

## DOLOR ONCOLÓGICO DE DIFÍCIL CONTROL Y PAPEL DEL FENTANILO INTRANASAL CON PECTINA

### Investigación clínica del fentanilo intranasal con pectina

Luis Cabezón Gutiérrez\* y Parham Khosravi Shahi

Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario de Torrejón, Torrejón de Ardoz, Madrid, España

#### PALABRAS CLAVE

Fentanilo;  
Transmucosa;  
Intranasal;  
Pectina

#### KEYWORDS

Fentanyl;  
Transmucosal;  
Intranasal;  
Pectin

#### Resumen

A pesar del tratamiento adecuado del dolor basal crónico con opioides mayores, determinados pacientes sufren exacerbaciones transitorias e intensas de inicio rápido, corta duración y gran intensidad denominadas dolor irruptivo. Este tipo de dolor requiere un tratamiento específico con analgésicos capaces de mimetizar las características del episodio de dolor irruptivo. Entre esos analgésicos destaca la formulación de fentanilo de absorción transmucosa nasal a base de pectina (PecFent®), cuyo desarrollo clínico se resume brevemente en este artículo.

© 2015 Sociedad Española de Cuidados Paliativos. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

#### Clinical research in fentanyl pectin nasal spray

#### Abstract

Despite adequate control of chronic cancer pain with major opioids, some patients experience transitory and intense exacerbations. These exacerbations, known as breakthrough pain, are characterized by rapid onset, short duration and strong intensity. Episodes of breakthrough pain require specific treatment with analgesics tailored to relieve this type of pain. Notable among these analgesics is a transmucosal nasal fentanyl formulation in a pectin-based gel (PecFent®), whose clinical development is summarized in this article.

© 2015 Sociedad Española de Cuidados Paliativos. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lcabezon@torrejonsalud.com (L. Cabezón Gutiérrez).

## Introducción

El dolor oncológico es un síntoma muy prevalente. El 30-40% de los pacientes oncológicos en los estadios iniciales y el 70-90% en las fases más avanzadas de la enfermedad presentan dolor<sup>1</sup>. La presencia del dolor deteriora seriamente la calidad de vida de los pacientes con cáncer, sobre todo cuando su manejo es inadecuado. El tipo de dolor oncológico más frecuente es el crónico, que habitualmente requiere fármacos de segundo-tercer escalón para su control. Sin embargo, a pesar del tratamiento basal con opioides mayores, muchos pacientes sufren con frecuencia exacerbaciones puntuales del dolor (dolor irruptivo oncológico [DIO]) debido a diferentes causas, en ocasiones previsible y en otras inesperadas. Además del sufrimiento que conllevan, estos episodios constituyen un problema importante para el paciente oncológico, pues generan gran carga de ansiedad y añaden incapacidad funcional, lo cual se traduce en una mayor dificultad para controlar el dolor basal. El concepto de DIO es relativamente reciente. El interés actual está conduciendo a un proceso de mejor conceptualización y, por lo tanto, a una mejoría en su diagnóstico y tratamiento<sup>2</sup>. Además, la presencia de dolor irruptivo se considera como un factor de mal pronóstico en el tratamiento del dolor oncológico, y se ha correlacionado con un incremento de los síntomas depresivos y trastornos emocionales, incremento de la dependencia física, empeoramiento de la calidad de vida e incremento del gasto sanitario<sup>3</sup>.

## Manejo del dolor irruptivo

El primer paso en el abordaje del tratamiento del dolor oncológico es el abordaje específico sobre la causa del dolor, y, en este caso, la primera causa de dolor oncológico es la enfermedad neoplásica. Por tanto, medidas como la radioterapia, la quimioterapia, la hormonoterapia, etc. presentan un efecto analgésico como consecuencia de la reducción del tamaño tumoral.

Las consideraciones generales para un correcto tratamiento de las crisis del dolor irruptivo son<sup>4-7</sup>:

- El dolor irruptivo es un síntoma que puede aparecer en cualquier momento de la evolución de la enfermedad oncológica y debe ser tratado y controlado tan pronto como aparezca.
- Es importante identificar y actuar sobre el agente específico que provoca el dolor irruptivo, y se puede hacer de manera preventiva (p. ej., el dolor irruptivo tipo

incidental de la deambulación programada o del aseo o de la cura de la úlcera).

- El tratamiento analgésico del dolor irruptivo es específico y no sustituye al tratamiento del dolor basal (con opioides).

El dolor irruptivo varía de una persona a otra, por lo que no se puede establecer una terapia generalizada.

Clásicamente, en los pacientes ambulatorios se han utilizado, para el control del DIO, las formulaciones orales de liberación rápida de los mismos opioides de liberación lenta prescritos al paciente para el control del dolor oncológico crónico de base (morfina, oxicodona, hidromorfona), de la misma manera en la que se utilizan para la titulación opioide, sin existir evidencia científica que avale su eficacia en el dolor irruptivo.

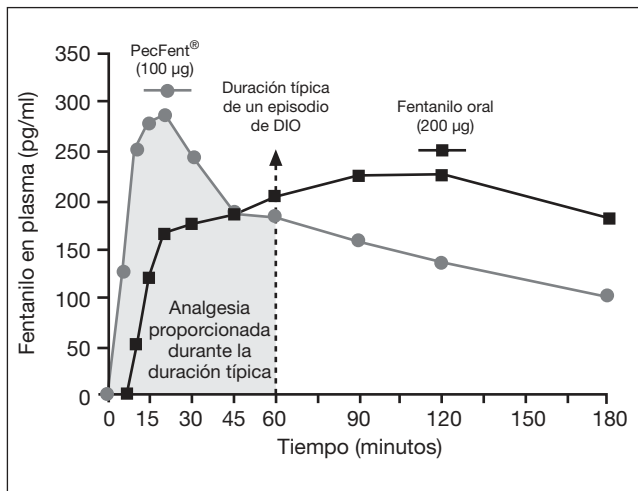
Estas formulaciones orales de liberación rápida de los opioides mayores (morfina y oxicodona) no son capaces de mimetizar las características del episodio de dolor irruptivo (tabla 1)<sup>8</sup>, ya que tras su administración por vía oral el inicio de acción es lento y se sitúa en unos 30-40 min. La duración de acción de estos analgésicos es más larga (vida media en torno a las 4 h) que la duración del episodio de dolor irruptivo (habitualmente < 30-60 min). Además, tanto la morfina como la oxicodona son fármacos hidrofílicos, lo que dificulta su absorción por vía transmucosal. La metadona administrada por vía oral tendría un inicio de acción más rápido (de unos 10-15 min); sin embargo, su duración de acción es prolongada, con una vida media de 4-6 h. Por otra parte, la posología y la farmacocinética de la metadona no están bien establecidas.

Posteriormente se ha incorporado al arsenal terapéutico las formulaciones transmucosales orales de fentanilo, con un inicio de acción más rápido (en torno a los 10-15 min) cuando son administradas correctamente, y con una vida media más corta (de 1-2 h). Con ello se podría conseguir, en teoría, un inicio de analgesia más rápido, sin añadir mayores efectos secundarios al tratamiento analgésico de base. Sin embargo, en la práctica clínica, en muchas ocasiones estas formulaciones transmucosales orales de fentanilo se absorben solo parcialmente por vía transmucosa y otra parte se absorbe por vía digestiva como consecuencia de su deglución (tabla 1, última fila)<sup>9,10</sup>. Hasta la fecha se han comercializado en nuestro país 5 fentanilos transmucosales orales (Abstral®, Effentora®, Actiq®, Breakyl® y Avaric®) y dos intranasales (PecFent® e Instanyl®).

Son muchos los autores<sup>5,11-13</sup> que, con los resultados de que disponemos, consideran como mejor opción para optimizar el tratamiento del dolor irruptivo o bien la morfina

**Tabla 1** Características farmacocinéticas de los opioides de liberación rápida utilizados en el dolor oncológico irruptivo<sup>4,9,10</sup>

Fármaco	Inicio de la acción (min)	Duración de la acción (h)	Biodisponibilidad (%)
Oxicodona	30	4-6	73
Morfina	30-40	3-6	50
Hidromorfona	30	4-5	50
Metadona	10-15	4-6	80
Fentanilo transmucoso <sup>9,10</sup>	10-15	1-2	50



**Figura 1** PecFent® dotado de la tecnología PecSys™ es capaz de modular la farmacocinética del fentanilo intranasal<sup>14</sup>. DIO: dolor irruptivo oncológico.

intravenosa o bien los fentanilos transmucosales, adecuando siempre uno u otros a las características del paciente en relación con su cavidad bucal, su capacidad de comprensión del tratamiento a seguir y su ubicación (domicilio, unidad hospitalaria), que condicionarán su mayor o menor gravedad clínica y adherencia al tratamiento.

Para mejorar los problemas de absorción de las formulaciones transmucosales orales de fentanilo se ha desarrollado PecFent®, que es una nueva formulación transmucosal intranasal de fentanilo con pectina, dotada de la tecnología patentada PecSys™, que favorece una absorción más rápida y controlada de fentanilo desde la mucosa nasal. Como se puede observar en la figura 1, la tecnología PecSys™ de PecFent® es capaz de modular la farmacocinética del fentanilo administrado por vía intranasal, lo que permite una mejor mimetización de las características del episodio del dolor irruptivo, en comparación con las formulaciones transmucosales orales de fentanilo (fig. 1).

## Desarrollo clínico del fentanilo intranasal con pectina

El spray intranasal de fentanilo con pectina (PecFent®) utiliza un sistema novedoso de administración basado en la pectina, que permite la gelificación de la solución acuosa cuando se aplica sobre la superficie de la mucosa nasal. La innovadora tecnología PecSys™ permite que la absorción del fentanilo se realice de forma controlada y gradual a partir del gel de pectina formado en la cavidad nasal, siendo esto la principal diferencia y ventaja respecto al sistema de administración intranasal mediante solución acuosa de citrato de fentanilo (Instanyl®)<sup>14</sup>.

Las dosis disponibles en el mercado son de 100 y 400 µg. De forma resumida, la tecnología PecSys™ consiste en:

- La formación de una matriz de gel en la cavidad nasal tras la pulverización del spray, como consecuencia de la interacción entre las cadenas de pectina y los iones

de calcio presentes en las secreciones nasales, por la que se absorbe el fentanilo<sup>14</sup>.

- Tras la absorción del fentanilo, el gel es eliminado de la cavidad nasal por la acción natural de los cilios<sup>14</sup>.
- La pectina, debido a su gran tamaño molecular, ni es metabolizada ni es absorbida hasta que llega al intestino grueso, donde es digerida por la microflora del colon<sup>14</sup>.
- Esto permite la absorción rápida y controlada de fentanilo desde la mucosa nasal, permitiendo el alivio del dolor irruptivo en unos 5 min, con una cobertura eficaz de aproximadamente 60 min. Además, la inmensa mayoría de los episodios de dolor irruptivo tratados con PecFent® no necesita medicación adicional de rescate<sup>15-17</sup>.

La difusión del fentanilo de un modo controlado a través del gel permite modular el perfil farmacocinético, para proporcionar un inicio de acción rápido<sup>14</sup>. En un ensayo aleatorizado<sup>18,19</sup>, el  $T_{max}$  (tiempo máximo) para el spray intranasal de fentanilo con pectina (PecFent®) de 100-800 µg fue independiente de la dosis y significativamente inferior al del fentanilo transmucoso oral de 200 µg (15-21 frente a 90 min;  $p < 0,01$ ). Además, la  $C_{max}$  (concentración máxima) de fentanilo administrado con PecFent® de 200 µg fue 2,3 veces la observada con 200 µg de Actiq®<sup>18,19</sup>.

Además se ha demostrado que la absorción de PecFent® no se ve influida por la rinitis no tratada. En el estudio CP048, que estudió la eficacia de PecFent® en pacientes con rinitis alérgica, el grupo de pacientes tratados con oximetazolina nasal presentó una disminución en la absorción de fentanilo clínicamente significativa, sin verse alterada en los paciente con rinitis no tratada con vasoconstrictores<sup>20</sup>.

La eficacia de las dosis tituladas de PecFent® en el dolor irruptivo se ha evaluado en múltiples ensayos clínicos multicéntricos (los resultados de los 2 principales estudios se resumen en la tabla 2)<sup>15,16</sup>.

Según un estudio publicado recientemente, no parecen existir diferencias de eficacia entre el fentanilo intranasal mediante solución acuosa (Instanyl®) y el basado con pectina (PecFent®), con similar reducción en la intensidad del dolor a los 10 min y de efectos adversos<sup>21</sup>. Pero es importante indicar que PecFent® ha demostrado un inicio en el alivio del dolor a los 5 min<sup>22</sup> e Instanyl® a los 10 min<sup>23</sup> y, ante todo, que PecFent® asegura la equianalgesia entre episodios. La utilización de PecFent® reduce de forma significativa el goteo de la solución comparado con Instanyl® ( $1,5 \pm 0,4$  frente a  $5,8 \pm 1,6$  cm)<sup>24</sup>, mejorando la tolerabilidad al producto y evitando la deglución de la solución. Gracias a ello, la rapidez en el inicio de acción mejora y se evita: a) una innecesaria analgesia tardía que provocaría el fentanilo ingerido y b) el aumento de los efectos secundarios de dicha analgesia tardía.

Por tanto, PecFent® ha demostrado que proporciona un rápido alivio del dolor irruptivo desde los 5 min de su administración y que es bien tolerado, tanto de forma sistémica como nasal (tabla 3)<sup>15-17</sup>.

## Conclusiones

Actualmente se dispone de un amplio arsenal terapéutico para el manejo del dolor irruptivo, en el que destaca

**Tabla 2** Resumen de los ensayos fase III que evalúan la eficacia de PecFent®<sup>15,16</sup>

Parámetro	Estudio CP043/06/FCNS <sup>15</sup>	Estudio CP044/06/FCNS <sup>16</sup>
<i>Fase abierta de ajuste de dosis</i>		
Diseño	Dosis inicial de PecFent® de 100 µg con un aumento secuencial a 200, 400 u 800 µg según las necesidades hasta alcanzar una dosis efectiva	
Número de pacientes que identificaron una dosis efectiva	83 (72,8%) de 114 pacientes incluidos	84 (79,2%) de 110 pacientes incluidos
<i>Fase aleatorizada, doble ciego, con múltiples cruces de tratamiento</i>		
Diseño	Pacientes incluidos que completaron satisfactoriamente la fase de titulación. Se trataron hasta 10 episodios con la dosis efectiva previamente identificada de PecFent® o del comparador Se permitió el tratamiento con la medicación de rescate habitual para el dolor del paciente si el alivio de este era insuficiente 30 min después de la administración	
Comparadores	PecFent® (7 episodios) frente a PLNS (3 episodios)	PecFent® (5 episodios) frente a MLR
Número de pacientes	73	79
Variable de valoración 1	Promedio de la suma de las diferencias de intensidad del dolor a los 30 min	Promedio de la suma de las diferencias de intensidad del dolor a los 15 min
Objetivo primario	Diferencia de intensidad del dolor acumulada a los 30 min (media de 6,57 para PecFent® frente a 4,45 para placebo; p < 0,0001)	Diferencia de intensidad del dolor a los 15 min (media de 2,9 para PecFent® frente a 2,6 para MLR; p < 0,01)
Otros objetivos	PecFent® proporcionó una reducción relevante del dolor a los 10 min de su administración. Dicha reducción fue relevante clínica y estadísticamente significativa desde los 5 min de su administración en adelante El 87% de los pacientes fueron seleccionados para continuar con PecFent® a la finalización del estudio	PecFent® fue bien tolerado, tanto de forma sistemática como nasal. No hubo síntomas ni hallazgos clínicos de relevancia asociados a la administración nasal PecFent® proporcionó un rápido y relevante alivio del dolor que mimetizó las características y duración del episodio de DIO frente a MLR

DIO: dolor irruptivo oncológico; MLR: morfina de liberación rápida; PL: placebo; PLNS: espray intranasal de placebo.

**Tabla 3** Resumen de los estudios fase III con PecFent®<sup>15,16</sup>

Estudio	Eficacia	Seguridad/aceptación
CPO43: estudio de eficacia-controlado con placebo	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alivio del dolor desde los 5 min</li> <li>Relevante alivio del dolor desde los 10 min</li> <li>Mantenida durante el episodio</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Excelente perfil de seguridad</li> <li>Sin efectos adversos nasales</li> </ul>
CPO44: estudio de eficacia-controlado con MLR	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alivio del dolor desde los 5 min</li> <li>Relevante alivio del dolor desde los 10 min</li> <li>Superior alivio del dolor a MLR durante el episodio irruptivo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Excelente perfil de seguridad</li> <li>Sin efectos adversos nasales</li> <li>Pacientes satisfechos/muy satisfechos en el 84% de los episodios</li> </ul>
CPO45: estudio de consistencia y seguridad-abierto a largo plazo	<ul style="list-style-type: none"> <li>Consistente, eficacia sostenida:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- 94% de episodios no requirieron medicación adicional</li> <li>- 90% de pacientes no requirieron incrementar la dosis</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Excelente perfil de seguridad</li> <li>Sin efectos adversos nasales</li> <li>Alta aceptación: 90-97% satisfechos/muy satisfechos con la eficacia sostenida y la rapidez</li> </ul>

MLR: morfina de liberación rápida.

PecFent® (espray intranasal de fentanilo con pectina), que es capaz de mimetizar con precisión la mayoría de los episodios de dolor irruptivo, si bien es necesario adecuar a las características de dicho dolor un tipo u otro de opioide y la forma de administración. La evidencia científica de PecFent® presenta un grado de recomendación IB, demostrando que proporciona un rápido alivio del dolor (a los 5 min de su administración) y su duración es corta (1 h); además, es bien tolerado, tanto de forma sistémica como nasal.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Khosravi Shahi P, Castillo A, Pérez-Manga G. Manejo del dolor oncológico. *An Med Interna*. 2007;24:554-7.
- Bruera E, Kim HN. Cancer pain. *JAMA*. 2003;290:2476-9.
- Sepulveda C, Marlin A, Yoshida T, Ulrich A. Palliative care: the World Health Organization's global perspective. *J Pain Symptom Manage*. 2002;24:91-6.
- Opioids in Palliative Care: Safe and Effective Prescribing of Strong Opioids for Pain in Palliative Care of Adults. National Collaborating Centre for Cancer (UK), editor. *Source Cardiff (UK): National Collaborating Centre for Cancer (UK)*; 2012.
- Escobar Y, Mañas A, Juliá J, Gálvez R, Zaragoza F, Margarit C, et al. Optimal management of breakthrough cancer pain (BCP). *Clin Transl Oncol*. 2012;15:526-34.
- Dickman A. Integrated strategies for the successful management of breakthrough cancer pain. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2011;5:8-14.
- Pérez CJ. Update on the use of opioids in acute, chronic, and breakthrough pain: an international symposium. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2011;58:462-4.
- Porta-Sales J, Garzón Rodríguez C, Juliá Torras J, Casals Merchán M. Cancer-related breakthrough pain. *Med Clin (Barc)*. 2010;135:280-5.
- Actiq®. Ficha técnica. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es>
- Effentora®. Summary of Product Characteristics. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/CIMA>
- Mercadante S, Valle A, Porzio G, Aielli F, Adile C, Ficorella C, et al. Relationship between background cancer pain, breakthrough pain, and analgesic treatment: a preliminary study for a better interpretation of epidemiological and clinical studies. *Curr Med Res Opin*. 2013;29:667-71.
- Davies A, Buchanan A, Zeppetella G, Porta-Sales J, Likar R, Weismayr W, et al. Breakthrough cancer pain: an observational study of 1000 european oncology patients. *J Pain Symptom Manage*. 2013;46:619-28.
- Smith HS. Considerations in selecting rapid-onset opioids for the management of breakthrough pain. *J Pain Res*. 2013;6:189-200.
- Watts P, Smith A. PecSys: in situ gelling system for optimised nasal drug delivery. *Drug Deliv*. 2009;6:543-54.
- Portenoy RK, Burton AW, Gabrail N, Taylor D; Fentanyl Pectin Nasal Spray 043 Study Group. A multicenter, placebo-controlled, double-blind, multiple-crossover study of Fentanyl Pectin Nasal Spray (FPNS) in the treatment of breakthrough cancer pain. *Pain*. 2010;151:617-24.
- Fallon M, Reale C, Davies A, Kumar K, Stachowiak A, Galvez R; Fentanyl Nasal Spray Study 044 Investigators Group. Efficacy and safety of fentanyl pectin nasal spray compared with immediate-release morphine sulfate tablets in the treatment of breakthrough cancer pain: a multicenter, randomized, controlled, double-blind, double-dummy multiple-crossover study. *J Support Oncol*. 2011;9:224-31.
- Portenoy RK, Raffaelli W, Torres LM, Lux AE, Kumar K, Stachowiak A, et al; Fentanyl Nasal Spray Study 044 Investigators Group. Longterm safety, tolerability, and consistency of effect of fentanyl pectin nasal spray for breakthrough cancer pain in opioid-tolerant patients. *J Opioid Manag*. 2010;6:319-28.
- Fisher A, Watling M, Smith A, Knight A. Pharmacokinetics and relative bioavailability of fentanyl pectin nasal spray 100-800 µg in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2010;48:860-7.
- Lyseng-Williamson K. Espray intranasal de fentanilo con pectina. *CNS Drugs*. 2011;25:511-22.
- Fisher T, Smith A, Knight A. The pharmacokinetic of fentanyl pectin nasal spray are not affected by allergic rhinitis. 12th Research Congress of the European Association for Palliative Care. Lisbon, Portugal. 18-21 May 2011.
- Mercadante S, Prestia G, Adile C, Casuccio A. Intranasal fentanyl (INFS) versus fentanyl pectyn nasal spray (FPNS) for the management breakthrough cancer pain in doses proportional to basal opioid regimen. *J Pain*. 2014;15:602-7.
- PecFent®. Summary of Product Characteristics. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/CIMA>
- Instanyl®. Ficha técnica. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/CIMA>
- Castile J, Cheng YH, Simmons B, Perelman M, Smith A, Watts P. Development of in vitro models to demonstrate the ability of PecSys®, an in situ nasal gelling technology, to reduce nasal run-off and drip. *Drug Dev Ind Pharm*. 2013;39:816-24.