

Commissione Regionale Farmaco
(D.G.R. 2330/2008)

Documento relativo a:

IDROMORFONE

Aprile 2009
Luglio 2009

Idromorfone

Indicazioni registrate: trattamento del dolore severo.

Profilo delle motivazioni cliniche generali per l'uso del farmaco richiesto con inquadramento sintetico della patologia di interesse

L'idromorfone è un oppioide semisintetico¹ disponibile in Italia sotto forma di compresse da 4, 8, 16, 32 mg che, grazie ad un sistema di rilascio modificato (definito push-pull) consentono una mono-somministrazione giornaliera. La formulazione presente in Italia è diversa da quella che è stata ritirata dal commercio negli USA a causa di casi di intossicazione verificatisi in pazienti che avevano assunto contemporaneamente l'idromorfone e alcool.^{2,3}

Idromorfone è un agonista puro dei recettori mu, dotato di proprietà farmacologiche e farmacocinetiche molto simili a quelle della morfina e una potenza 5 (da 3 a 7,5) volte superiore.

Nei pazienti con clearance della creatinina ridotta (40-60 ml/min), i livelli ematici dell'idromorfone risultano 2 volte più elevati rispetto alla norma, anche se l'emivita di eliminazione rimane invariata; nei pazienti con insufficienza renale grave invece, l'emivita viene triplicata ed è quindi necessario diradare le dosi.¹

In due studi randomizzati, cross-over, in doppio cieco, condotti in pazienti con dolore moderato-grave, la somministrazione orale mono-giornaliera della preparazione a lento rilascio (ovvero di quella disponibile in Italia) ha prodotto un effetto analgesico comparabile a quello della formulazione a cessione immediata somministrata 4 volte al giorno.¹

L'indicazione terapeutica autorizzata dell'idromorfone è il trattamento del dolore cronico severo; l'impiego nel dolore acuto è controindicato.⁴

Nella gestione del dolore cronico severo il gold standard è rappresentato dalla morfina orale (nei pazienti in grado di assumere terapia orale) o parenterale (sottocute o endovena, in pazienti non in grado di assumere terapia orale).⁵⁻⁸

Nei pazienti in cui con la morfina non si riesce ad ottenere un livello di analgesia adeguato senza che subentrino effetti collaterali intollerabili, può essere considerato l'impiego degli altri oppioidi maggiori. L'utilizzo del metadone deve essere riservato esclusivamente a medici esperti a causa di possibili marcate differenze inter-individuali relativamente ai parametri farmacocinetici ed alla potenza d'azione.⁹

Trattamento/i disponibile/i e vantaggi del farmaco rispetto ad esso/i

La terapia di riferimento per il dolore cronico da moderato a severo è costituita dalla morfina (orale e parenterale).⁵⁻⁸

Gli altri oppioidi maggiori (tra cui l'idromorfone) vengono considerati come opzioni terapeutiche aggiuntive nel caso in cui la terapia con morfina non permetta di raggiungere un buon grado di analgesia senza che aumentino eccessivamente gli effetti collaterali (stipsi, sedazione, nausea e vomito).

Pertanto l'idromorfone potrebbe essere considerato come possibile alternativa terapeutica in pazienti affetti da dolore cronico di tipo severo in cui il precedente trattamento con altri oppioidi maggiori (e in particolare la morfina) si sia dimostrato inefficace o non tollerato al punto da impedire una buona adesione alla terapia.

La possibilità della mono-somministrazione giornaliera potrebbe risultare vantaggiosa in quei pazienti che presentano scarsa compliance a dosi ripetute di morfina o di altri oppioidi maggiori.

Evidenze disponibili per il nuovo farmaco anche sotto l'aspetto della trasferibilità nella pratica clinica

L'analisi delle evidenze che viene di seguito presentata è limitata agli studi che hanno valutato l'impiego dell'idromorfone nel dolore cronico: come riportato anche in scheda tecnica infatti l'idromorfone non deve essere impiegato nel trattamento del dolore acuto.

L'efficacia dell'idromorfone nel dolore cronico ed acuto di qualsiasi origine è stata valutata da una revisione sistematica Cochrane⁸ (l'ultimo aggiornamento della ricerca bibliografica è del novembre 2006).

La revisione ha incluso 48 studi per un totale di 3510 pazienti: 12 studi (989 pazienti) hanno valutato l'impiego dell'idromorfone nel dolore cronico mentre 36 (2521 pazienti) nel dolore acuto. Circa la metà dei 48 studi hanno ricevuto un basso punteggio di qualità.

Nei 12 studi condotti su pazienti affetti da dolore cronico, prevalentemente di origine oncologica, l'idromorfone è stato confrontato verso altri analgesici (morfina im, morfina orale a rilascio prolungato, ossicodone per os a rilascio controllato); in 7 studi invece sono stati confrontati tra loro diversi dosaggi dell'idromorfone. In nessuno studio reperito dalla revisione, l'idromorfone è stato confrontato con placebo.

In nessuno degli studi inclusi nella revisione è stata impiegata la formulazione dell'idromorfone a rilascio controllato per la mono-somministrazione giornaliera attualmente disponibile in Italia.

Tutti gli studi che hanno esaminato l'impiego dell'idromorfone nel trattamento del dolore cronico sono di piccole dimensioni (da 8 a 217 pazienti arruolati).

I risultati della revisione dimostrano che complessivamente l'idromorfone è un analgesico oppioide potente. Tuttavia non sono stati evidenziati sostanziali vantaggi dell'idromorfone rispetto ai trattamenti di controllo in termini di efficacia analgesica, effetti collaterali e preferenze dei pazienti. In particolare i 3 RCT che hanno confrontato l'idromorfone con la morfina (uno ha confrontato le formulazioni intramuscolo e due hanno confrontato formulazioni orali a rilascio prolungato) non hanno evidenziato differenze di efficacia e sicurezza. Tuttavia poiché gli studi analizzati dalla revisione hanno coinvolto piccoli gruppi di pazienti, risulta difficile stabilire se esista o meno una reale differenza tra morfina ed idromorfone.

Gli autori della revisione concludono che gli studi al momento disponibili (molto diversi in termini di qualità e di metodologia) dimostrano che l'idromorfone è un potente analgesico, che il suo effetto è dose-correlato e che gli effetti indesiderati sono simili a quelli degli altri agonisti oppioidi che agiscono sui recettori μ .

Una ricerca bibliografica effettuata per reperire gli RCT sull'idromorfone pubblicati successivamente alla revisione sistematica Cochrane ha individuato ulteriori RCT di cui solo 3¹⁰⁻¹² hanno studiato l'impiego di idromorfone nel dolore cronico (2 nel dolore oncologico e 1 in quello osteoarticolare).

Lo studio di Hanna et al¹⁰ è un RCT multicentrico (37 centri), in doppio cieco, di equivalenza che ha randomizzato a idromorfone o morfina orali 200 pazienti con dolore da cancro che richiedevano dosi giornaliere di morfina orale < 540 mg. Lo studio prevedeva una prima fase di titolazione della durata di 2-9 gg, in cui i pazienti assegnati a ciascun gruppo ricevono rispettivamente idromorfone o morfina a rilascio immediato ogni 6 ore ed una fase successiva di 10-15 giorni in cui ricevevano rispettivamente idromorfone OROS push-pull o morfina a rilascio controllato. I pazienti sono stati trattati mediamente per 24 giorni.

L'efficacia è stata misurata sia mediante il test Brief Pain Inventory (BPI, scala di 11 punti con 0 = nessun dolore, 10 = peggior dolore immaginabile), sia attraverso la valutazione complessiva da parte del clinico e del paziente e anche mediante l'Eastern Cooperative Oncology Group performance status ed il Mini-Mental State Examination. L'esito primario era costituito dalla voce "peggior dolore nelle ultime 24 ore" del BPI, misurata sia nella fase di utilizzo delle compresse a rilascio immediato che in quella di utilizzo delle compresse a rilascio controllato con l'ipotesi di equivalenza confermata se l'IC95% della differenza tra i due trattamenti fosse caduta entro l'intervallo (-1,5 e +1,5).

I pazienti inizialmente coinvolti nello studio sono stati 200, di cui 163 (81,5%) hanno completato la prima fase (somministrazione di idromorfone o morfina a rilascio immediato) e 133 (66,5%) la seconda fase (idromorfone o morfina a rilascio controllato).

Alla fine della fase a rilascio immediato la differenza nel punteggio della voce "peggior dolore nelle ultime 24 ore" del BPI è stato di 0,2 punti (IC95%: -0,4, 0,9); alla fine della fase a rilascio prolungato di -0,8, (IC95%: -1,6, -0,01). I risultati dello studio (di equivalenza, con un margine di equivalenza di + 1,5) hanno quindi dimostrato l'equivalenza tra i due trattamenti nella fase di rilascio immediato, ma non in quella a rilascio prolungato alla fine della quale l'idromorfone sembra essere associato ad un punteggio significativamente minore del test BPI rispetto alla morfina. I valori relativi agli altri esiti sono invece risultati simili per i due trattamenti e così pure il profilo generale di sicurezza.

Il secondo studio pubblicato sull'impiego dell'idromorfone nel dolore oncologico¹¹ è uno studio pilota che ha randomizzato 20 pazienti a idromorfone somministrato per nebulizzazione, idromorfone per os o soluzione salina per verificarne l'efficacia nel trattamento di episodi di apnea. Entrambi i trattamenti attivi sono risultati più efficaci del placebo.

Lo studio sul trattamento del dolore cronico osteoarticolare¹² è un RCT in aperto, di non inferiorità e della durata di 6 settimane che ha confrontato idromorfone e ossicodone in 138 pazienti che soddisfacevano i criteri dell'American College of Rheumatology (ACR) per l'osteoartrite dell'anca o del ginocchio e con dolore da moderato a severo nonostante l'uso cronico di FANS o di altri farmaci non steroidei e non oppioidi.

I pazienti sono stati randomizzati ad idromorfone a rilascio controllato (sistema OROS, dose iniziale di 8 mg/die) o a ossicodone a rilascio prolungato (dose iniziale: 10 mg x 2/die); il protocollo prevedeva un eventuale aumento della dose per entrambi i farmaci ogni due giorni fino ad arrivare alla dose più efficace e meglio tollerata. Al termine della fase di titolazione, la cui durata massima prevista era di 14 giorni, tutti i pazienti stabilizzati da almeno 3 giorni con dosi di idromorfone \leq 64 mg/die o di ossicodone \leq 160 mg/die accedevano alla successiva fase di mantenimento, della durata di 28 giorni.

Durante la fase di mantenimento i pazienti registravano giornalmente sia il sollievo dal dolore (da 0 = nessun sollievo a 4 = sollievo completo) sia l'intensità del dolore (da 0 = nessuno a 3 = severo) e anche l'utilizzo di farmaci aggiuntivi. Ogni 14 giorni veniva inoltre effettuata una valutazione globale da parte del paziente e

degli sperimentatori (scala da 1 = scarsa a 5 = eccellente) e venivano compilati 2 questionari valutativi, il Western Ontario and McMaster University (WOMAC) Osteoarthritis Index e il Medical Outcome (MOS) Sleep Scale.

Gli esiti primari dello studio sono stati il punteggio medio del sollievo dal dolore alla fine dello studio e il tempo intercorso dall'inizio della terapia e il terzo giorno in cui il sollievo dal dolore era moderato o completo, in base a quanto riportato nel diario del paziente; il margine di non-inferiorità previsto era di -0,46 verso ossicodone. Hanno ricevuto il trattamento 138 su 140 pazienti arruolati inizialmente (di cui 71 randomizzati a idromorfone OROS e 67 a ossicodone a rilascio controllato) ed in totale 83 (60,1 %) hanno completato lo studio. Nelle analisi di efficacia sono stati inclusi i dati di 124 pazienti, per la maggior parte caucasici (85,5 %) e femmine (69,4 %), con una età media di 63,6 anni. Alla fine di un trattamento di circa 30 giorni, una dose media giornaliera di circa 16 mg/die di idromorfone si è dimostrata non-inferiore a 12 x 2 mg/die di ossicodone a cessione prolungata nel miglioramento del punteggio per il sollievo dal dolore ($2,3 \pm 0,95$ con idromorfone OROS e $2,3 \pm 1,00$ con ossicodone ER) e nel numero di giorni necessari a raggiungere un miglioramento costante del dolore (idromorfone OROS: $6,2 \pm 4,0$ giorni verso ossicodone ER: $5,5 \pm 2,57$ giorni). Complessivamente circa i 2/3 dei pazienti di ciascun gruppo hanno giudicato come buona o eccellente l'efficacia complessiva della propria terapia. Non ci sono state differenze statisticamente significative relativamente ai punteggi del questionario WOMAC, mentre differenze significative a favore di idromorfone OROS sono state rilevate nei punteggi del MOS parte 1.

Il profilo di tollerabilità dei due farmaci è risultato simile e gli effetti collaterali più frequenti sono stati nausea (idromorfone 35,2% e ossicodone 29,9%), stipsi (29,6% e 25,4%), sonnolenza (25,4% e 17,9%), vomito (16,9% e 11,9%) e vertigini (14,1% e 22,4%). Gli eventi avversi hanno portato all'interruzione dello studio il 35,2% (25/71) dei pazienti del gruppo idromorfone OROS e il 32,8 (22/67) di quelli trattati con ossicodone a rilascio prolungato.

Profilo di sicurezza del farmaco

Complessivamente si può affermare che a dosi equianalgesciche, il profilo degli effetti indesiderati dell'idromorfone è del tutto sovrapponibile a quello della morfina e degli altri oppiacei. Negli studi di confronto, le reazioni avverse più frequenti sono state nausea e vomito, stitichezza, sonnolenza e vertigini.

Bisogna inoltre evidenziare che la formulazione once a day utilizza una tecnologia a pompa osmotica denominata push-pull che la rende diversa da quella statunitense (Palladone®), ritirata dal commercio nel 2005² in quanto l'assunzione contemporanea di bevande alcoliche poteva provocare un rapido rilascio del farmaco, con conseguenze pericolose per l'organismo. E' stato dimostrato che con il sistema disponibile in Italia, la farmacocinetica dell'idromorfone viene solo minimamente influenzata dalla presenza di alcool e non determina problemi di rilascio incontrollato.³

E' bene informare il paziente che l'involucro indissolubile della compressa (parte del sistema Oros) viene eliminato immodificato con le feci.

Costi del trattamento richiesto e confronto con i costi del trattamento standard

Fonte dei dati: accesso al database Farmadati (banca dati aggiornata al giugno 2009).

Vengono di seguito presentati i costi (ricavati dal prezzo al pubblico) delle dosi equianalgesciche^{4,9} dei diversi oppioidi maggiori presenti in PTR:

ATC5	principio attivo e via di somm.	dose equianalgescica /die	prodotto	posologia	prezzo al pubblico/conf. (€) e fascia rimborsabilità	Costo /die (€)
N02AA01	Morfina <i>os</i>	40 mg/die	Ms Contin®/Twice® 10 mg 16 cps ril prol	4cps/die	4,96€ (A)	1,24
N02AA03	Idromorfone* <i>os</i>	8 mg/die	Jurnista® 8 mg 14 cpr ril prol	1 cpr/die	31,28€ (A)	2,23
N02AA05	Oxicodone <i>os</i>	20 mg/die	Oxycontin® 10 mg 28 cpr ril prol	2 cpr/die	16,46€ (A)	1,18
N02AB03	Fentanil <i>td</i>	25 mcg/h	Fentanil generico 25mcg/h 3 cer td	0,33 cer. td/die	13,89€ (A)	1,53
N02AE01	Buprenorfina <i>td</i>	35 mcg/h	Transtec® 35 mcg/h 3 cerotti td	0,28 cer. td/die	26,01€ (A)	2,43
N02AA59	codeina <i>os</i> (+ paracetamolo)	180 mg/die	Co-Efferalgan® 500 mg + 30 mg 16 cpr riv		4,39€ (A)	1,65
N02AA	oxicodone <i>os</i> (+ paracetamolo)	20 mg/die*	Depalgos® 5mg+325mg 28 cpr riv	4cpr riv/die	15,3 € (A)	2,19

* il dato relativo alla dose equianalgescica dell'associazione oxicodone + paracetamolo al momento non è disponibile, è stata estrapolata da quella dell'oxicodone.

Conclusioni

La CRF ritiene che l'idromorfone non debba essere considerato di prima scelta nel trattamento del dolore cronico da moderato a severo per il quale il farmaco di riferimento rimane la morfina orale. Tuttavia l'idromorfone orale a rilascio controllato può costituire una ulteriore opzione terapeutica per i pazienti affetti da dolore cronico di tipo severo in cui il trattamento con altri oppioidi maggiori si sia dimostrato inefficace o non tollerato tanto da impedire una buona compliance da parte del paziente; pertanto se ne dispone l'inserimento in PTR.

Bibliografia

1. Idromorfone, Informazioni sui farmaci, dicembre 2007
2. FDA Public Health Advisory. Suspended Marketing of Palladone (hydromorphone hydrochloride, extended release capsules). Giugno 2005. Disponibile on line al sito (ultimo accesso 3 aprile 2009)
3. Sathyan G et al. Pharmacokinetic profile of a 24-hour controlled release OROS formulation of hydromorphone in the presence of alcohol. *Curr Med Res Opin.* 2008;24:297-305
4. scheda tecnica Jurnista
5. WHO. Cancer pain relief. 2nd edition. 1996
6. Expert Working Group of the Research Network of the European Association for Palliative Care. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *British journal of cancer.* 2001; 84:587-93
7. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Control of Pain in Patients with Cancer. A National Clinical Guideline, novembre 2008
8. Quigley C. Hydromorphone for acute and chronic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 1. Art. No.: CD003447. DOI: 10.1002/14651858.CD003447.
9. Bandieri E, et al. Morfina orale e altri oppioidi nel dolore oncologico. Terapie consolidate negli adulti e novità. Aggiornamento. *Pacchetti Informativi sui Farmaci* 2008; 3:1-4
10. Hanna M et al. "A randomized, double-blind comparison of OROS hydromorphone and controlled-release morphine for the control of chronic cancer pain" *BMC Palliative Care* 2008, 7:17
11. Charles MA, et al. Relief of incident dyspnea in palliative cancer patients: a pilot, randomized, controlled trial comparing nebulized hydromorphone, systemic hydromorphone, and nebulized saline. *J Pain Symptom Manage.* 2008;36:29-38.
12. 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 6-week, randomized, open-label, noninferiority analysis. *Clin Ther* 2007; 29:874-88.

Documento approvato nella seduta della CRF del 23 aprile 2009

Revisione approvata nella seduta CRF del 16 luglio 2009