

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

RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI FENTANIL ATC N02AB03 (INSTANYL®)

Presentata da Prof A. Marchi Servizio Anestesia e Rianimazione AOU Cagliari

In data maggio 2011

Per le seguenti motivazioni:

“grazie alla maggiore rapidità d'azione rispetto alle altre forme farmaceutiche disponibili, costituisce una valida opzione terapeutica per il trattamento del dolore episodico intenso (DEI); può essere usato senza particolari accorgimenti da pazienti affetti da xerostomia, nausea e mucositi”.

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

Il dolore episodico intenso (DEI) o breakthrough cancer pain (BTcP) è una temporanea esacerbazione del dolore cronico che è già trattato con una terapia a base di oppioidi somministrata ad orari fissi. E' caratterizzato da rapida insorgenza (picco di intensità viene raggiunto in 1-3 minuti), intensità elevata (grado medio-severo) e una durata media di 30 minuti.

Secondo i dati di letteratura l'incidenza del DEI nei pazienti oncologici va dal 19 al 95%: probabilmente il range ampio dipende dai diversi criteri di inclusione ed esclusione usati nei vari studi clinici. Uno studio internazionale ha rilevato un'incidenza di BTcP del 65% in pazienti oncologici visitati da specialisti algologi. In Italia, in uno studio effettuato su pazienti reclutati in centri di oncologia e centri di terapia del dolore, l'incidenza è risultata del 48%.

Il DEI può essere incidente, ossia scatenato da altri fattori (es. movimento) o spontaneo; mentre il dolore incidente spesso può essere previsto e quindi trattato, il dolore spontaneo è imprevedibile, con conseguenze negative sulla qualità della vita del paziente.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

Il trattamento del DEI consiste innanzitutto nell'adeguato controllo del dolore di base: infatti in caso di un numero di episodi di dolore episodico superiore a 4/die è necessario rivedere la terapia di base.

Alla corretta gestione del dolore cronico, si affianca il trattamento con dosi supplementari (“rescue doses”) di oppioidi a breve durata di azione e insorgenza dell'effetto rapida. L'uso della morfina a pronto rilascio è stato per anni il trattamento standard per il breakthrough pain, ma viste le caratteristiche farmacocinetiche (insorgenza dell'effetto dopo 20-30 minuti, picco dell'effetto tra 40-60 minuti) ci si è orientati verso altri farmaci con una efficacia di azione più rapida come il fentanil transmucosale. Sono disponibili varie formulazioni: fentanil transmucosale orale (OTFC), fentanil transmucosale sublinguale (ODT), fentanil tavolette orali (FBT), fentanil film solubile orale (FBSF).

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

Non esiste una dose standard per queste formulazioni ma si suggerisce di iniziare con la dose più bassa e procedere alla titolazione sino ad ottenere l'effetto antalgico desiderato.

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Indicazioni

è indicato per il trattamento del dolore episodico intenso in adulti che sono già in terapia di mantenimento con un oppioide per il dolore oncologico cronico.

I pazienti in terapia di mantenimento con un oppioide sono quelli che stanno assumendo almeno 60 mg di morfina orale al giorno, almeno 25 microgrammi di fentanil transdermico per ora, almeno 30 mg di ossicodone al giorno, almeno 8 mg di idromorfone orale al giorno o una dose equianalgesica di un altro oppioide per una settimana o più.

Somministrazione

Fentanyl spray è destinato alla somministrazione per via nasale.

Posologia e modo di somministrazione

Nei pazienti deve essere individualmente determinata la dose che permette di ottenere un'adeguata analgesia con reazioni avverse al farmaco tollerabili.

Dose massima giornaliera: Trattamento fino a quattro episodi di dolore episodico intenso, ognuno con non più di due dosi ad almeno 10 minuti di distanza.

I pazienti devono aspettare almeno 4 ore prima di trattare un altro episodio di dolore episodico intenso con Fentanyl spray sia durante la fase di titolazione che durante la terapia di mantenimento.

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

Gli studi presentati per la registrazione sono stati cinque: uno studio pilota di dose finding (FT-001-IN), due studi clinici che avevano lo scopo di verificare l'efficacia e la sicurezza di Instanyl e che sono stati interrotti (FT-003-IN and FT-011-IN) e due studi principali (FT-017-IM e FT-018-IM). A questi è stato poi aggiunto lo studio FT-019-IM condotto vs fentanil trans mucosale orale.

Lo studio di dose finding, condotto su pazienti non oncologici che avevano subito un intervento di chirurgia orale, ha mostrato che il Fentanyl nasale aveva una rapida insorgenza dell'effetto (7 minuti) e una durata media di azione pari a 56 minuti: tali caratteristiche si adattano bene al trattamento del BTPc.

I due studi principali FT-017-IM e FT-018-IM, avevano lo scopo di valutare l'efficacia e la sicurezza del fentanyl nasale. I pazienti dello studio FT-018-IM dovevano aver ricevuto almeno una dose del farmaco nello studio FT-017-IM o nello studio FT-016-IM (studio di farmacocinetica).

Studio FT-017-IM

Studio randomizzato, in doppio cieco, vs placebo, in cross-over, ha arruolato 184 pazienti che hanno ricevuto una dose test di 200 mcg di fentanyl nasale: sono stati randomizzati solo i pazienti

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

che non hanno avuto reazioni avverse gravi. A causa di violazioni di protocollo, sono stati esclusi 19 pazienti arruolati in un centro, pertanto la randomizzazione ha coinvolto 152 pazienti.

Ai pazienti, che dovevano aver avuto almeno 3 episodi di DEI alla settimana ma non più di 4 al giorno, sono stati consegnati 2 fl di placebo e 6 di farmaco sperimentale (2 per ciascuna concentrazione) per il trattamento di 8 episodi di BTcP nell'arco di tre settimane. Il farmaco veniva somministrato con una singola dose in una narice, e in caso di mancato sollievo si poteva somministrare un'ulteriore dose. I pazienti dovevano trattare un solo episodio di BTcP al giorno con il farmaco sperimentale.

Gli obiettivi primari erano la differenza dell'intensità del dolore (PID) a 10 minuti e la percentuale di risposta media: la risposta positiva al trattamento per ciascun paziente per ciascuna dose è stata definita quella con $PID_{10} > 2$, dove il PID veniva calcolato come media di due episodi per paziente.

Il PID_{10} medio è stato di 1,41, 1,82, 2,23 e 2,65 per il placebo e fentanil nasale 50, 100 e 200 mcg, rispettivamente.

La percentuale di risposta variava dal 31% al 49% nel gruppo di trattamento attivo a seconda della dose somministrata, mentre era del 20-22% nel gruppo placebo.

L'analisi in termini di numero di dosi di fentanil nasale, ha mostrato che il 78.1%, 75.7%, 68.8% e 61.5% dei pazienti hanno avuto bisogno di due dosi per il primo episodio di BTcP e

79.0%, 75.0%, 71.9% e 54.7% hanno avuto bisogno di due dosi per il secondo episodio di BTcP, nel gruppo placebo e nel gruppo Instanyl 50, 100, 200 µg rispettivamente.

Studio FT-018 IM

Studio randomizzato, in doppio cieco, vs placebo, ha arruolato pazienti che provenivano dallo studio FT-017-IM o dallo studio FT-016-IM, ed è stato seguito da un periodo di follow-up in aperto per la valutazione della sicurezza.

Sono stati arruolati 135 pazienti, e nella prima fase si è provveduto a titolare la dose efficace per ciascun paziente; dopo la titolazione si è proceduto al trattamento di 6 episodi di BTcP con il farmaco attivo e di due episodi con il placebo, in sequenza randomizzata in doppio cieco.

L'obiettivo primario era valutare il PID_{10} e valutare la percentuale di risposta; obiettivo secondario era la valutazione del PID nell'intervallo da 0 a 60 minuti (PID_{0-60}) e il punteggio sull'impressione generale sul trattamento (GI).

In questo studio sono stati arruolati 135 pazienti; sono però stati esclusi i 15 pazienti arruolati in un centro a causa di violazioni del protocollo, pertanto 112 pazienti hanno completato la fase di titolazione.

Di questi, 95 pazienti sono stati trattati con fentanil 100 o 200 mcg (51 e 44 pazienti rispettivamente), e i restanti 17 con la dose di 50 mcg.

La risposta al trattamento veniva definita come quella con un $PID_{10} > 2$ per ciascun episodio.

Il PID_{10} è stato di 1,28, 2, 2,74 e 2,6 per il placebo, fentanil nasale 50 mcg, 100 mcg e 200 mcg rispettivamente.

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

Il tasso di risposta varia dal 31% al 49% nel gruppo trattato a seconda della dose, mentre nel placebo varia dal 20% al 22%.

La percentuale di episodi che hanno richiesto una seconda dose è stata del 84%, 68,5%, 61,5% e 76,4% nel gruppo placebo, fentanil 50, 100 e 200 mcg, rispettivamente.

Studio FT-019-IM

Questo studio è stato condotto in aperto, randomizzato, in cross over, vs il fentanil transmucosale (OFTC). Durante la fase di titolazione era concesso trattare sino a 4 episodi di BTcP al giorno o con fentanil nasale (INFS) o con fentanil transmucosale. Il fentanil nasale doveva essere somministrato una dose per narice, seguita dopo dieci minuti da un'altra dose in caso di mancato sollievo, sino a un massimo di 2 dosi da 200 mcg.

Il fentanil transmucosale veniva somministrato in singola dose (da 200 a 1600 mcg); una seconda dose poteva essere somministrata in caso di mancato sollievo dopo 30 minuti.

Dopo la fase di titolazione si proseguiva con la fase di valutazione dell'efficacia, con il trattamento di 6 episodi di BTcP nell'arco di massimo due settimane.

Terminata la fase di valutazione dell'efficacia, ogni paziente riprendeva con la fase di titolazione e valutazione dell'efficacia dell'altro farmaco in studio.

L'obiettivo primario era stabilire il tempo di insorgenza del sollievo dal dolore, misurato dal paziente con un cronometro.

Obiettivi secondari erano il PID a 10 e a 30 minuti, la facilità di somministrazione, la preferenza per il trattamento e la correlazione tra dose del trattamento di base e dose richiesta per il BTcP.

Sono stati arruolati 196 pazienti e di questi 139 sono stati randomizzati a ricevere fentanil nasale (71 pazienti) o fentanil transmucosale (68 pazienti), hanno completato lo studio 86 pazienti.

Il tempo necessario a raggiungere un significativo sollievo dal dolore è stato di 11 minuti per l'instanil nasale versus 16 minuti con il fentanil transmucosale; e il 65,7% dei pazienti ha ottenuto un sollievo più rapido dal dolore con fentanil nasale rispetto a quello transmucosale. Inoltre a 5 minuti dalla somministrazione il 25,3% dei pazienti trattati con instanil aveva una riduzione del 25% del PI versus il 6,8% dei pazienti trattati con fentanil transmucosale; a 10 minuti la riduzione del PI era del 51% vs 23,6%.

La riduzione del PI del 50% è stata raggiunta a 5 minuti dal 12,8% e dal 2,1%, con fentanil nasale e transmucosale, rispettivamente; mentre a 10 minuti era del 36,9% vs il 9,7%.

Una percentuale maggiore di pazienti durante il trattamento con fentanil nasale ha richiesto la somministrazione di "farmaci rescue" (7,8% vs 4,9%): l'autore dello studio precisa che i farmaci rescue potevano essere presi dopo 20 minuti dalla prima dose di INFS e 10 minuti dopo la seconda, mentre per l'OFTC potevano essere presi dopo 45 o 60 minuti (a seconda che fossero state prese una o due pastiglie), pertanto la differenza non è stata inaspettata.

In relazione alla preferenza, il 77,4% preferiva il fentanil nasale, mentre il 22,6% la formulazione transmucosale.

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

Per quanto riguarda la sicurezza, solo il 23,7% delle AE sono state attribuite al trattamento (12,3% con INFS e 22% con OFTC). Le reazioni avverse più comuni correlate al trattamento sono state nausea e vomito, e hanno portato all'abbandono dello studio da parte di 3 pazienti (2 dopo il trattamento con OFTC e 1 dopo il trattamento con INFS).

Non è stata evidenziata alcuna correlazione tra dose di oppioide usata per il trattamento di base e dose di oppioide usato per il trattamento del BtcP.

Sono state riportate sonnolenza, disgeusia e costipazione gravi in un paziente durante il trattamento con OFTC, e un caso di ulcere della mucosa nasale (una per narice) in un paziente durante il trattamento con INFS.

Le AE gravi si sono presentate maggiormente nel gruppo fentanyl nasale, ma in nessun caso sono state attribuite al trattamento sperimentale.

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

Instanyl spray nasale è stato confrontato solo vs il fentanyl trans mucosale, dimostrando una superiorità nella rapidità nel controllo del dolore.

Non sono stati effettuati altri studi vs farmaco attivo, ma dall'esame dei diversi studi condotti sulle altre formulazioni, sembrerebbe avere una maggiore velocità nell'azione analgesica.

Una review condotta prendendo in esame i vari trials effettuati su morfina orale (OM), fentanil trans mucosale (OFTC), fentanil tavolette buccali (FBT) e fentanil spray intranasale (INFS), ha evidenziato come il fentanyl intranasale sia al momento la formulazione con una maggior rapidità di azione nel controllo del dolore nel BTcP.

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO:

Fentanyl spray nasale presenta caratteristiche farmacocinetiche che ben si adattano al trattamento del BTcP, con un costo sovrapponibile a quello delle altre formulazioni al momento disponibili.

Costituisce una valida alternativa terapeutica per i pazienti affetti da mucosite, xerostomia, nausea, per i quali il trattamento con il fentanyl orale non è indicato.

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

FORMULAZIONE	NOME COMMERCIALE	DOSAGGIO	COSTO/UT*	NOTE
Fentanil citrato trans mucosale (OTFC)	Actiq	200 mcg	€ 4,29	Il costo/UT è identico per tutti i dosaggi
Fentanil tavolette buccali (FBT)	Effentora	100 mcg	€ 4,89	Il costo/UT è identico per tutti i dosaggi
Fentanil compresse sublinguali (ODT)	Abstral	100 mcg	€ 4,06	Il costo/UT è identico per tutti i dosaggi
Fentanil pectina spray nasale (FPNS)	Pecfent	100 mcg	€ 4,4	Il costo/UT è identico per tutti i dosaggi
Fentanil spray intranasale (IFNS)	Instanyl	50 mg	€ 4,41	Il costo/UT è identico per tutti i dosaggi

* Prezzi al pubblico scontati del 50% (Farmadati agosto 2011)

Assessorato alla Sanità e dell'Assistenza Sociale della Regione Autonoma Sardegna
Commissione PTR c/o Via Roma 223 09123 – Cagliari -
Tel. 070-6065336 Fax: 070-6065459
Email: san.segreteriaptr@regione.sardegna.it

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

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

- ☒ proposta di inserimento **accolta**
☐ proposta di inserimento **non accolta**
☐ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

MOTIVAZIONI

Fentanyl spray nasale è stato confrontato vs il fentanyl transmucosale e ha dimostrato una superiorità nella rapidità di insorgenza del sollievo, al momento non stati effettuati altri studi di confronto con farmaco attivo. Il costo di Fentanyl spray nasale è sovrapponibile a quello delle altre formulazioni al momento disponibili, inoltre è importante sottolineare che il farmaco in esame costituisce una valida alternativa terapeutica per i pazienti affetti da mucosite, xerostomia, nausea, per i quali il trattamento con il fentanyl oromucosale non è indicato.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Instanyl® EPAR;
2. EMA Assessment Report for Instanyl® - Luglio 2009;
3. Linee Guida AIOM 2010 Terapia del dolore (dicembre 2010);
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Adult Cancer Pain – version 1.2011;
5. L. Jost & F. Roila On behalf of the ESMO Guidelines Working Group - Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines - Annals of Oncology 21 (Supplement 5): v257–v260, 2010;
6. Zeppetella G, Ribeiro MD. Pharmacotherapy of cancer-related episodic pain. Expert Opin Pharmacother. 2003 Apr;4(4):493-502;
7. Caraceni A, Martini C, Zecca E et al. Working Group of an IASP Task Force on Cancer Pain. Breakthrough pain characteristics and syndromes in patients with cancer pain. An international survey. Palliat Med 2004; 18: 177-183;
8. Mercadante S, Amadori D, Apolone G et al. Raccomandazioni per la gestione del Breakthrough cancer pain (BTcP) RICP 2010; 1 , 17-23;
9. Christrup LL, Foster D, Popper LD, et al. Pharmacokinetics, efficacy, and tolerability of fentanyl following intranasal versus intravenous administration in adults undergoing third-molar extraction: a randomized, double-blind, double-dummy, two-way, crossover study. Clin Ther 2008; 30:469-81;
10. Kress HG, Oron´ska A, Kaczmarek Z, et al. Efficacy and tolerability of intranasal fentanyl spray 50 to 200 mg for breakthrough pain in patients with cancer: a Phase III, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial with a 10-month, open-label extension treatment period. Clin Ther 2009;31:1177-91;

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

11. S. Mercadante et al. A comparison of intranasal fentanyl spray with oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough cancer pain: an open-label, randomised, crossover trial *Current Medical Research & Opinion* Vol. 25, No. 11, 2009, 2805–2815;
12. D. Vissers et al. Efficacy of intranasal fentanyl spray versus other opioids for breakthrough pain in cancer *Current Medical Research & Opinion* Vol. 26, No. 5, 2010, 1037-1045;
13. Dialogo sui farmaci – n. 3/2011.