

Tapentadolo

Descrizione del farmaco

Opioidi - N02AX06

Palexia® PRODOTTI FORMENTI

30 cpr ril mod **50 mg** - € 23,38

30 cpr ril mod **100 mg** - € 46,10

30 cpr ril mod **150 mg** - € 59,49

30 cpr ril mod **200 mg** - € 72,55

30 cpr ril mod **250 mg** - € 90,69

Classe A - Tipo di ricetta: **RNR Tabella II D**

Procedura di registrazione: **mutuo riconoscimento**

Indicazione del nuovo principio attivo

Trattamento, negli adulti, del dolore cronico severo che può essere trattato in modo adeguato solo con analgesici oppioidi.

Il nostro giudizio

Tapentadolo sembra avere un'efficacia simile ad oxycodone nella riduzione del dolore severo non neoplastico. Le evidenze ottenute finora fanno identificare il farmaco come una delle possibili alternative al trattamento con morfina, tuttavia il suo ruolo in terapia rimane da definire.

Punti chiave

- Tapentadolo è un oppiaceo forte con duplice meccanismo d'azione: agonismo sul recettore μ e inibizione della ricaptazione di noradrenalina a livello del SNC: strutturalmente simile a tramadolo, presenta nei suoi confronti alcuni vantaggi di tipo metabolico. Tuttavia tapentadolo è una sostanza con potenziale tossicomane analogo ad altri oppioidi quali morfina, idromorfone e oxycodone.
- Gli studi finora pubblicati, di breve durata (tre mesi ad eccezione di 1 studio di 1 anno) sono stati condotti nel trattamento di condizioni dolorose croniche (artrosi, mal di schiena, neuropatia diabetica).
- In tali studi, tapentadolo e oxycodone hanno determinato un'analoga remissione del dolore, ma tapentadolo è risultato associato a una minore incidenza di effetti indesiderati tipici degli oppiacei forti, in particolare gastrointestinali (nausea, vomito e stipsi).
- Anche se rari, alle dosi raccomandate di tapentadolo a rilascio prolungato, sono stati segnalati casi di sindrome serotoninergica, in particolare quando utilizzato in combinazione con altri farmaci serotoninergici come gli inibitori del re-uptake della serotonina. Il farmaco va evitato in soggetti in trattamento con inibitori della monoammina ossidasi.
- Non esistono al momento dati pubblicati sull'uso di tapentadolo nel dolore di origine neoplastica né studi comparativi con altri oppiacei forti.

Background

Il dolore cronico è la causa più frequente di disabilità a lungo termine che tende maggiormente a minare la qualità della

vita. A maggior ragione lo è la forma cronica severa, in cui al protrarsi nel tempo del dolore si associa una sua notevole intensità.

Il dolore cronico severo è difficile da trattare e, pur disponendo attualmente di numerosi farmaci, riuscire a bilanciare la remissione del dolore con la capacità del paziente di tollerare l'intervento terapeutico può risultare una sfida complessa. È stato evidenziato che una sostanza dotata di azione agonista sul recettore μ degli oppiacei, associata ad inibizione della ricaptazione delle monoamine, può determinare un miglioramento del suo range terapeutico.

I meccanismi d'azione differenti, complementari, possono infatti aumentare in modo sinergico o additivo l'efficacia analgesica e/o attenuare gli effetti avversi degli agonisti puri dei recettori μ degli oppiacei. Il primo prodotto a presentare questo duplice meccanismo d'azione è stato il tramadolo¹, in grado di agire sia come debole agonista dei recettori μ , sia come inibitore della ricaptazione di noradrenalina e serotonina. Tale farmaco presenta tuttavia numerosi limiti, prevalentemente derivanti dal suo complesso metabolismo: è un pro-farmaco che necessita di attivazione metabolica; i due enantiomeri presentano attività diversificata e sono metabolizzati con velocità diverse; è metabolizzato attraverso il citocromo P450 isoenzima 2D6, caratterizzato da notevole polimorfismo genetico (che può condizionare la risposta analgesica nel singolo paziente) e da alto rischio di interazioni in grado di inibire o indurre gli enzimi del citocromo P450.

Tapentadolo è un nuovo analgesico centrale dotato del duplice meccanismo d'azione in precedenza ricordato - agonismo sul recettore μ (affinità circa 50 volte inferiore rispetto alla morfina) e inibizione della ricaptazione di noradrenalina - studiato per superare i limiti del tramadolo a cui è strutturalmente correlato. Il farmaco non dà luogo ad enantiomeri e il metabolismo avviene principalmente attraverso coniugazione di fase II con formazione di metaboliti glucuronati o solfati. È una sostanza stupefacente, con potenziale tossicomane analogo ad altri farmaci quali morfina, idromorfone e oxycodone, inserito come specialità medicinale in allegato III-bis, nella tabella II, sezione D del DPR 309/90 (forma farmaceutica diversa dalla parenterale). Tapentadolo è stato registrato in Italia in compresse a rilascio immediato e prolungato con i marchi *Yantil*® e *Palexia*® rispettivamente; tuttavia la forma a rilascio immediato, per il dolore acuto da moderato a severo, non è attualmente in commercio.

*Posologia*²: in caso di soggetti non in trattamento con analgesici oppiacei si deve iniziare con dosaggi singoli di 50 mg 2 volte/die. Per pazienti già in terapia con analgesici oppiacei, possono essere richiesti dosaggi iniziali più elevati. Dosaggi giornalieri totali superiori a 500 mg di tapentadolo non sono raccomandati.

Efficacia

L'efficacia di tapentadolo a rilascio prolungato (PR) è stata valutata con studi di fase III su dolore cronico di tipo artrosico al ginocchio, low-back pain (LBP, lombalgia o mal di schiena) e dolore neuropatico diabetico. I dati a supporto della domanda di registrazione a livello europeo sono derivati dai tre studi di efficacia di fase III³⁻⁵ e da una analisi aggregata di dati⁶ di due studi pubblicati^{3,4} e di uno non pubblicato^a. Un primo studio³ della durata di 3 mesi è stato

a. La tabella con le caratteristiche degli studi è riportata in www.dialogosuifarmaci.it.

tabella 1**End point primari di efficacia del tapendadolo osservati nei singoli studi**

Studio e outcome	Tapendadolo PR 100-250 mg 2 volte/die	Oxicodone CC 20-50 mg 2 volte/die
Afilalo³ - Riduzione intensità di dolore artrosico al ginocchio (N=1.023)		
Riduzione alla settimana 12 (differenza media minimi quadrati vs placebo)	-0,7 (da -1,04 a -0,33; p <0,001)	-0,3 (da -0,68 a 0,02; p=ns)
Riduzione nelle 12 settimane di mantenimento (differenza media minimi quadrati vs placebo)	-0,7 (da -1,00 a -0,33; p <0,001)	-0,3 (da -0,67 a 0; p<0,049)
Buynak⁴ - Riduzione intensità di dolore del mal di schiena (N=981)		
Riduzione alla settimana 12 (differenza media minimi quadrati vs placebo)	-0,8 (da -1,22 a -0,47; p<0,001)	-0,9 (da -1,24 a -0,49; p<0,001)
Riduzione nelle 12 settimane di mantenimento (differenza media minimi quadrati vs placebo)	-0,7 (da -1,06 a -0,35; p<0,001)	-0,8 (da -1,16 a -0,46; p<0,001)
Schwartz⁵ - Riduzione intensità di dolore per neuropatia diabetica (N=588)		
Riduzione alla settimana 12 (differenza media minimi quadrati vs placebo)	-1,3 (da -1,70 a -0,92; p<0,001)	
Lange⁶ - Riduzione intensità del dolore (N=3.001)		
Riduzione alla settimana 12 (differenza media minimi quadrati vs placebo)	-0,6 (da -0,80 a -0,39; p<0,001)	-0,3 (da -0,53 a 0,12; p<0,002)
Riduzione nelle 12 settimane di mantenimento (differenza media minimi quadrati vs placebo)	-0,5 (da -0,73 a -0,34; p<0,001)	-0,3 (da -0,52 a -0,14; p<0,001)

La significatività statistica è misurata rispetto a placebo

condotto su 1.023 pazienti con artrosi al ginocchio e dolore al basale \geq a 5 punti di una scala numerica soggettiva di 11 punti, in cui il punto 0 corrisponde ad assenza di dolore e il punto 10 al massimo dolore possibile. Il tapendadolo PR alle dosi da 100 a 250 mg 2 volte/die, è stato confrontato con oxicodone a cessione controllata (CC) 20-50 mg somministrati ogni 12 ore, e placebo. Durante le prime 3 settimane dello studio i farmaci sono stati titolati per avere la miglior risposta per il paziente, ad intervalli di 3 giorni, quindi sono seguite 12 settimane di studio a dose fissa. End point I di efficacia erano costituiti dalla riduzione del dolore valutata con scala numerica, sia misurata confrontando il valore al basale con il valore raggiunto l'ultima settimana di studio (secondo quanto richiesto dall'Agenzia americana), sia misurata confrontando i valori ottenuti durante l'intero periodo di studio (secondo quanto richiesto dall'Agenzia europea).

Nella **tabella 1** sono riportati i risultati relativi agli end point I di efficacia. Come si può osservare, in confronto al placebo, tapendadolo PR ha ridotto significativamente l'intensità del dolore rispetto al basale sia rispetto all'ultima settimana del periodo di mantenimento sia considerando la durata complessiva dello studio. In questa sperimentazione, tapendadolo PR mostra di essere più efficace dell'oxicodone CC, ma probabilmente i risultati sono alterati a causa dei numerosi drop-out di questo secondo gruppo (considerati non responder).

Un secondo studio⁴ è stato condotto su 981 pazienti con mal di schiena (low back pain) cronico moderato-grave, confrontando tre gruppi di pazienti: 318 trattati con tapendadolo PR (range di dose da 100 a 250 mg 2 volte/die, dopo titolazione) 328 con oxicodone CC (20-50 mg 2 volte/die), 319 con placebo. L'analisi di efficacia mostra che, rispetto

al placebo, tapendadolo PR ed oxicodone CC mostrano una simile, significativa attività nel ridurre il dolore cronico (**tabella 1**).

Un terzo studio⁵ è stato condotto su pazienti diabetici di tipo 1 o 2 con neuropatia periferica dolorosa ed ha previsto due fasi: una di titolazione in aperto di 3 settimane (588 soggetti), in cui i soggetti sono stati trattati con tapendadolo PR alle dosi da 100 a 250 mg 2 volte/die a seconda della risposta, seguita da una di mantenimento, in doppio cieco vs placebo, di 12 settimane, con 389 pazienti che, nella fase precedente, avevano ottenuto una riduzione della gravità del dolore di almeno un punto della scala numerica (**tabella 1**).

All'inizio del periodo di titolazione l'intensità media del dolore era 7,3 ($\pm 1,43$), alla conclusione dello stesso 3,5 ($\pm 1,89$). Alla settimana 12 di mantenimento (fine dello studio) la variazione dell'intensità del dolore era pari 1,4 nel gruppo placebo, indicando un peggioramento dell'intensità del dolore, e 0 nel gruppo tapendadolo, con evidente nessuna variazione dell'intensità del dolore (**tabella 1**).

Lo studio di Lange⁶ è una analisi di efficacia e tollerabilità del tapendadolo PR a partire dai dati aggregati di tre studi, due condotti in pazienti con dolore artrosico al ginocchio (Afilalo³ ed uno non pubblicato), il terzo con dolore cronico alla schiena (Buynak⁴), su un totale di 3.001 pazienti. Per l'analisi di efficacia sono stati presi in considerazione, oltre la variazione dell'intensità del dolore rispetto al placebo nell'ultima settimana dello studio e durante tutto il periodo di mantenimento, anche alcuni end point secondari, non misurabili nei singoli studi in quanto carenti della potenza sufficiente.

Come si può osservare in **tabella 1**, sia tapendadolo PR che oxicodone CC hanno determinato una riduzione dell'inten-

sità del dolore sia alla settimana 12 dello studio che durante tutto il periodo di mantenimento, superiore in modo significativo rispetto al placebo.

Per quanto concerne gli end point secondari di efficacia: circa il 32% dei trattati con tapentadolo vs 21% con oxicodone ha ottenuto un miglioramento del 50% dell'intensità del dolore rispetto al basale alla settimana 12; il 56,7% dei trattati con tapentadolo ha segnalato un grande o grandissimo miglioramento del dolore vs 49,8% del gruppo oxicodone; inoltre è risultata migliore con tapentadolo la percezione della qualità di vita dei pazienti.

Sicurezza

Secondo quanto riportato nel dossier registrativo del farmaco⁷, tapentadolo è stato somministrato a 3.420 pazienti nel programma di studi con placebo come controllo, 494 hanno ricevuto tapentadolo PR per più di 6 mesi e 243 per più di 12 mesi⁷. Gli eventi avversi più comunemente riportati negli studi clinici sono apparsi principalmente correlati alla sua attività di sostanza oppiacea, compresa la potenzialità di dipendenza ed abuso, e sono comparabili al profilo di effetti collaterali proprio degli oppiacei forti.

Dai dati emersi dalla metanalisi, l'incidenza totale di eventi avversi gastrointestinali è risultata del 42,9% tra i soggetti sottoposti a tapentadolo PR e del 65,6% nei trattati con oxicodone CC. Anche gli eventi avversi correlati al sistema nervoso, con l'eccezione della cefalea, sono risultati percentualmente minori nel gruppo tapentadolo PR rispetto al gruppo oxicodone CC. I più frequenti sono stati: nausea (20,7% con tapentadolo vs 36,2% con oxicodone), stipsi (16,9% vs 33%), vomito (8,2% vs 21%), cefalea (14,9% vs 13,2%), sonnolenza (11,6% vs 16,8%) e vertigini (17,2% vs 21%)⁶. La sospensione del trattamento per effetti collaterali è stata osservata nel 18,3% dei soggetti trattati con tapentadolo PR nel 39,4% dei trattati con oxicodone CC e nel 6,6% del gruppo placebo⁶.

Uno studio randomizzato di fase III, in aperto, a gruppi paralleli, della durata di un anno, è stato condotto in pazienti con dolore cronico moderato-grave di tipo artrosico (ginocchio o anca) o mal di schiena; i soggetti sono stati trattati con tapentadolo PR al dosaggio di 100-250 mg due volte al giorno o con oxicodone CC 20-50 mg due volte al giorno⁸. Il trattamento farmacologico è stato attuato per almeno sei mesi dal 54,5% dei soggetti del gruppo tapentadolo e dal 41,1% del gruppo oxicodone, e per almeno un anno dal 25,4% e 19,6% rispettivamente del gruppo tapentadolo ed oxicodone. Entrambi i farmaci hanno determinato un'analoga remissione del dolore, con un miglioramento nel 75,1% dei trattati con tapentadolo e nel 72,3% con oxicodone.

Tapentadolo PR è stato associato a una minore incidenza di effetti indesiderati (rispettivamente 85,7% vs 90,6%), in particolare di quelli gastrointestinali (52% vs 64,1%) e un minor abbandono dello studio per eventi avversi (22% vs 37%)⁸.

A livello gastrointestinale, le reazioni avverse più frequenti con incidenza maggiore con oxicodone sono state costipazione (23% con tapentadolo vs 39% con oxicodone) nausea (18% vs 33%) e vomito (7% vs 13%), mentre con maggiore incidenza con tapentadolo si sono manifestate diarrea (8% vs 5%) e secchezza delle fauci (9% vs 4%).

Sono invece risultate più frequenti con tapentadolo le reazioni avverse a livello centrale (sonnolenza e cefalea), rispettivamente del 45% vs 40%, le infezioni (sinusiti e rinfaringiti) nel 29% vs 23% dei trattati e i disturbi psichiatrici (21% vs 13%)⁸.

Dopo 3 giorni dalla fine del trattamento l'1,5% dei pazienti trattati con tapentadolo vs lo 0,9% dei trattati con oxicodone ha manifestato sintomi d'astinenza, quali ansia, nausea, agitazione, tremore, tachicardia, sudorazione⁸.

Tapentadolo PR va somministrato con particolare attenzione e cautela in caso di ridotta funzione respiratoria, insufficienza epatica moderata, patologia al tratto biliare, anamnesi di convulsioni o rischio di convulsioni². L'impiego del farmaco non si raccomanda in presenza di insufficienza renale o epatica severa, ed è controindicato in caso di presenza o sospetto di ileo paralitico, depressione respiratoria grave, asma bronchiale o ipercapnia acuta o grave². Farmaci quali le benzodiazepine, i barbiturici e gli oppioidi possono aumentare il rischio di depressione respiratoria se assunti in associazione con tapentadolo PR². Anche se rari, sono stati segnalati casi di sindrome serotoninergica (confusione, agitazione, febbre, sudorazione, atassia, iperriflessia, mioclono e diarrea) alle dosi raccomandate di tapentadolo PR, in particolare quando utilizzato in combinazione con altri farmaci serotoninergici come gli inibitori del re-uptake della serotonina (SSRIs)⁹.

Costo

Confrontando il costo di 1 mese di terapia con tapentadolo alle dosi di 100-250 mg 2 volte/die e oxicodone 20-50 mg 2 volte/die (dosi utilizzate in tutti gli studi clinici), tapentadolo alla dose inferiore è più costoso del 32% rispetto ad oxicodone del 32% (€ 92,20 e € 69,58). Tale differenza diminuisce con l'aumentare della dose dei 2 farmaci (€ 181,38 e € 159,45 rispettivamente).

Visto dagli altri

Organizzazioni indipendenti a supporto del Sistema Sanitario

Scottish Medicines Consortium 2011. Tapentadolo è raccomandato solamente in pazienti che non rispondono adeguatamente ad un trattamento con morfina solfato.

UKMi 2011. Vi è una mancanza di dati a lungo termine e di dati comparativi con analgesici oppiacei diversi oxicodone.

Bibliografia

1. Guay DRP. *Consult Pharm.* 2009; 24:833-40.
2. Palexia® RP. Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
3. Afilalo M et al. *Clin Drug Investig* 2010; 30: 489-505
4. Buynak R et al. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 1787-804.
5. Schwartz S et al. *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 151-62.
6. Lange B et al. *Adv Ther* 2010; 27: 381-99.
7. BfArM. Decentralised Procedure - Public Assessment Report Palexia retard, Yantil retard. In www.hma.eu/fileadmin/dateien/pipar/de2020/parmod5_de20200408palexia.pdf (accesso del 25.09.2011).
8. Wild JE et al. *Pain Practice* 2010; 10: 416-27.
9. Vadivelu N et al. *J Pain Res* 2011; 4: 211-8.