

Documento PTR n. 173 relativo a:

**FENTANIL
TRANSMUCOSALE ORALE
E NASALE**

Marzo 2013

FENTANIL**Indicazioni registrate****Indicazioni registrate** (riportate in modo non letterale)

Trattamento delle esacerbazioni transitorie di dolore negli adulti oncologici, già in terapia di mantenimento con oppioidi per il dolore cronico (almeno 60 mg di morfina, almeno 25 mcg di fentanil TTS, almeno 30 mg di ossicodone, almeno 8 mg di idromorfone da almeno una settimana).

ATC: N02AB03

Regime di fornitura: ricetta limitativa non ripetibile (RNR), tabella II D

Classe di rimborsabilità: A

Prezzo (fonte FARMADATI, aggiornamento n. 85 del 26 marzo 2013)

Fentanil transmucosale orale con applicatore: 29,04 (confezioni da 3 pastiglie) – 141,43 euro (confezioni da 15 pastiglie). I dosaggi disponibili sono 200–400–600–800–1200–1600 mcg di fentanil (come citrato).

Fentanil sublinguale: 85,05 euro (10 cpr da 100, 200, 300, 400, 600 e 800 mcg)

Fentanil compressa buccale: 38,72 euro (4 cpr da 100, 200, 400, 600, 800 mcg)

Fentanil spray nasale: 101,92 (10 dosi da 50, 100 o 200 mcg) - 203,82 (20 dosi da 50, 100 o 200 mcg)

Fentanil pectina spray nasale: 81,52 euro (1 fiala da 100 mcg o 400 mcg;).

Procedura registrazione: centralizzata europea (formulazione nasale, fentanil pectina nasale), mutuo riconoscimento (fentanil transmucosale con applicatore, fentanil compressa buccale), decentrata (fentanil sublinguale).

Inquadramento generale della “Esacerbazione transitoria di dolore” o “Dolore episodico Intenso” e trattamenti di riferimento

Il dolore episodico intenso (DEI), definito anche come *breacktrough cancer pain*, è una esacerbazione transitoria del dolore da cancro di intensità moderato-severa che insorge sia spontaneamente sia in seguito a un fattore scatenante in pazienti con dolore di base mantenuto per la maggior parte della giornata sotto controllo o di lieve intensità.

La prevalenza del DEI varia dal 30 al 90% dei pazienti con cancro, il numero degli episodi può variare da 3 a 4/die (un numero superiore di riesacerbazioni indica una inadeguata terapia di base), ha insorgenza rapida con durata media di circa 30-60 minuti. Può essere correlato con localizzazioni ossee e viscerali del tumore, con i trattamenti antineoplastici (neuropatie) e con quadri concomitanti (ulcere cutanee).

La presenza di questo tipo di dolore è associata ad un peggioramento degli outcome psicologici e funzionali. Il trattamento del DEI è fortemente raccomandato, deve essere personalizzato, tenere conto della tipologia (spontaneo o provocato) e associarsi ad una corretta terapia di base.

Il farmaco di riferimento è la morfina orale a pronto rilascio il cui effetto analgesico inizia dopo 20-30 minuti dall'assunzione con picco di effetto dopo 40-60 minuti.

Il fentanil citrato è un oppioide sintetico correlato alle fenilpiperidine. E' un agonista dei recettori μ , con effetti simili a quelli della morfina e circa 100 volte più potente. Il tempo per il raggiungimento del picco di effetto analgesico dopo somministrazione endovenosa di fentanil è inferiore a quello della morfina, rispettivamente 5 e 15 minuti. Il fentanil ev è utilizzato principalmente come analgesico in corso di anestesia generale e per l'analgosedazione in terapia Intensiva. La formulazione transdermica a rilascio prolungato è indicata nel dolore cronico stabilizzato.

Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

Si riportano di seguito le principali evidenze a supporto delle diverse preparazioni transmucosali orali e nasali disponibili in commercio.

Fentanil transmucosale orale con applicatore (OTFC)

Gli studi disponibili per il fentanil transmucosale (OTFC) sono riportati di seguito.

- Uno studio randomizzato e controllato (RCT) di confronto tra OTFC e placebo: sono stati arruolati 130 pazienti durante la fase di titolazione e 92 nella seconda fase di valutazione dell'efficacia verso placebo. La preparazione di OTFC è risultata più efficace ($p < 0,0001$) del placebo in termini di differenza nell'intensità del dolore (PID) in combinazione con il sollievo dal dolore (endpoint primario) in tutti periodi di valutazione (da 0 a 60

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

minuti, con intervalli di 15 minuti). La necessità di ricorrere a una ulteriore terapia di salvataggio con un altro analgesico è stata maggiore con placebo rispetto a OTFC (34% vs 15%; RR= 2,27; CI 95% = 1,51–3,26; p<0,0001).

- Un RCT di confronto tra OTFC e morfina orale: nella fase di titolazione della dose sono stati arruolati 134 pazienti che, nonostante un trattamento stabile con oppiacei a dose fissa (60-100 mg di morfina o 50-300 mcg/ora di fentanil transdermico), manifestavano da 1 a 4 picchi di dolore acuto al giorno, ben controllati con somministrazioni aggiuntive (15-60 mg) di morfina orale a pronto rilascio. Una volta definita la dose ottimale di OTFC, 93 pazienti sono stati randomizzati a ricevere OTFC o morfina per un massimo di 14 giorni. In ogni paziente sono stati trattati 10 episodi dolorosi, con misurazione del dolore ogni 15 minuti per un'ora, utilizzando una scala numerica da 0 a 10.

Il fentanil (dose media 811 mcg) ha determinato una riduzione della PID misurata a 15 minuti (p<0,008; valori assoluti non riportati nello studio pubblicato) rispetto alla morfina (somministrata alla dose media di 31 mg per episodio), con il 42,3% dei pazienti che ha ridotto di almeno un terzo la PID a 15 minuti (rispetto al 31,8% con la morfina; p<0,001).

La tollerabilità è risultata paragonabile a quella degli altri oppiacei e dagli studi non è stato possibile riconoscere gli effetti indesiderati dovuti al farmaco oggetto di studio o alla terapia oppiacea di mantenimento.

Fentanil sublinguale

Alla richiesta di registrazione del fentanil sublinguale è stato inizialmente espresso parere negativo da parte dell'EMA, che ha ritenuto insufficienti i dati di efficacia e sicurezza presentati in quanto basati su quelli già disponibili per il fentanil sublinguale con applicatore e su un solo studio per dimostrare l'equivalenza farmacocinetica e farmacodinamica tra i due prodotti. Il farmaco è stato quindi registrato in Europa tramite procedura decentrata nel 2009 dopo la presentazione di due studi di fase III, verso placebo: EN3267-005 e EN3267-007.

Gli studi hanno valutato complessivamente 157 soggetti (pazienti che hanno superato la fase di titolazione). Dall'analisi dell'endpoint primario di efficacia dello studio EN3267-005 è emerso che il fentanil sublinguale determina un miglioramento nella somma della PID dal basale a 30 (49,5 vs 36,6, p=0,0004) e 60 minuti (143,0 vs 104,5, p=0,0002). Terminata la fase di valutazione dell'efficacia, i pazienti proseguivano in una fase a lungo termine (≥12 mesi) durante la quale sono stati registrati eventi avversi tra cui nausea, vomito e sonnolenza. Lo studio EN3267-007, non randomizzato, ha invece dimostrato un vantaggio (p<0,001) del fentanil sublinguale in termini di miglioramento della qualità della vita a 6 e a

12 mesi attraverso la somministrazione ai pazienti di un questionario (*brief pain inventory*) oltre ad alcune scale di valutazione del dolore (*patients'global evaluation of medication*) e di sintomi quali depressione e ansia (*depression, anxiety and positive outlook scale*). Non viene indicato il dropout di pazienti.

Uno studio randomizzato di fase II in doppio cieco verso placebo condotto tra il 2002 e il 2004 e pubblicato nel 2010 ha valutato efficacia e sicurezza del fentanil sublinguale su 27 pazienti che hanno ricevuto almeno una dose del farmaco in studio (popolazione ITT) in un periodo di 14 giorni con 4 somministrazioni di farmaco o di placebo in sequenza *random*. Il farmaco si è dimostrato più efficace del placebo, con PID significativamente più bassa a 15 minuti dall'assunzione ma solo per il dosaggio da 400 mcg (8,57 mm su 100 mm della scala visiva analogica, p<0,0001).

Fentanil compressa buccale (FBT)

L'autorizzazione per il fentanil buccale è stata concessa dall'EMA sulla base di due studi clinici di confronto verso placebo.

Il primo ha coinvolto 123 pazienti per la fase di titolazione, di cui 77 sono stati randomizzati e 68 hanno completato lo studio.

Il secondo ha coinvolto 129 pazienti per la fase di titolazione, di cui 87 sono stati randomizzati e 75 hanno completato lo studio.

Il disegno dei due studi era molto simile, suddiviso in due fasi: la fase di titolazione in aperto di 7 giorni, nella quale venivano esclusi i pazienti che non rispondevano o erano intolleranti al trattamento, e la fase di studio in cui veniva assegnata a ciascun paziente una sequenza casuale di 10 compresse (7 FBT e 3 placebo) per 21 giorni.

La dose efficace è stata 100, 200 o 400 mcg per il 31% dei pazienti (78/248 pz) e 600 o 800 mcg per il 36% dei pazienti (89/248 pz). In entrambi gli studi, il fentanil compresso buccale ha dimostrato una maggiore efficacia analgesica rispetto al placebo. Ulteriori terapie di salvataggio con altri analgesici per il controllo del DEI sono state utilizzate con minore frequenza nei pazienti trattati con FBT (11%-23% degli episodi) rispetto al placebo (30%-50%).

Uno studio *cross over* di confronto tra fentanil compresso e oxycodone a pronto rilascio (non in commercio in Italia) ha arruolato 323 pazienti oncologici, di cui 191 hanno completato la fase di titolazione in aperto e sono stati randomizzati a FBT 200, 400, 600 e 800 µg seguito da oxycodone 15, 30, 45, 60 mg o viceversa. Successivamente, negli stessi pazienti sono stati randomizzati 10 DEI ai due trattamenti in studio. La PID è stata maggiore con FBT rispetto a quella ottenuta con oxycodone sia a 15

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

minuti (0,82 vs 0,60, $p < 0,0001$; endpoint primario), sia a tutti i tempi di rilevazione (10, 30 e 60 minuti).

Uno studio di sicurezza in aperto a lungo a termine (≥ 12 mesi) ha coinvolto, oltre ai pazienti dello studio precedente, pazienti naïve al trattamento con FBT ($n=112$) per un totale di 232 pazienti. Dei pazienti naïve inclusi nella fase di titolazione, 77 sono entrati nella fase di mantenimento insieme ai 120 provenienti dagli studi a breve termine, per un totale di 197 pazienti. Il 33% dei soggetti ha interrotto il trattamento: sei pazienti durante la fase di titolazione (2 pz per nausea) e 71 nella fase di mantenimento, la maggior parte dei quali (53 pz) principalmente per gli effetti indesiderati causati dalla malattia di base (neoplasia benigna, maligna, non specificata). Il 30% dei pazienti ($n=60$) è deceduto per progressione di malattia. Circa 1/3 dei pazienti ha proseguito il trattamento per almeno 12 mesi. Gli effetti indesiderati più comuni ($\geq 15\%$) sono stati nausea (32%), vomito (24%), affaticamento (18%), costipazione (15%), edema periferico (15%) e anemia (15%). Il profilo di sicurezza e tollerabilità è apparso simile a quello emerso dagli studi a breve termine, e la più alta incidenza di eventi avversi che si è verificata è stata attribuita alla maggiore durata dello studio.

L'analisi del profilo di sicurezza riportata nell'EPAR si riferisce ad un totale di 358 pazienti affetti da cancro e 740 pazienti non affetti da patologia tumorale. In base ai risultati di questa analisi, gli effetti indesiderati rilevati e imputabili al farmaco (sedazione, nausea, costipazione e vertigini) erano presenti nel 10% dei pazienti ed erano quelli tipici degli oppiacei.

Nel Novembre 2007, l'FDA ha pubblicato un avviso di sicurezza con il quale rendeva noti alcuni casi di decessi e altre reazioni avverse gravi (tra cui depressione respiratoria) che si erano verificati in pazienti trattati con FBT. In base a quanto riportato nel comunicato, "gli eventi avversi gravi si sono verificati in pazienti non tolleranti agli oppiacei, per errore di dosaggio e per sostituzione inappropriata di altra formulazione di fentanil transmucosale". L'FDA raccomandava quindi particolare attenzione al dosaggio iniziale di fentanil, all'uso esclusivo nel paziente oncologico e già in trattamento con oppiacei e alla non sostituzione in pazienti trattati con altri prodotti a base di fentanil.

Fentanil spray nasale (INFS)

Gli studi registrativi disponibili per la preparazione intranasale di fentanil sono 3, di cui due di confronto verso placebo e uno verso fentanil transmucosale con applicatore (OFTC).

Il primo studio, in aperto e *cross over*, ha coinvolto 139 pazienti adulti con cancro, stabilizzati con oppioidi e con non più di 4 episodi di dolore intenso al giorno e non meno di 3 a settimana. Lo studio era suddiviso in

3 fasi: screening, titolazione ed efficacia. Terminate le fasi di screening (per individuare i pazienti tolleranti) e di titolazione (con 50- 200 mcg di INFS oppure 200-1600 mcg di OFTC), i pazienti entravano nella fase di efficacia, della durata di 4 settimane (2 settimane per farmaco), con lo stesso farmaco utilizzato nella fase di titolazione. Terminate le fasi di titolazione ed efficacia con INFS o OFTC, il paziente ripeteva entrambe le fasi con l'altro farmaco. L'assunzione di una seconda dose di farmaco, consentita in caso di insufficiente sollievo dal dolore dopo 10 minuti per INFS e 30 minuti per OFTC, si è verificata rispettivamente nel 58 e 30% dei pazienti. Il ricorso a una terapia di salvataggio con un altro prodotto analgesico, concessa dopo che anche la seconda somministrazione di fentanil non si dimostrava efficace, è stato maggiore nel braccio di trattamento con INFS rispetto a OFTC (7,8% vs 4,9%). Il tempo mediano all'insorgenza di un significativo sollievo dal dolore (endpoint primario), registrato dai pazienti con un cronometro, è stato di 10,6 minuti con INFS e di 15,6 minuti con OFTC.

Gli endpoint secondari includevano la misurazione del PID a 10 e 30 minuti e della somma del PID da 0 a 15 minuti e da 0 a 60 minuti.

Tutte le dosi di INFS hanno determinato valori di PID e di SPID inferiori a quelli dell'OFTC.

Il secondo studio, in doppio cieco, controllato verso placebo e *cross over*, ha arruolato 113 pazienti oncologici in trattamento stabile con oppiacei. Dopo una iniziale fase di titolazione della dose di fentanil (da 50 a 200 mcg), i pazienti sono stati trattati a domicilio con la dose efficace di INFS (50, 100, 200 mcg) o spray inattivo (placebo) in sequenza random per 3 settimane, per un totale di 8 DEI (6 con fentanil e 2 con placebo). Il fentanil intranasale si è dimostrato più efficace nel raggiungimento dell'endpoint primario: la PID a 10 minuti è stata significativamente maggiore per INFS (2,6) rispetto a placebo (1,1) e la % di risposta a tre dosi ($PID > 0,5$) è stata del 51,1% per INFS e del 20,9% per il placebo. Come nello studio precedente, i pazienti trattati con INFS sono ricorsi più frequentemente a una seconda dose di farmaco e a una terapia di salvataggio. Nei 10 mesi di estensione in aperto dello studio è stata valutata la sicurezza del farmaco. Come studio a lungo termine non è stato però considerato attendibile dal CHMP in quanto caratterizzato da importanti limiti (condotto in pazienti tolleranti e rispondenti a INFS, impiego di dose fissa di farmaco e assenza di cecità). Nella fase in aperto, la progressione di malattia è stata la causa più frequente ($>50\%$) di drop out.

Il terzo studio ha coinvolto 184 pazienti per valutare l'efficacia del fentanil (50, 100 e 200 mcg) rispetto al placebo in termini di PID a 10 minuti in 8 episodi di DEI. Solo i pazienti che non sviluppavano depressione respiratoria alla prima dose di 200 mcg di INFS

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

potevano entrare nello studio. La scelta di impiegare una dose fissa di farmaco è stata molto criticata dal CHMP in fase di registrazione del farmaco in quanto ritenuto render debole dal punto di vista metodologico il disegno dello studio. È interessante notare come la percentuale di soggetti che sono ricorsi a una seconda dose di farmaco sia stata maggiore con INFS (31-49%) rispetto al placebo (20-22%).

Fentanil pectina spray nasale (FPNS)

Si tratta di una preparazione di fentanil, anch'essa destinata alla somministrazione intranasale, che utilizza la pectina come veicolo di trasporto per modulare l'assorbimento del farmaco. A supporto di questa formulazione sono disponibili due studi, di disegno simile, *cross over* e in doppio cieco. Il primo ha valutato l'efficacia e la tollerabilità del farmaco in 114 pazienti con DEI (fase di titolazione), di cui 83 sono entrati nella fase di studio che prevedeva il trattamento di 10 episodi vengono trattati con FPNS (7) o placebo (3) in successione random. La PID e il sollievo dal dolore sono risultate significativamente migliori con il farmaco rispetto al placebo. Solo il 5,3% dei pazienti ha abbandonato lo studio. Oltre l'80% dei pazienti ha continuato il trattamento in aperto.

Nel secondo studio, la formulazione di FPNS è stata confrontata verso morfina orale a rilascio immediato per il trattamento di 5 episodi di dolore intenso; la PID a 15 minuti (endpoint primario) dalla è stata di 3,02 col farmaco in studio vs 2,69 con la morfina.

Una revisione sistematica del 2010 che ha considerato 6 RCT, ha messo a confronto l'efficacia in termini di PID della morfina orale e delle diverse formulazioni di fentanil transmucosali concludendo che l'INFS a 15, 60 45 e 60 minuti è quello che mostra la maggiore riduzione del dolore.

Linee guida

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

Sia le preparazioni di morfina a rilascio immediato sia quelle di fentanil possono essere efficaci nel trattamento del DEI, senza che vi siano evidenze tali da raccomandare l'impiego dell'una rispetto all'altra.

National Health Service (NHS)

Le preparazioni transmucosali di fentanil sembrano produrre una significativa e relativamente rapida analgesia, ma i dati di efficacia a supporto sono carenti (pochi studi pubblicati, la maggior parte dei quali verso placebo, caratterizzati da importanti limiti metodologici).

Anche per quanto riguarda la sicurezza, i dati disponibili sono scarsi. Dagli studi non sono emersi aspetti di particolare rilevanza, ad eccezione dell'ulcerazione della bocca provocata dalle compresse buccali.

Ciascuna preparazione di fentanil transmucosale può causare complicanze nelle fasi di titolazione e di mantenimento, inoltre non è possibile effettuare il passaggio di un paziente da un trattamento a un altro senza effettuare una nuova titolazione della dose. La relativamente alta incidenza di effetti indesiderati e di complicanze in corso di trattamento con fentanil transmucosale rende critico il trattamento a domicilio. Nonostante in alcuni pazienti possa verificarsi un ritardo nell'insorgenza dell'analgesia, la morfina soluzione orale è un prodotto efficace per la maggior parte dei pazienti, oltre ad avere caratteristiche di economicità non trascurabili.

Associazione italiana di oncologia medica (AIOM)

Il farmaco di riferimento per il quale sono disponibili le maggiori evidenze è la morfina a rilascio immediato. In questo ambito clinico, gli studi mettono in evidenza anche il ruolo del fentanil nelle formulazioni a rilascio immediato transmucosale orale, spray nasale e il polimero bioerodibile.

Titolazione delle varie specialità transmucosali

La titolazione prevede l'individuazione della dose efficace partendo dal dosaggio più basso. Il tempo considerato sicuro per la ripetizione della somministrazione varia a seconda delle caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche.

Per tutti i prodotti di seguito riportati, la dose massima giornaliera prevede il trattamento di quattro episodi di DEI, superati i quali le schede tecniche raccomandano di rivedere la dose giornaliera di mantenimento dell'oppioide.

Fentanil transmucosale orale con applicatore: la dose iniziale è pari a 200 mcg, se non risulta efficace dopo 30 minuti si può ripetere la dose e aumentare il dosaggio alla somministrazione successiva.

Fentanil compressa sublinguale: la dose iniziale è pari a 100 mcg, se non risulta efficace dopo 15-30 minuti si può ripetere la dose. Se la prima assunzione di 100-200-300 mcg non è efficace dopo 15-30 minuti si può aggiungere una compressa da 100 mcg, Se la prima assunzione di 400-600 mcg non è efficace dopo 15-30 minuti si può aggiungere una compressa da 200 mcg e aumentare il dosaggio all'episodio successivo.

Fentanil compressa orosolubile: la dose iniziale è pari a 100 mcg, se non risulta efficace dopo 30 minuti si può ripetere la dose e aumentare il dosaggio all'episodio successivo.

Fentanil intranasale: la dose iniziale è pari a 50 mcg, se non risulta efficace dopo 10 minuti si può ripetere la dose e raddoppiarla all'episodio successivo.

Fentanil pectina nasale: si inizia con il dosaggio più basso (100 mcg). Se l'episodio di dolore non è

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

controllato, all'episodio successivo si utilizzano due erogazioni da 100 mcg (una in ciascuna narice) nelle due narici. Si passa poi al dosaggio superiore.

Considerazioni sulla qualità metodologica degli studi e sulla loro trasferibilità alla pratica clinica

A supporto delle preparazioni transmucosali di fentanil sono disponibili studi di piccole dimensioni e breve durata, caratterizzati da limiti metodologici e condotti verso placebo (ad eccezione dello studio di confronto tra fentanil transmucosale e morfina orale). Non è pertanto possibile trarre conclusioni che consentano di definire i vantaggi delle varie preparazioni tra di loro e verso la morfina orale, farmaco di riferimento per il trattamento del dolore episodico intenso (DEI). Tra i limiti metodologici, sono individuabili i seguenti:

- esecuzione di una fase iniziale in aperto di *run in* durante la quale vengono esclusi i pazienti che non rispondono al trattamento e quelli che hanno manifestato eventi avversi. Ciò può aver creato un bias di selezione della casistica, favorendo un risultato positivo per il farmaco in studio rispetto al placebo.
- assenza di studi per determinare la correlazione dose-efficacia: per questo motivo molti pazienti, ad esempio negli studi condotti con la preparazione di fentanil nasale, sono ricorsi a una seconda somministrazione di farmaco. Inoltre, il disegno a dose fissa anziché titolata espone al rischio di sovra e sottodosaggio che rende difficile sia l'interpretazione dell'efficacia in termini di riduzione della PID sia la valutazione delle reazioni avverse;
- i pazienti randomizzati nei vari studi spesso presentavano un dolore già stabilizzato con dosi di morfina orale; la loro partecipazione ai trial potrebbe essere stata influenzata dalla mancata soddisfazione verso quel tipo di trattamento, e quindi aver creato nei pazienti stessi un bias di valutazione. La cecità dovrebbe aver minimizzato questo tipo di distorsione.

Gli studi valutati, inoltre, inducono alle seguenti considerazioni cliniche:

- per il fentanil, a differenza della morfina, non è possibile prevedere la dose ottimale sulla base della dose di oppioide utilizzata come terapia di base, rendendo indispensabile il ricorso alla titolazione;
- il profilo di sicurezza emerso dai vari studi non sembra preoccupante, ma il dosaggio di farmaco contenuto nei vari prodotti impone di non sottovalutare i potenziali effetti indesiderati

derivanti da un uso improprio, dalla loro somministrazione a pazienti naïve e dall'assunzione di dosi ripetute, soprattutto con preparazioni caratterizzate da una lunga emivita (ad es. 22 ore con le compresse orosolubili). La biodisponibilità del farmaco e il conseguente rischio di sovradosaggio può infatti aumentare come conseguenza della somministrazione di dosi ripetute o in caso di pazienti con mucosite o xerostomia, situazioni frequenti nei pazienti oncologici. In queste ultime condizioni, l'impiego della preparazione nasale può teoricamente rappresentare un vantaggio, ma si tratta di un'ipotesi non testata negli studi clinici disponibili.

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Costo della terapia

Farmaco	Confezione	Prezzo confezione (€)	DDD Costo DDD (€)	Costo singolo episodio (€)
Morfina IR 10-30 mg	20 fl.Monod.	17,77	0,1 g 8,885	0,88
Fentanil transmucosale orale con applicatore 200-1600 mcg	3 pastiglie 15 pastiglie	29 141	0,600 mg 3,6-28,9	9,6
Fentanil compressa buccale 100-800 mcg	4 cpr	38,72	0,600 mg 7,26-58,08	9,7
Fentanil sublinguale 100-800 mcg	10 cpr	85,05	0,600 mg 6,37-51	8,5
Fentanil spray nasale 50-100-200 mcg	10 erogazioni 20 erogazioni	101,92 203,82	0,600 mg 30,57	10,2
Fentanil pectina spray nasale 100-400 mcg	8 erogazioni	81,52	0,600 mg 61,15-15,28	10,19

CONCLUSIONI

Per il trattamento del dolore episodico intenso, il trattamento di prima scelta è rappresentato dalla morfina per somministrazione orale o endovenosa sia nei pazienti ospedalizzati sia in quelli gestiti a domicilio.

Per il trattamento del dolore provocato (dolore incidente) e quindi prevedibile, come il dolore al movimento, la prima scelta è la morfina orale a rilascio immediato da assumere in maniera preventiva 30 minuti prima in modo da avere la massima corrispondenza fra Tmax e riesacerbazione del dolore.

Le formulazioni di fentanil da assumere attraverso la mucosa orale sono da riservare alle condizioni cliniche in cui il dolore non risponde al trattamento con una dose adeguata di morfina orale a rilascio immediato. Il farmaco dovrà essere titolato partendo dal dosaggio più basso fino al raggiungimento della dose efficace.

Le formulazioni di fentanil nasali sono da riservare ai pazienti con xerostomia, nausea e vomito o mucosite orale iniziando dal dosaggio più basso, fino al raggiungimento della dose efficace con opportuna titolazione.

La disponibilità di una formulazione orale e di una formulazione nasale potrà quindi garantire tutte le necessità cliniche.

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

Davies A, Zeppetella G Multi-centre European study of breakthrough cancer pain: Pain characteristics and patient perceptions of current and potential management strategies *Eur J Pain* (2011) Eur J Pain, 2011 Aug;15(7):756-63.

J Pain Symptom Manage. 2000 Aug;20(2):87-92. Prevalence and characteristics of breakthrough pain in cancer patients admitted to a hospice. Zeppetella G, O'Doherty CA, Collins S.

Davies A, Dickman A, Reid C et Al. The management of cancer-related breakthrough pain: recommendations of a task group of the science committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. *Eur J Pain* 2009, 13: 331-338.

Haugen DF, Hjermstad MJ, Hagen N et Al. Assessment and classification of cancer breakthrough pain: a systematic literature review. *Pain* 149, 3: 476-482; 2010.

Greco MT, Corli O, Montanari M, Deandrea S, Zagonel V, Apolone G. Epidemiology and pattern of care of breakthrough cancer pain in a longitudinal sample of cancer patients: results from the cancer pain outcome research study group. *Clin J Pain*. 2011 Jan;27(1):9-18.

Sebastiano Mercadante, Dino Amadori, Giovanni Apolone, Edoardo Arcuri, Alfredo Barbato⁵, Augusto Caraceni⁶, Marco Maltoni, Paolo Marchetti, Consalvo Mattia, Giustino Varrassi, Vittorina Zagonel, Furio Zucco: Raccomandazioni per la gestione del breakthrough cancer pain (BTcP) *La rivista Italiana di Cure Palliative* 2010.

Paul H. Coluzzi et al Breakthrough cancer pain: a randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTFCw) and morphine sulfate immediate release (MSIRw) *Pain* 2001; 91: 123-130.

Davies et al., Consistency of efficacy, patient acceptability, and nasal tolerability of fentanyl pectin nasal spray compared with immediate-release morphine sulfate in breakthrough cancer pain. *Support Care Cancer* 2011 Mar 22.

Zeppetella G, Ribeiro MD. Opioids for the management of breakthrough (episodic) pain in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan 25;(1).

Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations *British Journal of Cancer* 2001; 84: 587–593. G.W. Hanks, F. de Conno, N. Cherny, M. Hanna, E. Kalso, H.J. McQuay, S. Mercadante, J. Meynadier, P. Poulain, C. Ripamonti, L. Radbruch, J. Roca i Casas, J. Sawe, R.G. Twycross e V. Ventafridda.

Lennernäs B, Frank-Lissbrant I, Lennernäs H, et al. Sublingual administration of fentanyl to cancer patients is an effective treatment for breakthrough pain: Results from a randomized phase II study. *Palliat Med*. 2010;24(3):286–293.

Caraceni A, Hanks G, Kaasa S et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC *Lancet Oncology* 2012; 13:e58-68.

Committee for Medicinal Products for Human Use. Opinion following an article 29(4) referral for Rapinyl and associated names – Annex II: Scientific conclusions and grounds for amendments of the summaries of product characteristics, labelling and package leaflet presented by the EMEA. European Medicines Agency, September 2008, p9 – 15.

Rauck R, Derrick R, Howell J. PB26 Efficacy and tolerability of sublingual fentanyl in opioid-tolerant cancer patients with breakthrough pain: Interim findings from two long-term, phase III multi-centre studies. *Pain Practice* 2009;9(S1):93-168.

Portenoy RK, Taylor D, Messina J, Tremmel L. A randomized, placebo-controlled study of fentanyl buccal tablet for breakthrough pain in opioid-treated patients with cancer. *Clinical Journal of Pain* 2006;22:805-11.

European Medicines Agency. (EMA). Assessment Report for Effentora®.

Slatkin NE, Xie F, Messina J, Segal TJ. Fentanyl buccal tablet for relief of breakthrough pain in opioid-tolerant patients with cancer-related chronic pain. *Journal of Supportive Oncology* 2007;5:327-34.

Weinstein SM, Messina J, Xie F. Fentanyl buccal tablet for the treatment of breakthrough pain in opioid-tolerant patients with chronic cancer pain. *Cancer* 2009; 115:2571-9.

Fine PG., Long term safety and tolerability of FBT for the treatment of DEI in opioid tolerant patients with chronic pain: an 18-month study *J pain Symp Manag* 2010; 40: 747-760.

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Ashburn et al The efficacy and safety of fentanyl buccal tablet compared with IR Oxycodone for the management of breakthrough pain in Opioid tolerant patients with chronic pain Anesth Analg 2010.

European Medicines Agency. Public Assessment Report for Instanyl. EMEA/290364/2009. July 2009.

Kaasa S, Nolte T, Popper L, Kaczmarek Z, Oronska A, Sopata M. The efficacy of intranasal fentanyl treatment of breakthrough pain in cancer patients evaluated in a randomised double blind study. Poster abstract presented at the 12th World Congress on Pain, Glasgow, August 2008.

Mercadante S, Radbruch L, Popper L, Korsholm L, Davies A. Efficacy of intranasal fentanyl spray (INFS) versus oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) for breakthrough cancer pain: an open-label crossover trial. Poster abstract presented at the 6th Congress of the European Federation of IASP, Lisbon, September, 2009.

Kress HG, Oronska A, Kaczmarek Z, Kaasa S, Colberg T, Nolte T. Efficacy and tolerability of intranasal fentanyl spray 50 to 200 µg 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 period. Clinical Therapeutics 2009;31(6):1177-91.

Vissers Efficacy of intranasal fentanyl spray versus other opioids for breakthrough pain in cancer CMRO 2010 Vol. 26, No. 5, 1037–104.).

Russell K. Portenoy A multicenter, placebo-controlled, double-blind, multiple-crossover study of Fentanyl Pectin Nasal Spray (FPNS) in the treatment of breakthrough cancer pain 151 (2010) 617–624.

US Food and Drug Administration Alert 9.2007. Fentanyl Buccal Tablets (marketed as Fentora). <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm126082.htm>.

Denby A. Fentanyl preparations for breakthrough cancer pain. London New Drugs Group, August 2009 [www.nelm.nhs.uk/en/NeLM-Area/Evidence/Drug-Specific-Reviews/Fentanyl- preparations-for-breakthrough-cancer-pain/?query=fentanyl&rank=4](http://www.nelm.nhs.uk/en/NeLM-Area/Evidence/Drug-Specific-Reviews/Fentanyl-preparations-for-breakthrough-cancer-pain/?query=fentanyl&rank=4).

Scottish Medicines Consortium. Fentanyl buccal tablet (Effentora®) No.(510/08). October 2008.

Scottish Medicines Consortium. Fentanyl sublingual tablets (Abstral®) (No: 534/09). January 2009.

Scottish Medicines Consortium. Fentanyl 50 micrograms / dose, 100 micrograms/dose, 200 micrograms / dose nasal spray (Instanyl) No. (579/09)Nycomed UK Ltd09 October 2009.

Control of pain in adults with cancer. A national clinical guideline. November 2008.

European Medicines Agency. European Public Assessment Report for Instanyl (fentanyl). July 2009 EMEA/290364/2009.

National Health Service (NHS). (<http://www.netag.nhs.uk/files/appraisal-reports/Appraisal%20report%20novel-fentanyl-analgesics.pdf>).

Associazione italiana di oncologia medica (AIOM).

“Terapia del Dolore in Oncologia” 2012 (<http://www.aiom.it/area+pubblica/area+medica/prodotti+scientifici/linee+guida/Terapia+del+dolore+in+oncologia/1,1998,0>).