



Comisión de Evaluación de Medicamentos

Citrato de fentanilo intranasal para DOLOR IRRUPTIVO EN EL PACIENTE CRONICO ONCOLOGICO

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: citrato de fentanilo

Indicación clínica: Tratamiento del dolor irruptivo en adultos que ya reciben tratamiento de mantenimiento con opioides para el dolor crónico oncológico.

Autores: Gemma Melero

Revisores: Aina Soler y Ana Isabel Martínez

Fecha: Diciembre 2009.

2.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO ^{1,2}

Nombre genérico: citrato de fentanilo

Nombre comercial: Instanyl®

Laboratorio: Nycomed

Grupo terapéutico: Denominación: derivados de fenilpiperidina. Código ATC: N02AB.

Vía de administración: nasal

Tipo de dispensación: con receta médica de estupefacientes.

Vía de registro: centralizado (EMA).

Presentaciones y precio *		
Forma farmacéutica y dosis	Código nacional	Coste por unidad PVP con IVA
Instanyl 50 µg/10 dosis solución para pulverización nasal	663581	-
Instanyl 50 µg/20 dosis solución para pulverización nasal	663582	-
Instanyl 50 µg/40dosis solución para pulverización nasal	663584	-
Instanyl 100 µg/10 dosis solución para pulverización nasal	663585	-
Instanyl 100 µg/20dosis solución para pulverización nasal	663586	-
Instanyl 100 µg/40dosis solución para pulverización nasal	663587	-
Instanyl 200 µg/10dosis solución para pulverización nasal	663578	-
Instanyl 200 µg/20dosis solución para pulverización nasal	663579	-
Instanyl 200 µg/40dosis solución para pulverización nasal	663580	-

* A día 21 de diciembre de 2009, está pendiente de comercialización y por tanto de establecer el PVP con IVA.

3.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA ¹

3.1 Mecanismo de acción.

Fentanilo es un analgésico opioide con afinidad fundamentalmente por el receptor μ de los opioides, actuando como agonista puro y con baja afinidad por los receptores de opioides δ y κ , cuya principal acción terapéutica es la analgesia.

3.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

AEMyPS Y EMEA: Tratamiento del dolor irruptivo en adultos que ya reciben tratamiento de mantenimiento con opioides para el dolor crónico oncológico.

Se considera pacientes en tratamiento de mantenimiento aquellos que reciben al menos 60 mg de morfina oral al día, al menos 25 μ g de fentanilo transdérmico cada hora, al menos 30 mg de oxicodona al día, al menos 8 mg de hidromorfona al día o una dosis equianalgesica de otro opioide durante un mínimo de una semana.

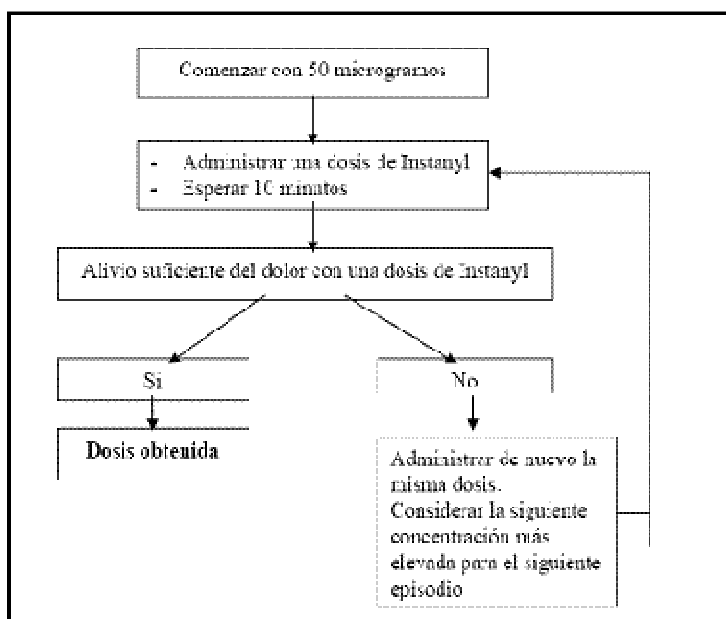
Fecha aprobación: 31/7/09.

FDA: NO aprobado

3.3 Posología, forma de preparación y administración.

Adultos

Dosis inicial: 50 μ g en una fosa nasal. El paciente debe permanecer sentado o de pie en posición erguida cuando se le administra. Si no se obtiene analgesia adecuada, se puede administrar otra dosis una vez transcurridos 10 minutos.



La dosis diaria máxima permite tratar cuatro episodios de dolor irruptivo, administrándose en cada episodio un máximo de dos dosis (de la dosis obtenida para cada paciente), con una separación entre ambas de 10 minutos. La separación entre cada episodio debe ser al menos de 4 horas. Se deberá ajustar individualmente la dosis hasta obtener una analgesia adecuada con reacciones adversas tolerables.

El tratamiento debe ser instaurado y seguido bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de opioides en pacientes oncológicos. Los médicos deben considerar el riesgo de abuso de fentanilo. Se deberá suspender el tratamiento si el paciente deja de padecer episodios de dolor irruptivo.

Población pediátrica

No está recomendado su uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

Se recomienda tener precaución en el tratamiento de pacientes de edad avanzada, caquéuticos o debilitados.

Insuficiencia hepática

Precaución en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave.

Insuficiencia renal

Se deberá administrar con precaución.

3.4 Farmacocinética

Absorción: fentanilo se absorbe muy rápidamente a través de la mucosa nasal.

Distribución: La semivida de distribución inicial es de aproximadamente 6 minutos y la semivida de eliminación de fentanilo en pacientes oncológicos es de aproximadamente de 3-4 horas.

Metabolismo: Se metaboliza en hígado a través del sistema CYP3A4. El metabolito, norfentanilo, es inactivo.

Eliminación: El 75% de fentanilo se excreta en orina, en su mayor parte como metabolitos inactivos, y con menos del 10% como principio activo inalterado. El 9% de la cantidad administrada se recupera en las heces, principalmente como metabolitos.

4.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

4.1 Estado actual del problema^{3,4}

El principal objetivo en el paciente con dolor oncológico crónico es conseguir un alivio adecuado y continuado del dolor con los mínimos efectos adversos, usando analgésicos opioides o no opioides, o

ambos a la vez, además de analgésicos adyuvantes en caso necesario y requiriendo la monitorización del tratamiento. Por tanto debe valorarse a los pacientes de manera individual y siempre que sea posible el tratamiento debe ser vía oral.

El dolor irruptivo es un dolor de intensidad moderada o intensa que aparece sobre un dolor crónico. Puede ser de inicio inesperado o previsible (desencadenado por determinadas maniobras conocidas por el paciente). Se presenta entre un 50-90% de pacientes con dolor oncológico.⁵ El fármaco más utilizado en este tipo de dolor es la morfina por vía oral a una dosis de 1/6 de la dosis total diaria de morfina. Hasta hace poco la presentación utilizada en nuestro medio ha sido la morfina en comprimidos, mientras que en otros países se ha utilizado en forma de solución oral.

Posteriormente, se comercializó una preparación de fentanilo específica para el dolor irruptivo (fentanilo oral transmucosa) cuya ventaja es que produce un alivio más rápido del dolor que la morfina pero con los inconvenientes de la dificultad en el ajuste de dosis y de su elevado coste.

Actualmente, en Guía Salut sobre cuidados paliativos, sigue posicionando a la morfina como fármaco de elección y como tratamiento alternativo, el fentanilo oral transmucosa pues considera que ambos tratamientos son igual de efectivos para el dolor irruptivo, pero con claras diferencias en cuanto a su coste-efectividad.

En abril de 2009, la EMEA ha autorizado una nueva formulación de fentanilo intranasal (INFS) que en estos momentos está pendiente de comercialización en nuestro país.

4.2 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se efectúa una búsqueda bibliográfica en Pubmed con fecha 10 de noviembre de 2009 con el criterio [intranasal fentanyl and cancer], aplicando los límites "Humans", "Controlled Trial", "Languages: english y spanish" obteniéndose 2 resultados.

Se realiza una búsqueda ampliada eliminando los límites establecidos obteniéndose 11 resultados de los cuales únicamente dos fueron seleccionados por realizarse en la indicación y población evaluada.

También en la evaluación se ha revisado el informe EPAR emitido por la EMEA en julio de 2009.⁶

La EMEA en sus recomendaciones para la evaluación de fármacos indicados en el tratamiento del dolor nociceptivo, remarca la relevancia de la valoración subjetiva de la intensidad del dolor por parte del paciente, pero también reconocen que la valoración del dolor oncológico es mucho más compleja dejando cierto margen en cuanto a su valoración.⁷

4.2.a Resultados de los ensayos clínicos

ENSAYOS FRENTE A PLACEBO.

Kress HG et al. 2009⁸

Estudio en fase III, doble ciego, cruzado, aleatorizado y controlado con placebo. El estudio consta de 3 fases, en las que estaba permitida la administración de una segunda dosis de tratamiento y medicación de rescate:

- 1) Fase de titulación (búsqueda de la dosis efectiva para cada paciente: 50, 100 y 200 µg de INFS).
- 2) Fase de valoración de eficacia (pacientes reciben de forma aleatorizada, doble ciego, la dosis efectiva de INFS ó placebo). La duración de ambas fases fue de 3 semanas.
- 3) Fase de *open-label* de valoración de tolerancia: valoración de la eficacia y seguridad durante 10 meses.

Nº de pacientes: 111 evaluados según ITT

Ramas de tratamiento: 50 µg (n=18=); 100 µg (n=48); 200 µg (n=45) y placebo (n=110).

Duración del estudio: 3 semanas de titulación, 3 semanas de fase de eficacia y 10 meses de seguimiento.

-Criterios de inclusión: Pacientes hospitalizados y ambulatorios adultos (>18años) con cáncer y expectativa de vida superior a 3 meses, tener al menos 3 episodios de dolor irruptivo a la semana y no más de 4 episodios por día con una duración superior a 15 minutos y con una intensidad que requiera tratamiento analgésico, pacientes que 1 mes antes de iniciar estudio requieran tratamiento con morfina oral a dosis de 60 a 500mg/día o parches de fentanilo a dosis de 25 a 200 µg/h, dolor crónico oncológico controlado (definido como < 4 en la escala NRS de 11 puntos). Pacientes respondedores al alivio de dolor con opioides de acción inmediata -morfina oral, oxycodona, hidromorfina y fentanilo transmucosa oral (OTFC)-.

-Criterios de exclusión: Pacientes embarazadas o en periodo de lactancia, con alteraciones psiquiátricas, alteraciones hepáticas o renales severas, tratados con IMAO 14 días antes del inicio de estudio, pacientes en tratamiento con metadona o buprenorfina, fármacos intranasales o portadores de sonda nasogástrica, pacientes con riesgo de tener aumentos de presión intracraneal o de pérdida de conciencia, problemas con la absorción o administración de fentanilo intranasal, pacientes que recibían radioterapia facial.

No se consideró criterio de exclusión si el paciente estaba recibiendo tratamiento de quimioterapia o radioterapia.

En la fase de titulación, se considero que un tratamiento con INFS era efectivo si se obtenía un resultado en General Impresión (GI) > 2 valorado en una escala de 5 puntos de VRS (Verbal Rating Scales) después de 60 minutos de administración sin necesidad de medicación de rescate y sin severos acontecimientos adversos. Si la dosis fue insuficiente se administró una segunda dosis al cabo de 10 minutos. Si no se aumentó la dosis hasta un máximo de 200.

-Variable principal: Diferencia de intensidad del dolor desde el inicio hasta los 10 minutos (PID10) después de la aplicación del fármaco, evaluado en una escala numérica de 11 puntos.

-Variables secundarias: sumatorio de PID 10 desde el inicio hasta 60 minutos después de aplicación (SPID 0-60min); Impresión global (GI) después de 60 minutos de administración; porcentaje de respondedores a reducir un 33% y un 50% el dolor respecto a su valoración basal a los 10 minutos (evaluado en una escala de 5 puntos de VRS), porcentaje de pacientes que requirieron medicación de rescate en los episodios tratados.

Tipo de análisis: Por ITT

VARIABLE PRINCIPAL *

	INFS (pooled dosis) (n=111)	Placebo (n=110)	p
PID 10.	2,36 (2,16-2,56)	1,10 (0,84-1,36)	P<0,001

VARIABLES SECUNDARIAS

SPID 0-60.	3,44(3,25-3,63)	1,75 (1,49-2)	P<0,001
GI 60.	1,88(1,78-1,97)	0,95 (0,80-1,09)	P<0,001
Porcentaje de pacientes que requirieron medicación de rescate en episodios tratados.	14,2%	45,2%	NC
% Respondedores (reducción del dolor > 33% respecto a su valoración basal) a los 10 min post-dosis.	57,7%	28,3%	P<0,001
% Respondedores (reducción del dolor > 50% respecto a su valoración basal) a los 10 min post-dosis.**	38%	12%	P<0,001

*Medicación de rescate: en caso que los pacientes necesitarán medicación durante los 10 primeros minutos de haber administrado la dosis de estudio, los valores de PID de los diferentes intervalos de tiempo no fueron considerados.

** Datos obtenidos según gráfico incluido en la publicación (no se dispone de los datos numéricos).

NC: No consta

PID10>2 se considera una respuesta clínicamente significativa.

El porcentaje de pacientes que superó la fase de titulación de INFS y finalmente se incluyó en la valoración de eficacia fue muy elevada (94%), pero se trata de pacientes que se habían incluido en

estudios previos de esta formulación (fase II). Por lo tanto, los pacientes incluidos en el ensayo podían considerarse respondedores y tolerantes a INFS previo a su inclusión.

Los porcentajes de respondedores a los 10 min (reducción del dolor > 33% respecto a su valoración basal) fueron de 31%, 60% y 49% para fentanilo intranasal a dosis de 50, 100 y 200 µg respectivamente, frente a 21% para placebo, lo que refleja una falta de relación dosis-respuesta.

ENSAYOS CLÍNICOS FENTANILO INTRANASAL FRENTE A FENTANILO TRANSMUCOSA (OTFC):

Mercadante S et al. 2009⁹

Estudio aleatorizado, abierto, cruzado que compara la eficacia y tolerancia de fentanilo intranasal (INFS) con fentanilo oral transmucosa (OTFC, Actiq®) para tratar el dolor irruptivo en pacientes oncológicos. Durante el ensayo estaba permitida la administración de una segunda dosis de tratamiento y medicación de rescate:

- 1) Fase de *screening* (1 semana).
- 2) Fase de titulación (de 5 semanas para INFS y de 8 semanas para OTFC) se trataron 4 episodios de dolor irruptivo.
- 3) Fase de eficacia (de 2 semanas por fase/fármaco) donde se trataron 6 episodios de dolor irruptivo.

Nº pacientes: 139 pacientes evaluados según ITT.

Ramas de tratamiento: 71 pacientes INFS/OTFC y 68 pacientes OTFC/INFS.

-Criterios de inclusión: Pacientes ambulatorios y hospitalizados adultos (>18 años) con cáncer y expectativa de vida superior a 3 meses, tener al menos 3 episodios de dolor irruptivo a la semana y no más de 4 episodios por día, pacientes que 1 mes antes de iniciar estudio requieran tratamiento con morfina oral a dosis de 60 a 500mg/día ó parches de fentanilo a dosis de 25 a 200 µg/h, dolor crónico oncológico controlado (definido como < 4 evaluado en una escala numérica de 11 puntos).

-Criterios de exclusión: Pacientes que reciban radioterapia ó previsión de recibir radioterapia desde 3 semanas antes hasta 8 semanas después de iniciado el ensayo, cirugía oral/nasal, radioterapia facial, contraindicación para INFS/OTFC, portadores de sonda nasogástrica, riesgo de incremento presión intracraneal ó pérdida de conciencia, alteraciones en la función respiratoria que puedan incrementar el riesgo de depresión respiratoria, hipersensibilidad al fentanilo/otros opioides ó sus excipientes, que hayan recibido tratamiento con IMAO(en los últimos 14 días), metadona(en los últimos 32 días) ó buprenorfina (en los últimos 16 días)

-Variable principal: tiempo de alivio significativo del dolor medido desde la administración de la dosis (*stopwatch*).

-Variable secundarias: intensidad del dolor (PID)medido a los 0, 5, 10, 15, 20, 30 y 60 minutos(PID).Suma de las diferencias de intensidades del dolor (SPID) medidas en los intervalos de 0-15 min y 0-60 min. Impresión general (GI) a los 60 minutos de inicio de dosis. %.respondedores a reducir un 33% y un 50% el dolor, preferencias de tratamiento y necesidad de medicación de rescate.

Tipo de análisis: Por ITT

VARIABLE PRINCIPAL			
	INFS (pooled dosis) (N=101)	OTFC (N=100)	P
Tiempo alivio significativo del dolor.	11 min.	16 min.	P <0,001
VARIABLE SECUNDARIA			
PID 10.	2,27(1,98-2,56)	1,08(0,79-1,36)	P <0,001
PID30.	4,15(3,82-4,48)	3,39(3,06-3,72)	P <0,001
SPID0-15.	1,66(1,46-1,87)	0,85(0,64-1,05)	P <0,001
SPID0-60.	3,52(3,26-3,79)	2,93(2,56-3,09)	P <0,001
GI60.	2,1(2-2,3)	2(1,9-2,1)	P <0,001
% Respondedores(reducción del dolor > 33% respecto a su valoración basal) a los 30 min post-dosis.	25,3%	6,8%	P <0,001
% Respondedores (reducción del dolor > 50% respecto a su valoración basal) a los 30 min post-dosis.	51%	23,6%	P <0,001
Preferencias de tratamiento.	77,4%	22,6%	P <0,001
Uso de medicación de rescate.	7,8%	4,9%	P <0,001

El porcentaje de pacientes que superó la fase de titulación de INFS y OCTF y que finalmente fueron incluidos en la valoración de eficacia fue del 85,1% y 87,9% respectivamente.

En cuanto a los resultados de eficacia de alivio sintomático del dolor obtenido con INFS, cabe destacar que un 58% de los pacientes requirieron una segunda dosis de INFS frente a un 30% en el caso de OTFC, y que un 7,8% de los tratados con INFS requirieron medicación de rescate y un 4.9% de los tratados con OTFC.

4.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

La eficacia de fentanilo intranasal (INFS) ha sido evaluada en dos ensayos clínicos, uno frente a placebo y otro frente a fentanilo oral transmucosa (OTFC). No se han realizado estudios frente a morfina oral que se considera el tratamiento de primera elección en estos pacientes.⁴

Ambos estudios son ensayos clínicos abiertos debido a la dificultad de cegado de las formulaciones empleadas y a las consideraciones éticas de la doble simulación por la población incluida en el ensayo. Incluyeron pacientes con una intensidad del dolor <4 y con respuesta parcial a morfina de acción inmediata. Se trataba pues de pacientes con un dolor irruptivo leve-moderado y muy seleccionados (respuesta previa a morfínicos), lo que no coincide con los pacientes candidatos en la práctica clínica habitual. A pesar de que los criterios de inclusión consideraban pacientes intrahospitalarios y ambulatorios, los datos de los resultados no clarifican el ámbito de actuación, aunque parece que se haya incluido únicamente pacientes ambulatorios.

En estos ensayos se realizó una fase de titulación hasta obtener respuesta favorable permitiendo un aumento de dosis (hasta un máximo de 4 episodios por día y 2 dosis en cada episodio) ó recurrir a un ajuste de la analgesia de fondo. En el caso del ensayo comparativo frente a placebo, el porcentaje de pacientes que superó la fase de titulación de INFS y finalmente se incluyó en la valoración de eficacia fue muy elevada (94%), pero se trata de pacientes que se habían incluido en estudios previos de esta formulación (fase II).⁶ Por lo tanto, los pacientes incluidos en el ensayo pueden considerarse previos respondedores y tolerantes a INFS.

El primero de los estudios pivotaes, evaluó la eficacia y tolerancia de distintas dosis de fentanilo intranasal frente a placebo. La variable principal fue la valoración de cambio de la intensidad del dolor (*Pain Intensity*, PI) medido en una escala numérica de 11 puntos a los 10 minutos (PID10). Las variables secundarias de mayor relevancia fueron: diferencia de intensidad del dolor medida de los 0 a 60 minutos (SPID 0-60), la impresión global (GI) medido en una escala de 5 puntos VRS (*Verbal Rating Scale*) a los 60 minutos de administrar el fármaco. La necesidad de medicación de rescate y el porcentaje de respondedores a una reducción > a un 33% y > a un 50% de intensidad del dolor.

INFS demostró superior a placebo en la reducción del dolor a los 10 min (PID10), y superior a placebo en el mantenimiento del efecto analgésico al cabo de una hora (SPID0-60). A pesar de que se obtuvo respuesta con todas las dosis de INFS, el estudio no mostró un efecto dosis-respuesta ya que los mejores resultados se obtuvieron con la dosis de 100 µg.

El segundo de los ensayos pivotaes, evaluó la eficacia de INFS frente a OTFC en el tratamiento del dolor irruptivo. Este ensayo la variable principal fue tiempo de alivio de dolor y como variables secundarias entre otras la valoración de pacientes respondedores (una reducción del 33% y 50% de intensidad del dolor), los sumatorios de diferencia de intensidad del dolor a los 15 y 60 minutos (SPID0-15, SPID 0-60) y aspectos de conveniencia y preferencia por parte del paciente como facilidad de administración o preferencias de tratamiento.

La variable principal (*tiempo hasta alivio significativo del dolor*) se midió por la técnica de “stopwatch”, que se ha empleado y validado para valoración del dolor de tipo migrañoso y dolor dental postoperatorio, pero no para la valoración del dolor oncológico. En los pacientes tratados con fentanilo intranasal se obtuvo un alivio significativo del dolor de manera más rápida (del orden de 5 minutos de diferencia) que con fentanilo transmucosa. Los resultados fueron favorables a INFS en la valoración del dolor inmediato por parte del paciente: tiempo de alivio significativo del dolor 11 min frente a 16 min y PID10 INFS 2,27 (1,98-2,56) frente a OTFC 1,08 (0,79-1,36). Sin embargo, los resultados a los 60 minutos a pesar de ser estadísticamente significativos carecen de relevancia clínica: GI60 con INFS 2,1 (2,0-2,3) frente a 2,0 (1,9-2,1) con OTFC, y SPID0-60 fue de 3,52 (3,26-3,79) con INF frente a 2,93 (2,56-3,09). En cuanto a la valoración de la relevancia de estos resultados, la reducción en cinco minutos el alivio sintomático del dolor podría ser importante en pacientes oncológicos, pero estos resultados favorables a INFS no se mantuvieron a los 60 min a pesar de que los pacientes en este brazo de tratamiento recibieron más medicación de rescate.

En cuanto a los resultados de eficacia obtenidos con INFS, cabe destacar que la mayoría de ellos se obtuvieron tras la administración de una segunda dosis de INFS 58% de los casos frente a sólo un 30% en el caso de OTFC, a pesar de que el protocolo del ensayo permitía la segunda dosis de INFS a los 10 minutos de la dosis inicial y 30 minutos en el caso de la formulación transmucosa. Además, el porcentaje de pacientes que requirieron medicación de rescate fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron INFS (7,8% frente a un 4,9% con OCTF).

En cuanto a la preferencia por parte del paciente, un mayor porcentaje de pacientes prefirieron la vía de administración intranasal frente a la transmucosa (77% frente a un 22%).

4.3 Evaluación de fuentes secundarias

Dada su reciente autorización por procedimiento centralizado (abril 2009) son escasas las fuentes secundarias centradas específicamente en la valoración del fentanilo intranasal.

El **Scottish Medicines Consortium (SMC)**² considera que el uso fentanilo intranasal debería restringirse a aquellos pacientes que no sean tributarios de tratamiento con otros opioides orales de acción inmediata (morfina oral) o como alternativa a otras formulaciones bucales o sublinguales.

En agosto del 2009, el **London New Drugs Group APC/DTC** del NHS, ha publicado una revisión de las diferentes formulaciones de fentanilo disponibles en el mercado incluyendo la reciente formulación

intranasal con el fin de establecer el intercambio entre las diferentes preparaciones y el uso apropiado de cada una de ellas. El principal inconveniente es que todos los estudios disponibles son frente a placebo, no existen estudios que comparen las distintas formulaciones de fentanilo ni tampoco se puede hacer comparaciones indirectas pues los diseños de los estudios son diferentes. La ventaja teórica de estas nuevas formulaciones es que pueden adaptarse a la necesidad del paciente (pacientes con xerostomía). El principal inconveniente es que no son intercambiables entre sí y por tanto siempre es necesario ver la dosis necesaria de manera individualizada. En esta revisión se destaca al fentanilo intranasal por su biodisponibilidad del 89%, concentración máxima plasmática (0,35-1,2 ng/ml) obtenida entre 12-15 minutos, a dosis de 50-200 µg/dosis, tiempo medio de alivio del dolor 7 minutos (máximo de 11 minutos) medido a los 10 minutos postdosis, duración de analgesia de 56 minutos y sin efecto de primer paso.

5.- EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

5.1 Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

El tratamiento con INFS se ha asociado a las reacciones adversas típicas de los opioides. Con frecuencia, la mayoría desaparecerá o disminuirá en intensidad con el uso mantenido del medicamento. Las reacciones adversas más graves son: depresión respiratoria (que puede conducir a apnea o parada respiratoria), depresión circulatoria, hipotensión y shock, por lo que se deberá hacer un estrecho seguimiento a todos los pacientes.

Los ensayos clínicos con INFS se diseñaron para evaluar la seguridad y eficacia en el tratamiento del dolor irruptivo. Todos los pacientes estaban recibiendo opioides al mismo tiempo, como morfina de liberación sostenida o fentanilo transdérmico para el dolor persistente, lo que dificulta la atribución causal inequívoca de los efectos adversos a INFS.

Para clasificar las reacciones adversas por frecuencia de aparición se utilizan las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); y muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Clasificación de órganos del sistema	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos psiquiátricos		Dependencia, insomnio
Trastornos en el sistema nervioso	Somnolencia, mareos, cefalea	Sedación, mioclonía, parestesia, disestesia, disgeusia
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Cinetosis
Trastornos cardiacos		Hipotensión
Trastornos vasculares		Rubor, sofoco
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Irritación de garganta	Depresión respiratoria, epistaxis, úlcera nasal, rinorrea
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos	Estreñimiento, estomatitis, boca seca
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hiperhidrosis	Dolor cutáneo, prurito
Trastornos generales		Pirexia

5.2 Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos

Kress HG et al. 2009				
Resultados				
	Fase titulación (n=119)	Fase de eficacia (n=111)	Fase de tolerabilidad (n=108)	Total (n=120)
%pacientes con ≥1 AE probable o posiblemente relacionado con el tratamiento	7(5,9)	6(5,4)	5(4,6)	16(13,3)
%pacientes con AE que conducen a retirada	5(4,2)	1(0,9)	50(46,3)	56(46,7)
% pacientes muertos	2(1,7)	1(0,9)	42(38,9)	45(37,5)
%pacientes con ≥1 AE	38(31,9)	22(19,8)	83(76,9)	99(82,5)
%pacientes con ≥1 AE grave	5(4,2)	3(2,7)	52(48,1)	57(47,5)
AE que ocurre en más 5% de pacientes:				
Progresión enfermedad neoplásica	9(7,6)	4(3,6)	55(50,9)	62(51,7)
Vértigo	6(5,0)	2(1,8)	2(1,9)	9(7,5)
Nauseas	3(2,5)	5(4,5)	10(9,3)	16(13,3)
Constipación	3(2,5)	0	9(8,3)	12(10,0)
Vómitos	3(2,5)	0	5(4,6)	8(6,7)
Anemia	3(2,5)	0	3(2,8)	6(5,0)
Astenia	2(1,7)	1(0,9)	8(7,4)	11(9,2)
Edema periférico	1(0,8)	1(0,9)	4(3,7)	6(5,0)
Ulcera decúbito	1(0,8)	0	5(4,6)	6(5,0)

Según los autores los acontecimientos adversos observados fueron considerados no relacionados con el fentanilo intranasal y si con la progresión de la enfermedad. Durante la fase de seguimiento los acontecimientos adversos más comunes fueron: náuseas, constipación, astenia, vértigo y vómitos.

Mercadante S, et al. 2009		
Resultados		
	INFS (N=122)	OTFC (N=118)
Total AE	56(45,9)	41(34,7)
%pacientes con ≥1 AE grave	13(10,7)	6(5,1)
%pacientes con ≥1 AE probable o posiblemente relacionado con el tratamiento	0(0,0)	0(0,0)
% pacientes muertos	5(4,0)	0(0,0)
%pacientes con AE que conducen a retirada	10(8,2)	8(6,8)
AE que ocurre en más 2% de pacientes:		
Nauseas	10(8,2)	9(7,6)
Vómitos	6(4,9)	4(3,4)
Constipación	5(4,1)	4(3,4)
Progresión de neoplasia	5(4,1)	0(0,0)
Diarrea	4(3,3)	3(2,5)
Mareos	4(3,3)	2(1,7)
Astenia	4(3,3)	2(1,7)
Infecciones del tracto urinario	3(2,5)	2(1,7)
Pirexia	3(2,5)	2(1,7)
Disnea	2(1,6)	4(3,4)
Somnolencia	2(1,6)	3(2,5)
Disgeusia	1(0,8)	3(2,5)
Ansiedad	0(0,0)	3(2,5)

5.3 Precauciones de empleo en casos especiales

Depresión respiratoria

Puede provocar depresión respiratoria clínicamente significativa. Los pacientes con dolor que reciben tratamiento crónico con opioides desarrollan tolerancia a la depresión respiratoria, por lo tanto, en

estos pacientes se reduce el riesgo, mientras que el uso concomitante de otros depresores del sistema nervioso central puede aumentarlo.

Enfermedad pulmonar crónica

En estos pacientes, los opioides pueden disminuir el impulso respiratorio y aumentar la resistencia de las vías respiratorias.

Deterioro de la función hepática o renal

Deberá ser administrado con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal de moderada a grave. No se ha evaluado la influencia de la insuficiencia hepática y renal en la farmacocinética de INFS.

Aumento de la presión intracraneal

Fentanilo deberá ser utilizado con precaución en pacientes que muestren evidencia de presión intracraneal elevada, trastorno de la consciencia o coma, pacientes con tumor cerebral o traumatismo craneal.

Cardiopatías

Fentanilo puede producir bradicardia. Deberá administrarse con precaución en pacientes que padezcan bradiarritmias. También deberá ser administrado con precaución en pacientes con hipotonía y/o hipovolemia.

Afección nasal

Si el paciente experimenta episodios repetidos de epistaxis o molestias nasales durante el tratamiento con Instanyl®, se deberá considerar una vía de administración alternativa para tratar el dolor irruptivo.

Resfriado común

La exposición general a fentanilo en pacientes con resfriado común sin tratamiento previo con un vasoconstrictor nasal es comparable a la obtenida en sujetos sanos.

Posible abuso y dependencia

Pueden desarrollarse tolerancia y dependencia física y/o psicológica tras la administración repetida de opioides como fentanilo. Sin embargo, la adicción iatrogénica por el uso terapéutico de opioides es rara en el tratamiento del dolor oncológico.

Síntomas de abstinencia

Los síntomas de abstinencia se pueden desencadenar al administrar sustancias con actividad antagonista de opioides, ej. naloxona, o analgésicos mixtos agonista/antagonista (ej. pentazocina, butorfanol, buprenorfina, nalbufina).

Tratamiento con otros medicamentos administrados por vía nasal

Cuando se inicie el tratamiento con INFS, se deberán valorar vías de administración alternativas para los tratamientos simultáneos de otras enfermedades concomitantes que pueden tratarse mediante administración vía nasal.

5.4 Interacciones:

1. No se recomienda el uso en pacientes que han sido tratados con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) en los 14 días previos debido a que se ha notificado un aumento grave e impredecible de la potencia analgésica de los opioides con inhibidores MAO.
2. Fentanilo se metaboliza principalmente por medio del sistema isoenzimático humano citocromo P450 3A4 (CYP3A4), por lo que pueden producirse interacciones cuando INFS se administra conjuntamente con agentes que afectan a la actividad de CYP3A4. La administración conjunta con agentes que inducen la actividad CYP3A4 puede reducir la eficacia de INFS. El uso concomitante de INFS e inhibidores potentes de CYP3A4 (ej. ritonavir, ketoconazol, itraconazol, trolendomicina, claritromicina y nelfinavir) o inhibidores moderados de CYP3A4 (ej., amprenavir, aprepitant, diltiazem, eritromicina, fluconazol, fosamprenavir, y verapamilo) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de fentanilo, lo que puede causar reacciones adversas graves al fármaco, incluyendo la depresión respiratoria mortal.

No se recomienda el uso concomitante de agonistas/antagonistas parciales de opioides (ej. buprenorfina, nalbufina, pentazocina). Estos fármacos tienen una elevada afinidad por los receptores de los opioides pero con una actividad intrínseca relativamente baja, por lo que antagonizan parcialmente el efecto analgésico de fentanilo, y pueden inducir síntomas de abstinencia en los pacientes dependientes de opioides.

6.- ÁREA ECONÓMICA ²

6.1 -Coste tratamiento por DDD / día y coste del tratamiento anual. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

Dado que este medicamento aún no está comercializado en España y las condiciones de financiación se desconocen, a la espera de su comercialización en nuestro país, se ha tomado como referencia el precio en otros países comunitarios.

Fármaco	Dosis	Coste por dosis (€)
Fentanilo intranasal	50 a 200 µg.	6,88
Fentanilo transmucosa	200 a 1600 µg.	6,88
Fentanilo tabletas	100 a 800 µg.	5,94
Fentanilo sublingual	100 a 800 µg.	5,77
Solución de oxycodona	5 a 50 mg	Hasta 2,31
Solución de morfina	10 a 100 mg	Hasta 1,15

Datos de: Scottish Medicines Consortium (SMC) assessment of product and advises NHS Boards and Area Drug and Therapeutic Committees (ADTCs) on its use in NHS Scotland: Fentanyl 50 micrograms / dose, 100 micrograms/dose, 200 micrograms / dose nasal spray (Instanyl) No. (579/09). Disponible en: [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/fentanyl%20\(Instanyl\)%20%20FINAL%20Oct%202009.doc%20for%20website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/fentanyl%20(Instanyl)%20%20FINAL%20Oct%202009.doc%20for%20website.pdf). (a día 29/01/2010: 1 £ = 1.15 €).

Estos datos representan dosis en general y no implican equivalencia terapéutica, La dosis utilizada para tratar el dolor irruptivo con morfina oral es de 1/6 de la dosis total diaria de morfina. También hay que tener en cuenta que: la dosis de las preparaciones de fentanilo se debe titular hasta conseguir una analgesia adecuada, los costes son por dosis y no cuentan con el coste de retratamiento para el mismo episodio (ver posología 3.3) y tanto fentanilo intranasal, transmucosa, tabletas y sublingual tienen indicación aprobada para dolor irruptivo sin embargo la morfina y oxicodona no tienen aprobada esta indicación.

7.- ÁREA DE CONCLUSIONES

7.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta. Lugar en terapéutica.

INFS está autorizado para el tratamiento del dolor irruptivo en adultos que ya reciben tratamiento de mantenimiento con opioides para el dolor crónico oncológico.

Los datos publicados hasta el momento muestran que la INFS es más eficaz que el placebo en el tratamiento del dolor irruptivo en pacientes oncológicos. El único ensayo frente a comparador activo es frente a OTFC, y no existen datos frente a morfina en ninguna de sus presentaciones de liberación inmediata, que a pesar de no tener la indicación autorizada se considera de elección.

El ensayo frente a OTFC es un estudio abierto que incluyó a pacientes con una intensidad del dolor <4 y con respuesta parcial a morfina de acción inmediata. Se trataba pues de pacientes con un dolor irruptivo leve-moderado y que no coincide con los pacientes candidatos en la práctica clínica habitual. En este ensayo comparativo la variable principal fue la determinación del tiempo hasta alivio significativo del dolor valorado por la técnica *stopwatch*. A pesar de los resultados significativos del ensayo en la valoración de la variable principal (5 min de diferencia), no se trata de un método validado en la valoración del dolor irruptivo oncológico. En cuanto a la valoración del resto de resultados de eficacia destaca que la mayoría de pacientes que recibieron tratamiento INFS requirieron una segunda dosis y el porcentaje de pacientes que requirieron medicación de rescate fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron INFS. En el resto de variables valoradas, los resultados también favorecieron a INFS, pero las diferencias a los 60 min (PID0-60y GI60) no fueron clínicamente relevantes.

En cuanto a la seguridad de INFS, los pacientes incluidos en los ensayos, recibieron tratamiento concomitante con opioides como morfina de liberación sostenida o fentanilo transdérmico para el dolor persistente, por lo que la atribución causal a INFS es compleja. En general, el perfil de seguridad de INFS no parece diferir del de otras formulaciones de liberación inmediata de fentanilo, excepto de los efectos adversos locales relacionados con la vía de administración (un único paciente presentó úlceras en mucosa nasal que se recuperaron tras la suspensión del tratamiento).

El INFS podría ser una ventaja en aquellos pacientes que no toleren por vía oral (náuseas, vómitos, mucositis, boca seca o xerostomía). La xerostomía es un síntoma de especial relevancia en los

pacientes oncológicos, situando su prevalencia en un 70%.^{10,11} Este síntoma podría ser una limitación para las formulaciones orales que deberían reservarse a pacientes con buen nivel de salivación. Esto plantearía al fentanilo intranasal como una alternativa en pacientes que presentan xerostomía (>70% de pacientes con cáncer terminal), pero esto no ha sido valorado en los ensayos realizados. Tampoco queda claro que los resultados de este estudio permita extrapolar el uso de fentanilo intranasal a más del 70% de cáncer terminales que presenten xerostomía.

Es importante considerar que las diferentes presentaciones de fentanilo de liberación inmediata no son intercambiables entre sí y debe tomarse precauciones en caso de intercambio de formulaciones para evitar la sobredosificación y considerar además que la respuesta al fentanilo intranasal no ha demostrado una clara relación dosis-respuesta, por tanto siempre es necesario ver la dosis necesaria de manera individualizada.

En cuanto al coste por dosis podemos considerar que es similar al resto de los diferentes preparados de fentanilo, igual al comparador activo empleado en los ensayos clínicos disponibles (fentanilo transmucosa oral) y muy superior a morfina. Al margen del coste/dosis, debemos considerar que en el único ensayo clínico de INFS frente a OTFC, los pacientes tratados con INFS necesitaron para controlar su dolor irruptivo una segunda dosis de fentanilo intranasal más que con fentanilo transmucosa, por tanto su coste/episodio sería superior a este.

Con los estudios disponibles actualmente podemos concluir que el fentanilo intranasal no supone ningún avance terapéutico en el tratamiento del dolor irruptivo en adultos que ya reciben tratamiento de mantenimiento con opiodes para el dolor crónico oncológico.

La propuesta de los autores del informe es que sea clasificado como: no supone un avance terapéutico

8.- BIBLIOGRAFÍA.

- 1 Instanyl® ficha técnica del producto. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/instanyl/emea-combined-h959es.pdf>. [Consultado el 19 de noviembre de 2009].
- 2 Scottish Medicines Consortium (SMC) assessment of product and advises NHS Boards and Area Drug and Therapeutic Committees (ADTCs) on its use in NHS Scotland: Fentanyl 50 micrograms / dose, 100 micrograms/dose, 200 micrograms / dose nasal spray (Instanyl) N°. (579/09). Disponible en: [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/fentanyl%20\(Instanyl\)%20%20FINAL%20Oct%202009.doc%20for%20website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/fentanyl%20(Instanyl)%20%20FINAL%20Oct%202009.doc%20for%20website.pdf). [Consultado el 17 de diciembre de 2009].
- 3 Martindale on line. Guía completa de consulta farmacoterapéutica. 2009 Pharma Editores. S.L. <http://www.imedicinas.com/MD/Open.php?asIdent=17192-a2-p>. [Consultado el 19 de noviembre de 2009].
- 4 Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Cuidados Paliativos. Guía de Práctica Clínica sobre Cuidados Paliativos. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA N° 2006/08. Disponible en: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_428_Paliativos_Osteba_compl.pdf. [Consultado el 25 de noviembre de 2009].
- 5 London New Drugs Group APC/DTC. Briefing. Fentanyl preparations for breakthrough cancer pain. August 2009. Disponible en: http://www.nelm.nhs.uk/upload/Fentanyl%20August%202009_2.pdf. [Consultado el 25 de noviembre de 2009].
- 6 EMEA. Evaluation of Medicines for Human Use. Assessment report for Instanyl . Julio de 2009. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/instanyl/H-959-en6.pdf>. [Consultado el 25 de noviembre de 2009].
- 7 Note for guidance on clinical investigation of medicinal products for treatment of nociceptive pain <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/061200en.pdf> [Consultado el 30 de noviembre de 2009].
- 8 Kress HG, Oroska A, Kaczmarek Z, Kaasa S, Colberg T, Nolte T. Efficacy and tolerability of intranasal fentanyl spray 50 to 200 microg 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.
- 9 Mercadante S, Radbruch L, Davies A, Poulain P, Sitte T, Perkins P, Colberg T, Camba MA. A comparison of intranasal fentanyl spray with oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough cancer pain: an open-label, randomised, crossover trial. Curr Med Res Opin 2009; 25:2805-15.
- 10 Chaushu G, Bercovici M, Dori S, et al. Salivary flow and its relation with oral symptoms in terminal ill patients. Cancer 2000; 88:984-987.
- 11 Eweenwy MP, Bagg J, Baxter WP, Aitchison TC. Oral disease in terminal ill cancer patients with xerostomia. Oral Oncol 1998; 34:123-126.