

VISADO MINISTERIAL PARA EL USO DE FENTANILO DE LIBERACIÓN RÁPIDA EN EL DOLOR IRRUPTOR EN PACIENTES CON DOLOR CRÓNICO NO ONCOLÓGICO

Cádiz, Vitoria y Madrid, a 15 de enero de 2021

Desde la Sociedad Española Multidisciplinar del Dolor (SEMDOR) y el Foro Español de Pacientes (FEP), hemos tenido conocimiento de la intención del Ministerio de Sanidad de instaurar un visado para el uso de los fármacos que contienen fentanilo de liberación rápida en el tratamiento del dolor irruptor (DI) en pacientes que presentan dolor crónico no oncológico (DCNO).

De confirmarse dicho asunto, les rogaríamos antes de tomar medidas, nos invitaran a participar en el ejercicio de nuestras atribuciones, como expertos en la materia unos; y representantes de los afectados el otro.

Como sociedad científica, SEMDOR nos debemos al cumplimiento de nuestros Estatutos, que en su artículo 3 expone los siguientes objetivos:

- Defender el derecho de las personas a que su dolor sea controlado.
- La atención integral del paciente con dolor promoviendo una asistencia de calidad para una mejor atención del dolor humano.
- Promover el cumplimiento de las normas éticas en el tratamiento del dolor,

Ambas partes estimamos que, la medida mencionada anteriormente puede lesionar seriamente tanto la calidad de la atención a los pacientes afectados de dolor crónico incoercible, así como la libre prescripción del facultativo.

El tratamiento del dolor es un derecho fundamental reconocido por la OMS en 2004 y desde el 2019 considera el dolor crónico como una enfermedad, habiéndolo incluido como enfermedad en su última revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-11) ; y que en el año 2010 la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP), impulsó la conocida como Declaración de Montreal donde se reconoce de forma expresa que el acceso al tratamiento del dolor como derecho humano fundamental así como indica que la retención del tratamiento del dolor es profundamente erróneo, lo que lleva a un sufrimiento innecesario que es perjudicial. Con anterioridad, en 1999, la EFIC (Federación Europea de Sociedades del Dolor) remitió una declaración al Parlamento Europeo en la que proponía que el dolor crónico no oncológico se considerase como enfermedad por derecho propio merecedora de una mayor atención.

Nuestro objetivo final, al igual que el de las administraciones sanitarias y el propio gobierno, debe ser el de ofrecer a todos los pacientes las mejores opciones terapéuticas disponibles apoyándonos siempre en la medicina basada en la evidencia. Tanto la bibliografía científica como nuestra experiencia en la práctica clínica confirman que los mecanismos fisiopatológicos del dolor oncológico y no-oncológico son similares y que tanto en pacientes con cáncer como en pacientes sin cáncer está presente el dolor irruptor, por lo que creemos que la medida de limitación de uso de estos fármacos a sólo aquellos pacientes que tengan cáncer puede ser contraria a la evidencia científica.

Exponemos a continuación, de forma detallada, los argumentos científicos en los que se fundamenta nuestra posición:

- 1- Desde un punto de vista histórico, el término *breakthrough pain* (Dolor Irruptor) es acuñado por primera vez en USA en 1990 por Portenoy y Fine, definiéndolo como: “Exacerbación transitoria del dolor que tiene lugar en un contexto de dolor basal estable en un paciente oncológico tratado con opioides de manera crónica”. Si bien la mayoría de las referencias en la literatura científica sobre el DI se relaciona su aparición con procesos oncológicos, el DI también puede aparecer en enfermedades no oncológicas, es decir, puede desarrollarse en el un paciente afecto de dolor crónico no oncológico (DCNO). Esto ha sido confirmado por diversos autores en distintas publicaciones; en el año 2005, Kristine Svendsen realiza una

- definición más amplia del DI, englobando también en ella a pacientes no oncológicos:
“Aumento transitorio del dolor en un paciente con un cuadro de dolor basal, controlado o no”.
- 2- La European Pain Federation (EPF) en su *position paper* de 2017 declaró que los opioides son fármacos indispensables, insustituibles, seguros y eficaces cuando son administrados de forma apropiada por médicos adecuadamente formados.
 - 3- Hoy en día está aceptado internacionalmente que el fentanilo, por su bajo peso molecular y su alta lipofilia, es el fármaco ideal para el tratamiento del DI. En primer lugar, por su alto poder lipofílico que le permite una rápida absorción a través de la mucosa oral o nasal a través de la vía “transcelular”, penetrando rápidamente en el sistema nervioso central y abandonándolo a la misma velocidad. En segundo lugar, su absorción transmucosa le permite tener un débil paso de primer metabolismo, lo que mejora su biodisponibilidad. Finalmente, su amplio margen terapéutico le va a permitir seguir un plan de ajuste individual de dosis, alcanzándose la dosis analgésica óptima de acuerdo con las necesidades individuales de cada paciente.
 - 4- Los fentanilos de liberación inmediata para el tratamiento de DI han demostrado su eficacia y seguridad en 154 publicaciones de estudios clínicos de diversas fases de desarrollo y 36 estudios clínicos fase II-III en el tratamiento de DI de los que 30 fueron estudios fase III y 26 fueron en pacientes con cáncer. Además, hay al menos 3 estudios clínicos de tratamiento con fentanilo de liberación inmediata en pacientes no oncológicos en los que se ha demostrado la eficacia y seguridad de estos fármacos en esta indicación (Pain Med 2010 Sep;11(9):1313-27; Curr Med Res Opin. 2007 Jan;23(1):223-33; Clin Drug Investig. 2013 Sep;33(9):675-83)
 - 5- Las terapias no farmacológicas han demostrado contribuir eficazmente en el abordaje del dolor crónico (fisioterapia, psicoterapia, etc.), como se demuestra en la revisión Cochran (<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010853.pub2/full/es?highlightAbstract=dolour%7Cdolor%7Cfisioterapia%7Cfisioterapi>); y en <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007407.pub4/full/es>), a pesar de estar escasamente presente en el SNS.
 - 6- En la actualidad existe un total de 7 millones de españoles con DCNO muchos de los cuales lo presentan asociado con crisis de DI, pudiendo necesitar este tipo de fármacos para obtener un control adecuado de su dolor, evitando con ello que el paciente tenga que acudir a urgencias realizando, al mismo tiempo, un aumento en el consumo de recursos sanitarios sin que el paciente presente importantes efectos adversos.

Desde nuestro punto de vista, la aplicación de esta medida traería asociada puede generar los siguientes problemas:

- 1.-Supondría dejar a cerca de dos millones de pacientes que actualmente alivian su DI mediante este tipo de fármacos sin control de su dolor, haciéndolos demandantes de asistencia continua por parte de los servicios de urgencia hospitalarios o ambulatorios con el posible colapso de estos, pero aún más importante, con una importante limitación para la realización de sus actividades diarias y con sufrimiento innecesario asociado a su dolor.
- 2- Imposibilidad de iniciar este tratamiento farmacológico en los pacientes que, por no tener cáncer, no puedan acceder a ellos. Estos pacientes se verán abocados a un enorme sufrimiento evitable con coste psicológico, económico y vital. Adicionalmente, supondría una discriminación con respecto a aquellos pacientes que sí tienen cáncer. Por 10 años se ha cubierto dicha carencia, en base a la terapia aprobada para esa misma indicación, en pacientes oncológicos; existiendo en todo caso evidencia bibliográfica y clínica. Por último, en este grupo de pacientes, la falta de alternativas terapéuticas para controlar el DI les dejaría en una situación de orfandad terapéutica.
- 3.- La suspensión de la financiación de estos fármacos a los pacientes con DCNO sería de una injusticia social palmaria, dejando sin posibilidad de tratamiento a aquellos pacientes con menor poder adquisitivo ya que no podrían costearse el fármaco por sus propios medios económicos, lo que conllevaría una discriminación evidente y la ruptura del principio de igualdad, en contra del mandato de nuestra Constitución, artículos 15 y 43, en cuanto al derecho a la protección de la salud y el 9 y 14,

referidos a la equidad y a la no discriminación. Además, en contra del art. 1 de la Ley 16/2003 de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud, se estaría negando a los pacientes que padecen DCNO el acceso a fármacos necesarios para el abordaje de su situación, a los que sí podrán acceder, por el contrario, los pacientes que sufren dolor irruptivo oncológico.

La implementación de un visado que impida el acceso a estos fármacos por parte de los pacientes que padecen DCNO, en definitiva, lesionaría los derechos fundamentales, constitucionalmente reconocidos y protegidos, de estos pacientes.

4.- Las consecuencias serían además organizativa y económicamente nefastas pues la desfavorable evolución del control del dolor provocaría una incontrolable demanda de asistencia sanitaria urgente y un aumento de los costes sanitarios asociados. No podemos olvidar que el dolor sigue siendo el síntoma más prevalente en las consultas médicas, así como en las urgencias hospitalarias.

5.- Aceptar la existencia de este visado previo supondría una intolerable restricción en la libre prescripción del facultativo, que, con su criterio médico, su conocimiento científico actualizado y su experiencia de práctica clínica, siendo además quien conoce de forma detallada al paciente y mejor puede “personalizar” su tratamiento, fruto de una decisión compartida con él. El médico está obligado a proporcionar a sus pacientes el mejor tratamiento disponible en cada momento para cada uno de ellos incluso aun cuando ese tratamiento sea *off-label* o de uso compasivo.

6.- El potencial riesgo de adicción que se puede asociar a todos los opioides requiere que, tal como indica la EPF, el tratamiento con estos fármacos lo realicen y monitoricen médicos adecuadamente formados. Hasta el momento no se ha detectado en España ni en Europa ningún problema de adicción a opioides y, por lo tanto, la limitación propuesta, a nuestro entender, genera una limitación que no está justificada por la realidad clínica actual y puede resultar innecesaria y demasiado restrictiva.

Los datos disponibles actualmente demuestran que, tras más de 20 años en uso, los opioides en general y los fármacos de fentanilo de liberación inmediata en particular, no se han asociado a un riesgo relevante de adicción, muerte o sobredosis:

- En el informe europeo sobre drogas del año 2018, se detectaron que en España durante el año 2017 se habían producido 13 muertes por millón de habitantes como consecuencia del consumo de algún tipo de droga, lo que hace un ~~en~~ total de 611 fallecimientos como consecuencia del consumo de drogas. De estas muertes, el 64% (391) están relacionadas con los opioides, siendo los opioides más letales: la metadona con 182 muertes; heroína/morfina con 86 muertes; codeína y otros derivados 101 muertes y tramadol con 40 muertes. Como puede fácilmente ver, no hay ningún caso secundario al uso de los fentanilos de liberación rápida.
- La última Encuesta sobre Alcohol y otras drogas en España (EDADES) realizada por el Plan Nacional sobre Drogas, no deja lugar a la duda; solo el 6.2% de los españoles han consumido opioides en el último año, siendo los prescritos con mayor frecuencia los opioides débiles: tramadol y codeína y el 95% de los consumidores de opioides están-bajo en estricto control de su médico.
- En la reciente publicación, «Episteme. Investigación e intervención social» «Opioides en España ¿una nueva epidemia?» y desarrollada y editada con el apoyo de la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas se concluye afirmando de forma categórica que “España no sufrirá una crisis de opioides parecida a la americana ni reproducirá «la epidemia» de heroína de los ochenta”

7.- Las características farmacocinéticas de los fármacos basados en fentanilo de liberación inmediata requieren una especial formación y monitorización del paciente bajo tratamiento, por lo que las medidas a tomar deberían centrarse, fundamentalmente, en promocionar una la formación intensiva y actualizada de todos los profesionales sanitarios que estén implicados en el diagnóstico, tratamiento, dispensación y monitorización de pacientes que estén utilizando estos fármacos

Por lo tanto, en base a lo presentado en este escrito y cumpliendo con nuestras obligaciones desde SEMDOR y el FEP tenemos la intención de ayudar en la mejora asistencial de los pacientes y de evitar un daño irreparable a estos mismos pacientes, por lo que proponemos la toma las siguientes medidas para la prescripción de estos fármacos como alternativa a la implantación del visado, al resultar menos lesivas para la libertad de prescripción de los facultativos y, muy especialmente, para las necesidades clínicas y derechos de los pacientes con DCNO:

1. Contraindicación de su uso en pacientes con antecedentes de abuso a drogas, alcohol o grave patología psiquiátrica
2. Adopción en la medida de lo posible, de las terapias no farmacológicas en el abordaje del dolor crónico.
3. Valoración del paciente de predisponentes a adicción
4. Justificación, debidamente expresada en la historia clínica, del porqué de la prescripción de este fármaco fuera de indicación, debiéndose haber agotado las otras terapias. Información pormenorizada al paciente de los riesgos que conlleva el uso de esta medicación
5. Firma del consentimiento informado, por parte del paciente. Esta firma será necesaria e imprescindible para poder prescribir el fármaco
6. Siempre será obligatorio iniciar tratamiento con la mínima dosis posible
7. Control de los efectos secundarios mediante llamada telefónica a los tres días y a la semana
8. Visita presencial en consulta al mes de la prescripción inicial para valoración de la eficacia y de la seguridad del fármaco.
9. Deben realizarse revisiones periódicas del paciente con un máximo de tres meses
10. Detección de mal uso o abuso de opioides durante todas las visitas de seguimiento y en caso de sospecha la aplicación periódica pruebas que detecten la adicción para, en caso de detección de mal uso o abuso, restringir la prescripción y poner en marcha los mecanismos de ingreso hospitalario para deshabitación si fuera necesario.
11. Poner en marcha programas de formación y educación médica para todos los médicos y farmacéuticos que están en contacto con pacientes en tratamiento opioide.
12. Generación de guías de actuación (*guidelines*) actualizadas sobre la forma adecuada de hacer el inicio de tratamiento, escalada de dosis, monitorización e identificación de abuso.

Poniéndonos a su disposición, rogamos antes de tomar medidas, nos inviten a participar como partes afectadas de dicho pretendido cambio.

<p>Presidente SEMDOR</p>  <p>Prof. Dr. Luis M Torres</p>	<p>Presidente FEP</p>  <p>D. Andoni Lorenzo</p>	<p>Director Científico FEP</p>  <p>Dr. José Luis Baquero</p>
---	--	---

BIBLIOGRAFIA

- Cajaraville JC, Cánovas L, Santos J, Ortega E, Cuello JJ, Alborés R, et al. Inter- and intra-patient variability in breakthrough pain episodes of opioid-treated patients with underlying chronic pain. An observational, prospective and multicenter study. *RESED* 2016;23(2):6-15
- Cánovas L, Rodríguez AB, Castro M, Pérez L, López C, Román R. Tratamiento del dolor irruptivo. *Rev Soc Esp Dolor* 2012;19(6):318-24.
- Revisión Cochrane: Fisioterapia para el dolor y la discapacidad en adultos con síndrome de dolor regional complejo (SDRC) tipos I y II
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010853.pub2/full/es?highlightAbstract=dolour%7Cdolor%7Cfisioterapia%7Cfisioterapia>
- Revisión Cochrane: Terapias psicológicas para el tratamiento del dolor crónico (excluida la cefalea) en adultos
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007407.pub4/full/es>
- Christie JM, Simmonds M, Patt R, Coluzzi P, Busch MA, Nordbrock E, et al. Dose-titration, multicenter study of oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough pain in cancer patients using transdermal fentanyl for persistent pain. *J Clin Oncol* 1998;16(10):3238-45.
- Devulder J, Jacobs A, Richar U, Wiggert H. Impact of opioid rescue medication for breakthrough pain on the efficacy and tolerability of long-acting opioids in patients with chronic non-malignant pain. *Br J Anaesth* 2009;103(4):576-85. DOI: 10.1093/bja/aep253
- Escobar Y, Biete A, Camba M, Gálvez R, Mañas A, Rodríguez A, et al. Diagnóstico y tratamiento del DIO: Recomendaciones de consenso. *RESED*:2013;20(2):61-8.
- Gatti A, Gentili M, Iorno V, Mammucari M, Tufaro G, Lazzari M, et al. Beyond the traditional definition of breakthrough pain: an observational study. *Adv Ther* 2013;30(3):298-305. DOI: 10.1007/s12325-013-0013-8
- Manchikanti L, Singh V, Caraway DL, Benyamin RM. Breakthrough pain in chronic non-cancer pain: Fact, fiction, or abuse. *Pain Physician* 2011;14(2):E103-17.
- Margarit C. La nueva clasificación internacional de enfermedades (CIE-11) y el dolor crónico. Implicaciones prácticas. *Rev Soc Esp Dolor*. 2019; 26(4): 209-2010.
- Portenoy R, Hagen N. Breakthrough pain: Definition, prevalence and characteristics. *Pain* 1990;41:273-81. DOI: 10.1016/0304-3959(90)90004-W
- Portenoy RK, Bruns D, Shoemaker B, Shoemaker SA. Breakthrough pain in community-dwelling patients with cancer pain and non cancer pain, part 1: Prevalence and characteristics. *J Opioid Manag* 2010;6(2):97-108. DOI: 10.5055/jom.2010.0009
- Rodríguez MJ, de la Torre R, Ortega JL, Trinidad JM, et al. Evaluation of the quality of care of elderly patients with chronic and breakthrough pain treated with opioids. *SAND Study. Curr Med Res Opin* 2017
- Samolsky Dekel BG, Remondini F, Gori A, Vasarri A, Di Nino G, Melotti RM. Development, validation and psychometric properties of a diagnostic/prognostic tool for breakthrough pain in mixed chronic-pain patients. *Clin Neurol Neurosurg* 2016;141:23-9. DOI: 10.1016/j.clineuro.2015.12.001
- Simpson DM, Messina J, Xie F, Hale M. Fentanyl buccal tablet for the relief of breakthrough pain in opioid-tolerant adult patients with chronic neuropathic pain: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clinical Therapeutics* 2007;29(4):588-601. DOI: 10.1016/j.clinthera.2007.04.007
- Svensden KB, Andersen S, Arnason S, Aenér S, Breivik H, Heiskanen T, et al. Breakthrough pain in malignant and non-malignant diseases: A review of prevalence, characteristics and mechanisms. *Eur J Pain* 2005;9(2):195-206. DOI: 10.1016/j.ejpain.2004.06.001
- Torres LM, Jimenez AJ, Cabezón A, Rodríguez MJ. Prevalence and characterization of breakthrough pain associated with chronic low back pain in the South of Spain: a cross-sectional, multicentre, observational study. *Pain Res Treat* 2018
- Trinidad JM, Herrera J, Rodríguez MJ, Contreras D, Aldaya C, Cobo R, et al. Análisis de efectividad del citrato de fentanilo sublingual en pacientes con dolor irruptivo: Estudio Sublime. *Rev Soc Esp Dolor* 2011;18(4):207-18.
- Velázquez I. El dolor irruptor. ¿Sólo oncológico? *Rev Soc Esp* 2016; 23:3-5
- Zeppetella G, O'Doherty CA, Collins S. Prevalence and characteristics of breakthrough pain in patients with non-malignant terminal disease admitted to a hospice. *Palliative Medicine* 2001;15:243-6. DOI: 10.1191/026921601678576220