioidi:

Principio attivo (via orale)	Inizio di Azione (da scheda tecnica)	Durata di Azione (ore)	10 mg di morfina SC equivalgono a:
Morfina orale IR	40-60 min	2-5	20-30 mg
Morfina orale RC	> 60 min	8-12	20-30 mg
Tramadol° orale	50-60 min	4 - 6	120 -150 mg
Codeina + Paracetamolo orale	30-60 min	2 -5	200-300 mg
Ossicodone orale RC*	45 min	12	15 mg
Idromorfone orale RC	-	24	4-10 mg

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

IDROMORFONE

° 10 mg SC di morfina equivalgono a: 100 mg di tramadolo IM-EV-SC;

* non disponibile il dato per l'associazione ossicodone + paracetamolo

Principio attivo (via transdermica)	Inizio di Azione (da scheda tecnica)	Durata di Azione (ore)	60 mg/die di morfina orale equivalgono a:	Note
Buprenorfina transdermica	12 - 24 ore secondo dose usata	72	35 µg/ora=0,8 mg/die	Poiché l'effetto della 1° somministrazione compare lentamente non è opportuno aumentare la dose prima di 72 ore. La concentrazione plasmatica si riduce del 50% dopo 30 ore dall'asportazione
Fentanil transdermico	12 - 24 ore	fino a 72	25 µg/ora=0,6 mg/die	Poiché l'effetto della 1° somministrazione compare lentamente non è opportuno aumentare la dose prima di 48 ore. La concentrazione plasmatica si riduce del 50% dopo 16 ore dall'asportazione

Un altro metodo per calcolare la dose equianalgescica fra morfina a rilascio prolungato e fentanil TTS è quello proposta da Burza e collaboratori.¹

dose giornaliera di morfina orale a rilascio prolungato	dose giornaliera di morfina ev o sc	Fentanyl TTS*
60 mg	20 mg	25 µg/ora
90 mg	30 mg	50 µg/ora
120 mg	40 mg	75 µg/ora
180 mg	60 mg	100 µg/ora

Le dosi indicate **non** si applicano:

- in adulti con peso inferiore a 50 kg
- in pazienti con insufficienza renale o epatica grave
- in altre condizioni che possono alterare il metabolismo e la cinetica dei farmaci

IDROMORFONE

Inoltre, le dosi equivalenti indicate per il **fentanil** sono in corso di validazione pertanto si suggerisce cautela nel loro utilizzo;² poichè le tabelle di equianalgesia non provengono da “studi ad hoc”, viene raccomandata cautela nel passaggio da un oppioide ad un altro e una rivalutazione almeno giornaliera del paziente.

Indicazioni autorizzate: Trattamento del dolore severo

Dosaggio e modalità di somministrazione:

- Analogamente agli altri analgesici oppiacei, una somministrazione sicura ed efficace di idromorfone ai pazienti che lamentano dolore, dipende dalla valutazione complessiva del paziente. (vedi scheda tecnica). Pazienti non attualmente in terapia con oppiacei: dose iniziale 8 mg ogni 24 ore
- Pazienti attualmente in terapia con oppiacei: la dose iniziale deve basarsi sul precedente dosaggio giornaliero, adottando dosi equianalgesiche standard.³



EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

Studi clinici disponibili :

L'efficacia e la sicurezza dell'idromorfone sono state valutate in diversi studi che sono stati inclusi in un recente aggiornamento (2008) di una revisione sistematica Cochrane (Quigley 2002)⁴; si tratta di 48 studi che hanno coinvolto 3510 pazienti con dolore acuto o cronico, prevalentemente di tipo oncologico, fra questi 12 studi, di piccole dimensioni (da 8 a 217 pazienti), hanno valutato efficacia e sicurezza dell'idromorfone in pazienti con dolore cronico.

Gli studi che hanno confrontato *Idromorfone vs morfina (n. 3), verso ossicodone (n.1) o verso altre formulazioni di idromorfone (n. 3)* non hanno evidenziato differenze significative in termini di efficacia analgesica (dolore misurato tramite scale VAS/VRS). Uno degli studi (Napp 2000) di confronto fra idromorfone a rilascio controllato e morfina orale a rilascio controllato, che ha coinvolto 49 pazienti con dolore oncologico, ha riportato punteggi più alti nella misurazione del dolore nel gruppo di trattamento con idromorfone, inoltre il tasso di abbandono dello studio, sia per inadeguata analgesia che per eventi avversi, si è rivelato più alto nel gruppo con idromorfone.

Studi di piccole dimensioni hanno valutato il **profilo farmacocinetico** della formulazione a rilascio controllato di idromorfone cloridrato^{5,6,7} ed uno in particolare ha dimostrato che l'assunzione di cibo non causa modifiche rilevanti del profilo di rilascio del principio attivo⁸.

Uno studio di non inferiorità, randomizzato, condotto in aperto su 140 pazienti⁹, ha confrontato l'efficacia e la tollerabilità della monosomministrazione giornaliera di idromorfone a rilascio controllato versus la somministrazione due volte al giorno di ossicodone a rilascio prolungato in pazienti con dolore cronico

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

IDROMORFONE

moderato-severo **da osteoartrosi**. L'idromorfone si è dimostrato non inferiore all' ossicodone e parimenti tollerabile.



VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

Le limitate evidenze disponibili (studi di piccole dimensioni e di qualità metodologica non elevata) suggeriscono piccole differenze tra l'idromorfone e la morfina in termini di efficacia analgesica, eventi avversi e profilo di preferenza del paziente. (Quigley 2002).



VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO:

La maggior parte degli oppiacei a formulazione orale approvati per il controllo del dolore cronico richiede somministrazioni giornaliere multiple, Sono commercializzate due formulazioni orali ad azione prolungata : la morfina solfato e l'ossicodone cloridrato che permettono un controllo del dolore non superiore a 12 ore. **L'idromorfone rappresenta una alternativa alla morfina in pazienti che necessitano di alte dosi di morfina o che mostrano una scarsa compliance a somministrazioni ripetute giornaliere.**



VALUTAZIONE DEI COSTI:

PRINCIPIO ATTIVO	COSTO*
Morfina cloridrato fiala da 10mg/ml	€ 0,57 (riferimento equianalgesico)
Morfina IR 30 mg	€ 0,93
Morfina solfato cpr ril. prol. 30 mg	€ 0,58
Tramadol orale 150 mg	€ 0,65
Codeina + paracetamolo 500 mg	€ 0,53
Oxicodone cpr ril prol 20 mg	€ 1,15
Idromorfone cpr ril prol 8 mg	€ 2,23

* Prezzi aggiornati a novembre 2008

Espressione circa l'inserimento in PTR :      

 = proposta di inserimento **accolta**

Per le seguenti motivazioni:

Disponibilità di un farmaco per la terapia del dolore, alternativo alla morfina per quei pazienti che mostrano una scarsa aderenza alla terapia con somministrazioni ripetute.

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

IDROMORFONE

BIBLIOGRAFIA

1. Burza M et al. Clin Ter. 1998;14:277-80.
2. Facts & Comparisons Mar 2000
3. Jurnista riassunto delle caratteristiche del prodotto
4. Quigley C., Hydromorphone for acute and chronic pain. Cochrane Database Syst Rev. 2002;(1): CD003447. Review.
5. Angst MS et al., Pharmacodynamics of orally administered sustained- release hydromorphone in humans. Anesthesiology. 2001 Jan;94(1):63-73.
6. Drover D.R. et al., Input characteristics and bioavailability after administration of immediate and a new extended-release formulation of hydromorphone in healthy volunteers. Anesthesiology. 2002 Oct;97(4):827-36.
7. Sathyan G et al., Pharmacokinetic investigation of dose proportionality with a 24-hour controlled-release formulation of hydromorphone. BMC Clin Pharmacol. 2007 Feb 2;7:3.
8. Sathyan G et al., Wallace M et al., Pharmacokinetic profile of a 24-hour controlled-release OROS formulation of hydromorphone in the presence and absence of food. BMC Clin Pharmacol. 2007 Feb 2;7:2.
9. Hale M et al., Efficacy and tolerability of once-daily OROS hydromorphone and twice-daily extended-release oxycodone in patients with chronic, moderate to severe osteoarthritis pain: results of a 6-week, randomized, open-label, noninferiority analysis. Clin Ther. 2007 May;29(5):874-88