

**Legemiddelansøknad:****Abstral (fentanyl) – ny formulering mot kreftsmarter****Legemiddelverkets sammenfatning:**

Abstral er en tablett som plasseres under tungen (sublingvaltablett) og gir raskt opptak av fentanyl gjennom munnslimhinnen. Legemidlet er nylig godkjent til behandling av gjennombruddssmerter hos kreftpasienter som allerede blir behandlet med opioidpreparater med lang virketid. Abstral kan enkelt tas av pasienten selv ved innsettende gjennombruddssmerter, virker raskt og kan oppleves som enklere å ta enn alternative hurtigvirkende smertestillende midler. Injeksjon unngås, noe som kan være en fordel.

Fentanyl mot gjennombruddssmerter har vært brukt i flere år i form av Actiq sugetablett (munnpinne). Fordi Abstral er formulert som en tablett som løser seg lett opp, gir den et relativt rask opptak og en større mengde fentanyl i kroppen enn Actiq. I EU/EØS har man dessuten godkjent Effentora, som er en lettoppløselig fentanyl-tablett som plasseres i munnen på innsiden av kinnet. Det foreligger ingen direkte sammenlignende studier mellom Abstral og Effentora.

Godkjenningen av Abstral er i hovedsak basert på farmakokinetiske studier hvor man har sammenliknet opptak og mengde fentanyl i kroppen av Abstral med Actiq. Fordi fentanyls sikkerhet og effekt allerede er godt kjent er dette tilstrekkelig for godkjenning av Abstral. Det er vist at halv dose Abstral i forhold til Actiq ga om lag samme opptak av fentanyl i kroppen. Det var imidlertid store variasjoner i opptak fra pasient til pasient. Ved bytte fra Actiq til Abstral er det derfor ikke nok å halvere dosen; dosen må tilpasses på nytt for den enkelte pasient.

Det foreligger en effekt- og sikkerhetsstudie der Abstral er sammenlignet med placebo (narremedisin), men med kun få (n=23) pasienter. I motsetning til i klinisk praksis der dosen gradvis blir justert opp til effektivt nivå, ble det brukt en fast dose Abstral (enten 100, 200 eller 400 mikrogram). Resultatene viste at den aktive behandlingen ga bedre smertelindring enn placebo, men effekten av Abstral er ikke sammenlignet mot annet smertelindrende preparat. Den høyeste dosen på 800 mikrogram er ikke undersøkt i denne studien, og kun et fåtall pasienter (n=34) fra andre, pågående studier har fått enkeltdoser på 800 mikrogram inntil fire ganger i døgnet.

Legemiddelmyndighetene i Europa (EMA<sup>1</sup>) har bestemt at godkjenningen av Abstral er betinget av at resultater fra to pågående effekt- og sikkerhetsstudier sendes inn etter avslutning.

En begrensning i studiene er at bruk av Abstral kun er undersøkt etter at gjennombruddssmerter har oppstått. Omtrent halvparten av alle gjennombruddssmerter er imidlertid ikke spontane, men forutsigbare, f.eks. knyttet til stell eller aktivitet. Forutsigbare smerteepisoder behandles vanligvis med et opioid med kort virketid i forkant av forventet smerte. Slik bruk er ikke dokumentert for Abstral eller andre hurtigvirkende opioidpreparater.

Fentanyl er en velprøvd substans som absorberes lett pga. høy fettløselighet. En ulempe ved korttidsbehandling av smerter er stoffets lange halveringstid på ca. 20 timer. Dette fører til risiko for opphopning ved gjentatt bruk og økt fare for alvorlige bivirkninger som respirasjonsstans (slutter å puste). Den kliniske betydningen av dette hos opioidtolerante kreftpasienter er ukjent. Når en effektiv dose Abstral er fastslått, skal denne gis som en enkeltdose per smerteepisode. Man bør ikke bruke mer enn fire doser i døgnet på grunn av faren for akkumulering og manglende klinisk erfaring. Enkeltdoser over 800 mikrogram er ikke undersøkt.

<sup>1</sup> EMA: European Medicines Agency

### **Godkjent indikasjon (1, 2):**

Behandling av gjennombruddssmerter hos voksne pasienter som allerede blir behandlet med opioider for kroniske kreftsmarter. Gjennombruddssmerter er forbigående forverring av ellers kontrollert kronisk vedvarende smerte.

### **Dosering**

Abstral bør bare forskrives til pasienter som anses å være tolerante til sin opioidbehandling mot vedvarende kreftsmarter. Pasienter kan betraktes som opioidtolerante hvis de tar minst 60 mg morfin peroralt per dag, 25 mikrogram transdermal fentanyl per time, eller en ekvivalnetisk dose av et annet opioid i en uke eller mer.

Under titreringsfasen skal maksimalt to doser gis per smerteepisode. Når en effektiv dose er fastslått, skal denne gis som en enkeltdose ved en smerteepisode. Det bør ikke bruke mer enn fire doser i døgnet. Enkeltdoseringer høyere enn 800 mikrogram er ikke evaluert i kliniske studier. Mer detaljert doseringsinformasjon gis i preparatomtalen (1, 2).

### **Klinisk effekt**

Opioidet fentanyl er en velkjent  $\mu$ -reseptoragonist, som har vært brukt som smertestillende anestetikum i en årrekke. Siden 1995 har fentanyl som depotplaster vært markedsført til behandling av kroniske, sterke smerter, og de siste sju år har fentanyl også vært brukt ved gjennombruddssmerter hos kreftpasienter (Actiq munnpinne).

I EU/EØS har man dessuten godkjent Effentora, som er en lettoppløselig fentanyl-tablett som plasseres i munnen på innsiden av kinnet. Produsenten har inntil videre valgt å ikke markedsføre Effentora i Norge. Det foreligger ingen direkte sammenlignende studier mellom Abstral og Effentora.

Abstral er en sublingvaltablett, designet for å gi raskere opptak av fentanyl via munnslimhinnen. Dokumentasjonen for Abstral er i hovedsak basert på sammenlignende farmakokinetiske studier mellom Abstral og det allerede godkjente fentanylholdige legemiddelet Actiq (3). Dette er såkalt "bridging strategy", hvor man bruker Actiqs studier relatert til effekt og sikkerhet som en del av grunnlaget for godkjenningen av Abstral. Fordi fentanyls sikkerhet og effekt er godt kjent, anses kinetikkstudier for å være tilstrekkelig for godkjenning av Abstral. Det er vist at halv dose Abstral i forhold til Actiq førte til om lag samme opptak i kroppen av de to legemidlene, i gjennomsnitt. Det var imidlertid store variasjoner i opptak fra pasient til pasient. Ved bytte fra Actiq til Abstral er det med andre ord ikke nok å halvere dosen. Dette betyr at dosen må tilpasses på nytt for den enkelte pasient. Se preparatomtalen for detaljer (1, 2).

En begrensning i studiene er at bruk av Abstral kun er undersøkt etter at gjennombruddssmerten har oppstått. Omtrent halvparten av alle gjennombruddssmerter er imidlertid ikke spontane, men forutsigbare, f.eks. knyttet til stell eller aktivitet. Forutsigbare smerteepisoder behandles vanligvis med et opioid med kort virketid i forkant av forventet smerte. Slik bruk er ikke dokumentert for Abstral eller andre hurtigvirkende opioidpreparater.

Det er sendt inn effekt- og sikkerhetsdata for én fullført studie hvor Abstral er sammenlignet med placebo, og denne inkluderer 23 pasienter. I studien er det ikke titrert fram til effektiv dose slik man gjør i klinisk praksis, men brukt en fast dose (enten 100, 200 eller 400 mikrogram). Den aktive behandlingen ga bedre smertelindring enn placebo, men effekten av Abstral er ikke sammenlignet mot andre smertelindrende preparater. Den høyeste styrken på 800 mikrogram er ikke undersøkt i denne studien. Kun et fåtall friske frivillige og pasienter (n=34) fra andre studier har fått doser på 800 mikrogram. Det pågår to kliniske studier som firmaet har sendt inn interim-

analyser for (se nedenfor). Godkjenningen av legemidlet betinger at firmaet sender inn endelige resultater for disse studiene. Sikkerhet monitoreres spesielt og resultatene fra disse studiene er viktige med tanke på at svært få har blitt behandlet med Abstral over lengre tid.

Under godkjenningsprosedyren for Abstral var det uenighet om søkers såkalte "bridging strategy", og om hvorvidt det var behov for ytterligere kliniske data på effekt og sikkerhet. Saken ble derfor henvist til videre vurdering i den europeiske komiteen for legemidler (CHMP<sup>2</sup>) (4). I denne forbindelse ble det sendt inn interimanalyser av de to pågående kliniske studiene. Søker har forpliktet seg til å sende inn endelige resultater av disse studiene.

### Sikkerhet og bivirkninger

Hos kreftpasienter som er tilvendt vedlikeholdsbehandling med opioider, har studiene så langt ikke vist alvorlige sikkerhetsproblemer utover forventede bivirkninger med sterke opioider. Som nevnt over avventes fortsatt ytterligere sikkerhetsanalyse fra to kliniske studier.

Den relativt raskt innsettende effekten av Abstral tilsier at legemidlet har et vesentlig misbrukspotensiale. Abstral kan være dødelig hvis barn får det i seg, og må derfor oppbevares helt utilgjengelig for barn. Firmaet har forpliktet seg til å skaffe til veie undervisningsmateriell for helsepersonell og pasient/pårørende for å informere særskilt om sikkerhet.

### Farmakokinetikk og farmakodynamikk

Fentanyl er et svært fettløselig stoff, som absorberes raskt gjennom oral mukosa, og saktere via gastrointestinaltraktus. Det er en betydelig first-pass metabolisme for den andelen av fentanyl som svelges. Biotilgjengeligheten til Abstral er estimert til ca. 70 %. Gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon av fentanyl er 0,2 til 1,3 ng/ml (etter administrasjon av 100 til 800 mikrogram Abstral).

De farmakokinetiske egenskapene til Abstral har vist seg å være doseproporsjonale i doseområdet 100 til 800 mikrogram.

Terminalhalveringstiden for fentanyl er ca. 20 timer, og dette medfører langvarig, høye plasmakonsentrasjoner som forventes å gi effekt utover varigheten av gjennombruddssmerten, og dessuten fare for akkumulering ved gjentatte doseringer. Den kliniske betydningen av dette hos opioidtolerante kreftpasienter er ikke kjent.

#### Legemiddelfakta

**ATC-kode:** Fenylpiperidinderivater N02AB03

**Virkestoff:** Fentanylsitrat

**Legemiddelformer og styrker:** Sublingvaltabletter 50, 100, 200, 300, 400, 600 og 800 µg

**Legemiddelfirma:** "ProStrakan" Ltd., Galashiels TD1 1QH, UK.

**Pris:** Ikke fastsatt. Når legemidlet markedsføres, kan pris finnes ved søk i [Legemiddelverkets database](#)

### Dokumentasjonsgrunnlag

Vurderingen er basert på dokumentasjon fra desentralisert godkjenningsprosedyre og voldgiftsprosedyre i EU, samt preparatomtale (SPC, Summary of Product Characteristics).

<sup>2</sup> CHMP, Committee for human medicinal products, består av 1 medlem nominert fra hvert medlemsland i EU og 1 medlem fra hvert EØS land. Disse sitter i komiteen 3 år av gangen. En rekke eksperter er knyttet til CHMP via medlemsstatene og disse er aktive i CHMP-møtene som avholdes månedlig i London.

### Litteratur

1. Søk i [database](#) for preparatomtale (SPC) for Abstral (*når Abstral er markedsført i Norge*)
2. Preparatomtale [på engelsk](#) for Abstral
3. Søk i [database](#) for offentlig evalueringsrapport (Decentralised Procedure Public Assessment Report; PAR) for Abstral: Ved å klikke på preparatnavnet kommer det opp en oversikt med legemiddelfakta - **Merk** at nederst i denne er det lenke til den offentlige rapporten.
4. Offentlig referat fra [voldgiftsproseduren \(referral\) i EU](#) for Rapinyl (nå Abstral) med [bakgrunn](#) og [konklusjon](#) (se Anneks II), 2008

### Kontaktpersoner

Astrid Holager Fidjeland

Forsker, cand.pharm.

[astrid.fidjeland@legemiddelverket.no](mailto:astrid.fidjeland@legemiddelverket.no)

Marianne Dalhus

Seniorrådgiver, cand.pharm.

[marianne.dalhus@legemiddelverket.no](mailto:marianne.dalhus@legemiddelverket.no)

Avdeling for legemiddelgodkjenning