



INFORME ETES-DAUM-DIGEMID/MINSA

Proceso:	Revisión y actualización del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
Solicitante:	Equipo Técnico para el proceso de revisión y actualización del PNUME

I. Datos de la solicitud

Medicamento solicitado:	Fentanilo 25 mcg/h parche transdérmico
Indicación específica	Tratamiento del dolor crónico oncológico y no oncológico que requiere administración continua de opioides por periodos prolongados y no tratable por otros medios como analgésicos no esteroideos, opioides combinados u opioides de liberación inmediata
Instituciones de salud que lo solicitan	– Plan Esperanza – MINSA – Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN)
Número de casos anuales:	INEN: 150 pacientes

II. Datos del medicamento

Denominación Común Internacional:	Fentanilo
Formulación propuesta para inclusión	Fentanilo 25mcg parche transdérmico
Verificación de Registro Sanitario:	1 Registro Sanitario vigente
Alternativas en el PNUME:	Morfina sulfato 30mg tableta de liberación prolongada Morfina sulfato 10mg tableta Morfina sulfato 30mg tableta Oxicodona clorhidrato 5mg tableta

III. Información que soporte la relevancia para la salud pública

El dolor es una afección común en la enfermedad avanzada y progresiva. Aproximadamente dos tercios de las personas con cáncer experimentan dolor y necesitan para su alivio un fármaco opioide fuerte. Esta proporción es similar o superior en muchas otras enfermedades avanzadas y progresivas. A pesar de la mayor disponibilidad de opioides fuertes, la evidencia publicada sugiere que el dolor de una enfermedad avanzada especialmente el cáncer, aún no cuenta con un tratamiento adecuado¹.

Los opioides fuertes, especialmente la morfina, son los principales fármacos para el dolor relacionado con la enfermedad avanzada y progresiva, sin embargo su farmacocinética es diferente en biodisponibilidad, metabolismo y respuesta entre los pacientes, por ello es necesario ajustar la dosis de forma individual. Una dosis eficaz y segura de estos fármacos tiene un gran impacto en el bienestar del paciente.

¹ NICE. Opioids in palliative care: full guideline (May 2012)



La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha elaborado una escalera analgésica de tres pasos para el alivio del dolor; los opioides fuertes están incluidos en el tercer nivel y se recomienda usarlos en pacientes con dolor severo, en quienes no se ha controlado adecuadamente el dolor con los fármacos considerados en el segundo nivel². Entre los opioides fuertes se encuentran la morfina, fentanilo y oxycodona³.

Información Epidemiológica

En un estudio realizado en el año 2008, en 143 centros de atención paliativa de 21 países europeos con una población de 3030 personas con cáncer, se encontró que la mayoría de personas recibieron analgésicos (97%) y el 32% presentó dolor de moderado o severo. La morfina fue el fármaco opioide más utilizado (morfina oral de liberación inmediata: 21%; morfina oral de liberación prolongada: 19%; morfina intravenosa o subcutánea: 10%). Entre otros opioides utilizados se encontraron: fentanilo transdérmico (14%), oxycodona (4%), metadona (2%), diamorfina (2%), y la hidromorfona (1%). La encuesta observó grandes variaciones en el uso de opiáceos en los países⁴.

IV. Tratamiento

Fentanilo parche transdermico o sistema transdermal es una presentación farmacéutica de forma rectangular transparente que comprende de un forro protector y dos capas funcionales, una de ellas constituye la capa de soporte que está compuesta de poliéster, de una película de acetato de vinil etilo y una capa adhesiva que contiene el fármaco.

La cantidad de fentanilo liberado por hora de cada sistema es proporcional al área de superficie (25mcg/h por 10,5cm²)⁵.

En los pacientes sin tratamiento previo con opioides, como en pacientes tolerantes a opioides, la evaluación inicial del efecto analgésico máximo no puede realizarse antes de las 24 horas de aplicado el parche. Este periodo de retraso es debido al incremento gradual de la concentración de fentanilo sérico en las 24 horas posteriores a la aplicación inicial del parche⁶.

El parche debe sustituirse cada 72 horas. La dosis debe ser valorada individualmente hasta que se alcance el equilibrio entre la eficacia analgésica y la tolerabilidad. En pacientes que experimentan una marcada disminución de eficacia en el periodo de 48-72 horas tras la aplicación, puede ser necesaria la sustitución del parche de fentanilo a las 48 horas⁷.

Cantidad de fentanilo liberado por dosis de parche transdérmico

Dose* (mcg/h)	Size (cm ²)	Fentanyl Content (mg)
12**	5.25	2.1
25	10.5	4.2
50	21	8.4
75	31.5	12.6
100	42	16.8

*Nominal delivery rate per hour

**Nominal delivery rate is 12.5 mcg/hr

² NICE. Opioids in palliative care: full guideline (May 2012)

³ Pergolizzi J; Rainer B; Budd K; Opioids and the Management of Chronic Severe Pain in the Elderly: Consensus Statement of an International Expert Panel with Focus on the Six Clinically Most Often Used World Health Organization step III Opioids (Buprenorphine, Fentanyl, Hydromorphone, Methadone, Morphine, Oxycodone). Pain Practice, Volume 8, Issue 4, 2008 287–313

⁴ Opioids in people with cancer-related pain. BMJ. Clinical Evidence 2008

⁵ Fentanyl Transdermal System for transdermal administration, CII- Food and Drug Administration (FDA). April 2014

⁶ Fentanilo parche transdermico Ficha Técnica de Evaluación para autorización de marketing. Marzo 2014

⁷ Fentanilo parche transdermico Ficha Técnica de Evaluación para autorización de marketing. Marzo 2014

Dosificación

La potencia relativa de los diferentes fármacos y productos opioides presentan significativa variabilidad entre pacientes, por ello es preferible subestimar que sobrestimar las dosis de fentanilo en 24 horas y proporcionar medicación de rescate (por ejemplo, opioides de liberación inmediata), para evitar que se puedan presentar reacciones adversas. En un ensayo clínico en el que se evaluó fentanilo parche transdérmico, las dosis de los fármacos opioides bajo otras presentaciones usados fueron convertidos a fentanilo transdérmico de acuerdo a la siguiente tabla para establecer la dosis inicial.

Table 1¹: DOSE CONVERSION TO DURAGESIC

Current Analgesic	Daily Dosage (mg/day)			
Oral morphine	60–134	135–224	225–314	315–404
Intramuscular or Intravenous morphine	10–22	23–37	38–52	53–67
Oral oxycodone	30–67	67.5–112	112.5–157	157.5–202
Oral codeine	150–447			
Oral hydromorphone	8–17	17.1–28	28.1–39	39.1–51
Intravenous hydromorphone	1.5–3.4	3.5–5.6	5.7–7.9	8–10
Intramuscular meperidine	75–165	166–278	279–390	391–503
Oral methadone	20–44	45–74	75–104	105–134
	∩	∩	∩	∩
Recommended DURAGESIC Dose	25 mcg/hour	50 mcg/hour	75 mcg/hour	100 mcg/hour

Alternatively, for adult and pediatric patients taking opioids or doses not listed in Table 1, use the conversion methodology outlined above with Table 2.

¹ Table 1 should not be used to convert from DURAGESIC to other therapies because this conversion to DURAGESIC is conservative. Use of Table 1 for conversion to other analgesic therapies can overestimate the dose of the new agent. Overdosage of the new analgesic agent is possible [see *Dosage and Administration (2.3)*].

Referencias en Guías de Práctica Clínica

En las Guías de Práctica Clínica para el tratamiento del dolor de moderado a severo se establece lo siguiente:

The World Health Organization (WHO): recomienda para el dolor severo (o persistente) usar opioides fuertes (tales como morfina) y/o no opioides como tratamiento adyuvante⁸.

The American Pain Society: indica que una vez que la intensidad del dolor del paciente y la dosis se han estabilizado, se debe administrar opioides de acción prolongada por 24 horas, además de los opioides de liberación inmediata según sea necesario para calmar el dolor irruptivo⁹.

The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) recomienda:

- Para el dolor moderado a severo administrar como tratamiento de primera línea a fármacos opioides, entre ellos morfina oral y diamorfina como terapia subcutánea.
- Considerar la administración de opioides mediante infusión subcutánea continua para pacientes que no pueden tomar los opioides por vía oral.

⁸ Dynemed Cancer pain Updated 2014 Jun 06 04:25:00 PM

⁹ Dynemed Cancer pain Updated 2014 Jun 06 04:25:00 PM



- Prescribir a los pacientes con dolor estable morfina de liberación prolongada por vía oral una vez o dos veces al día, u oxicodona de liberación modificada dos veces al día¹⁰.

La Guía de Práctica Clínica NICE (2012) *Opioides para el cuidado paliativo*, está dirigida para la atención de pacientes con enfermedad progresiva y avanzada que presentan dolor severo y que no han recibido fármacos opioides o cuyo dolor se ha controlado inadecuadamente con los fármacos incluidos en el paso dos de la escalera analgésica del dolor de la OMS. Sus recomendaciones son las siguientes:

- Iniciar el tratamiento con opioides fuertes, administrando morfina de liberación inmediata o sostenida y para el tratamiento de rescate en los casos de dolor irruptivo, morfina de liberación inmediata.
- Para el tratamiento de mantenimiento administrar como terapia de primera línea morfina oral de liberación prolongada.
- Si el dolor sigue siendo inadecuadamente controlado a pesar de la optimización del tratamiento de mantenimiento de primera línea, se debe evaluar la estrategia analgésica y la posibilidad de solicitar el asesoramiento de especialistas.
- En la terapia de mantenimiento no aplicar rutinariamente formulaciones de parches transdérmicos como primera línea de tratamiento.
- Se debe considerar iniciar parches transdérmicos de costo de adquisición más bajo, para pacientes en los que los opioides orales no son adecuados y la necesidad de analgésicos es estable, con el asesoramiento de especialistas cuando sea necesario.
- Tener cuidado al calcular la equivalencia de opioides para los parches transdérmicos: Un parche transdérmico de fentanilo de 12mcg equivale a aproximadamente una dosis diaria de 45mg de morfina oral.
- Si el tratamiento de primera línea con opioides orales no es el adecuado y la necesidad de analgésicos es inestable, considere iniciar opioides subcutáneos de bajo costo con el asesoramiento de especialistas cuando sea necesario¹¹.

Facilidades necesarias para el tratamiento y monitorización

La aplicación de fentanilo parche transdérmico expone a los pacientes y otros usuarios a los riesgos de adicción a opioides, abuso y mal uso, que puede conducir a una sobredosis y muerte. Se debe evaluar el riesgo de cada paciente antes de prescribirlo y supervisar a todos los pacientes regularmente para el desarrollo de estas conductas o condiciones.

V. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia/efectividad

Se ha realizado una búsqueda de evidencia científica del 2010 al 2014 en la base de datos de Tripdatabase¹², Pubmed¹³, Cochrane¹⁴ y se encontrado la siguiente información:

En la GPC NICE Opioides para el cuidado paliativo (2012), se indica que no se encontraron estudios controlados aleatorizados (ECA_s) que comparen fentanilo

¹⁰ Dynemed Cancer pain Updated 2014 Jun 06 04:25:00 PM

¹¹ NICE. Opioids in palliative care: full guideline (May 2012)

¹² Terminos de búsqueda transdermal fentanyl AND morphine AND severe pain

¹³ Terminos de búsqueda: fentanyl patch AND morphine AND analgesics opioid Filters activated: Clinical Trial, Meta-Analysis, Review, Systematic Reviews, published in the last 5 years, Humans. items.Results: 6

¹⁴ Terminos de búsqueda fentanyl patch



parche transdérmico con opioides de liberación inmediata, como primera línea de tratamiento para el alivio del dolor severo¹⁵.

En la Revisión Sistemática con network meta-análisis (comparaciones indirectas de ECA_s) realizado por Bekkering et al. (2011), se evaluó la evidencia disponible que sustente la posición de morfina como referencia estándar para evaluar las respuestas de eficacia y tolerabilidad de los opioides incluidos en el tercer nivel de la escalera analgésica del dolor de la OMS. Los resultados mostraron no diferencias en el alivio del dolor entre los pacientes con dolor crónico oncológico y no oncológico, cuando la duración del tratamiento fue de 1 día a 1 semana o durante 1 mes. Sin embargo, en el análisis de los estudios sobre dolor oncológico con la misma duración de tratamiento, se observó que morfina de liberación prolongada fue significativamente más eficaz que el fentanilo transdérmico¹⁶. Los estudios incluidos en la Revisión que compararon fentanilo parche transdérmico con morfina se muestran en el siguiente cuadro¹⁷:

Study	Population	Interventions	Study duration	Outcomes
Allan et al., 2005	Non-cancer pain Age range 21 to 90 Female 61%	Fentanyl 57mg/h (n=338) Morphine 140mg/day (n=342)	12 to 24 months	PR, QoL, TD, SAE
Mercadante et al., 2008	Cancer pain Age range 18 to 78 Female 48.6%	Morphine 82.7mg/day (n=36) Fentanyl 1.18mg/day (n=36) Methadone 17.7mg/day (n=36)	7 days to 1 month	PI, QoL, TD
O'ztu'rk et al., 2008	Cancer pain Age mean 55 Female NR	Fentanyl 25–100mg/h (n=25) SR Morphine 20, 60, 120, 200mg/day (n=25)	7 days to 1 month	PI
Van Seventer et al., 2003	Cancer pain Age range 26 to 91 Female 35.1%	Morphine 105mg/day (n=64) Fentanyl 67mg/h (n=67)	7 days to 1 month	PI, PR, PGIC, QoS, TD, SAE
Wong et al., 1997	Cancer pain Age range 30 to 79 Female 27.5%	Morphine 174mg/day (n=20) Fentanyl 61.3mg/h (n=20)	7 days to 1 month	PI, QoS, QoL

PR: pain relief, PI pain intensity, SAE serious adverse events, TD treatment discontinuations, PGIC: patient global impression of change, QOL; QUALITY OF LIFE, QoS: QUALITY OF SLEEP

En el siguiente cuadro se muestran los resultados obtenidos en la Revisión Sistemática con network meta-análisis realizado por Bekkering et al. (2011).

Table 4. Results of subgroup analyses of the network meta-analysis on pain intensity comparing morphine to other step III opioids and placebo.

Intervention	Treatment duration 1 day – 1 week	Treatment duration 1 week – 1 month	Treatment duration >1 month	Studies on cancer pain (9 studies, n = 696)	Studies on non-cancer pain (19 studies, n = 4963)
Oxycodone	3.3 (-1.2 to 7.8)	3.4 (-0.4 to 7.2)	3.9 (-1.4 to 9.2)	2.3 (-5.4 to 10.1)	4.6 (0.1 to 9.1)*
Fentanyl	5.8 (-0.7 to 12.4)	8.8 (4.2 to 13.4)*	1.0 (-32.6 to 34.6)	8.7 (2.7 to 14.7)*	6.7 (-0.1 to 13.6)
Methadone	-1.6 (-9.0 to 5.8)	12.2 (-0.04 to 24.5)	-	3.9 (-3.4 to 11.3)	-
Buprenorphine	-	9.6 (3.6 to 15.6)*	-16.4 (-30.3 to -2.5)*	-16.4 (-29.0 to -3.8)*	8.0 (0.6 to 15.4)*
Oxymorphone	-	3.5 (-2.5 to 9.6)	-	-	2.2 (-4.6 to 8.9)
Hydromorphone	-	3.0 (-4.4 to 10.4)	6.7 (-0.1 to 13.5)	3.0 (-4.2 to 10.2)	7.4 (1.1 to 13.6)*
Placebo	9.4 (3.4 to 15.3)*	13.8 (9.8 to 17.8)*	11.1 (5.4 to 16.8)*	-	12.4 (7.8 to 17.1)*

*Statistically significant results.

Presented values are WMD (95%CI); values >0 indicate that morphine is more effective than the comparative opioid.

¹⁵ NICE. Opioids in palliative care: full guideline (May 2012)

¹⁶ NICE. Opioids in palliative care: full guideline (May 2012)

¹⁷ Bekkering G, Soares K, Weiser, Reid K, Kessels A, Dahan A et al., Can morphine still be considered to be the standard for treating chronic pain? A systematic review including pair-wise and network meta-analyses



En la base de datos de Cochrane se ha encontrado una Revisión Sistemática (2013) que se realizó con la finalidad de evaluar la eficacia analgésica en el dolor oncológico y los eventos adversos relacionados al uso de fentanilo parche transdérmico. La mayoría de los pacientes presentaron dolor de moderado o severo al inicio del tratamiento y fentanilo fue comparado con diferentes medicamentos. La Revisión incluyó 09 estudios con 1244 pacientes asignados al azar en estudios con diseño clásico, de los cuales 1197 tenían datos evaluables, y 138 pacientes fueron enrolados mediante el diseño de enrolamiento enriquecido y retiro randomizado (EERW). En total, 600 participantes fueron tratados con parches de fentanilo transdérmico, 382 con diferentes formulaciones de morfina, 36 con metadona, y 221 con paracetamol más codeína. Los estudios incluidos presentaron grandes fuentes potenciales de sesgo, incluyendo la falta de cegamiento, el tamaño pequeño de la muestra, altos niveles de abandono, y los informes de los resultados fueron inconsistentes. Los autores concluyeron que los estudios aleatorios sobre la efectividad del fentanilo transdérmico son limitados. La mayoría de los estudios reclutaron menos de 100 participantes y no proporcionaron datos adecuados para el meta-análisis. Pocos estudios informaron cuántos pacientes tenían un buen alivio del dolor, sin embargo de los que se obtuvo información, la mayoría presentaba un dolor menor que leve en un plazo razonablemente breve. La evidencia señala una reducción útil y significativa de quejas sobre el estreñimiento de fentanilo transdérmico en comparación con la morfina oral¹⁸.

Fármacos alternativos

En una Revisión realizada por NICE se encontraron 21 estudios randomizados controlados y 8 en abstracts que compararon opioides de liberación inmediata y los de liberación prolongada, en ninguno de los estudios se encontró diferencias significativas en la intensidad o el alivio del dolor entre los dos tratamientos (a excepción del estudio realizado por Dalton et al. [1989], que informó que 90mg de morfina LP dio una mejor analgesia en comparación con 30mg de morfina LI). En la mayoría de los estudios no se encontraron diferencia en la aparición de los efectos o reacciones adversas con las siguientes excepciones:

Estudio	Reacción adversa	
	Opioide de LI	Opioide de LP
Ventafridda et al. (1989)	Se asoció con tasas diarias más altas de picazón, sequedad de boca, somnolencia, náuseas, vómitos, dolor de cabeza, y estreñimiento.	
Hanks et al. (1987)	Mayor estado de sueño	Menor estado de alerta
Dalton et al. (1989)	90mg SR morfina dio lugar a aumento de la toxicidad en comparación con 30mg de morfina IR.	
Knudsen et al. (1985)	Indicios de que las tasas de sedación fueron mayores en los días 1-3 (combinado)	
Klepstad et al. (2003)	Más cansancio al final de la titulación	

¹⁸ Hadley G, Derry S, Moore RA, Wiffen PJ. Transdermal fentanyl for cancer pain. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 10. Art. No.: CD010270. DOI: 10.1002/14651858.CD010270.pub2.



La calidad metodológica de la evidencia se muestra en el siguiente cuadro¹⁹.

Table 3 GRADE profile summary comparing immediate-release morphine with sustained-release morphine for first-line treatment of pain

Quality assessment							Summary of findings				Quality
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect		
							Sustained-release morphine	Immediate-release morphine	Relative (95% CI)	Absolute	
Pain											
21 ^a	Randomised trials	Serious ^b	No serious inconsistency	Serious ^c	No serious imprecision	None	883 ^d	729 ^d	Not pooled. No differences reported		LOW
Side effects/adverse events											
16 ^e	Randomised trials	Serious ^b	No serious inconsistency	Serious ^c	No serious imprecision	None	693 ^d	593 ^d	Not pooled. Some differences reported within some of the studies		LOW
(Health-related) quality of life											
2 ^f	Randomised trials	Serious ^d	No serious inconsistency	Serious ^g	Serious ^h	None	71 ⁱ	67 ^j	Not pooled. No differences reported		VERY LOW

^a Published as full text: Arkininstall et al. (1989); Christrup et al. (1999); Cundiff et al. (1989); Deschamps et al. (1992); Finn et al. (1993); Gillette et al. (1997); Hanks et al. (1987); Klepstad et al. (2003); Knudsen et al. (1985); Panich and Charvej (1993); Thiriwell et al. (1989); Ventafredda et al. (1989); Walsh et al. (1992). Published as abstracts Dalton et al. (1989); Deng et al. (1997); Levy et al. (1993); MacDonald et al. (1987); Poulain et al. (1990); Ranchere et al. (1991); Walsh (1985); Xu et al. (1995).

^b N = 8 of the studies were only in abstract form and could not therefore be fully evaluated. The quality of the studies reported in full varied (e.g., unclear methods of allocation concealment and randomisation, Intention-to-treat analysis not always performed).

^c Not all first-line treatment.

^d The majority of the included studies were of cross-over design, which means that patients were counted in both treatment groups.

^e Arkininstall et al. (1989); Christrup et al. (1999); Dalton et al. (1989); Deschamps et al. (1992); Finn et al. (1993); Gillette et al. (1997); Hanks et al. (1987); Klepstad et al. (2003); Knudsen et al. (1985); Levy et al. (1993); MacDonald et al. (1987); Panich and Charvej (1993); Poulain et al. (1990); Ranchere et al. (1991); Thiriwell et al. (1989); Ventafredda et al. (1989); Walsh et al. (1985, 1992).

^f Klepstad et al. (2003), Ranchere et al. (1991).

^g One of the studies was in abstract form only.

^h Unclear if it was first-line treatment in all patients.

ⁱ Small N.

VI. Resumen de la evidencia comparativa en seguridad

En la revisión sistemática realizada por Cochrane (2013) de cada 10 pacientes a quienes se les aplicó fentanilo parche transdérmico 3 presentaron estreñimiento en comparación a 5 que usaron morfina oral. Los autores sostienen que no se pudo analizar los datos de una manera significativa con respecto a eventos adversos, tales como náuseas, dolor abdominal, sangrado gastrointestinal, y confusión por falta de información en los estudios. Estos eventos pueden haber sido atribuidos a los procesos de las enfermedades subyacentes. Los eventos adversos no serios fueron atribuibles a los medicamentos de estudio. En el cuadro siguiente se muestran los resultados de los eventos adversos reportados de acuerdo a los estudios que compararon fentanilo parche transdérmico y morfina²⁰.

¹⁹ NICE. Opioids in palliative care: full guideline (May 2012)

²⁰ Hadley G, Derry S, Moore RA, Wiffen PJ. Transdermal fentanyl for cancer pain. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 10. Art. No.: CD010270. DOI: 10.1002/14651858.CD010270.pub2.



Summary table B: participants experiencing any adverse event (including death)			
Study	Overall	Transdermal fentanyl	Comparator
Ahmedzai 1997	No usable data	More events were reported during fentanyl treatment than morphine, although participants' perception was the reverse. Some events with fentanyl may have been due to morphine withdrawal	
Oztürk 2008	No usable data	Impossible to tell if same patient is counted twice in adverse events table. Constipation less frequent in fentanyl group (27%) than sustained release morphine group (64%)	
van Seventer 2003	115/131	61/67	54/64 (sustained oral release morphine)
Wong 1997	No usable data	Some events (anorexia, nausea, insomnia) improved from baseline values with treatment	

Los participantes incluidos en esta revisión presentaba alto riesgo de mortalidad, fue imposible predecir precisamente la expectativa de vida pero en muchos estudios trataron de asegurar que los pacientes enrolados puedan sobrevivir hasta el final del estudio basándose en las condiciones clínicas al ingreso²¹.

Estudio	N° de muertes	Morfina	Fentanilo	Escala de tiempo
Ahmedzai 1997	14/202	6	8	30 días
Oztürk 2008	0/50	-	-	15 días
Van Seventer 2003	11/31	4	7	4 semanas
Wong 1997	2/47	¿?	¿?	2 semanas

En el meta-análisis de Tassinari et al. (2008) que incluyó tres ECAs se evidenció, que sólo en estreñimiento y la preferencia del paciente se presentaron diferencias entre morfina LP y el fentanilo transdérmico, (OR=2,35 y 2,32 respectivamente)²².

En la Revisión Sistemática realizada por Bekkering la probabilidad de interrupción del tratamiento por cualquier motivo (menos por falta de eficacia) y debido a eventos adversos, en los pacientes con dolor oncológico que recibieron fentanilo parche transdérmico se redujo en comparación con los que recibieron morfina LP (OR=0,43 y 0,12, respectivamente).

Contraindicaciones:

Está contraindicado su uso en pacientes con insuficiencia hepática o renal grave. En pacientes con insuficiencia hepática o renal leve a moderada, se inicia el tratamiento con la mitad de la dosis habitual. Se debe vigilar de cerca incluyendo en cada aumento de dosis, para detectar signos de sedación y depresión respiratoria.

²¹ Hadley G, Derry S, Moore RA, Wiffen PJ. Transdermal fentanyl for cancer pain. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 10. Art. No.: CD010270. DOI: 10.1002/14651858.CD010270.pub2.

²² NICE. Opioids in palliative care: full guideline (May 2012)



Advertencias:

En la Ficha Técnica de aprobación del producto se encuentra las siguientes advertencias:

- Con el uso de fentanilo parche transdérmico se puede presentar depresión respiratoria grave potencialmente mortal que pone en peligro la vida incluso cuando se utiliza siguiendo las recomendaciones. Se debe monitorear, especialmente durante el inicio del tratamiento o después de un aumento de la dosis. Debido al riesgo de depresión respiratoria, está contraindicado para su uso como analgésico, según sea necesario, en los pacientes tolerantes a fármacos no opioides en el tratamiento del dolor agudo y dolor postoperatorio.
- Se han producido muertes accidentales debido a una sobredosis fatal cuando los niños y los adultos fueron expuestos accidentalmente a fentanilo parche transdérmico. La adhesión estricta a las instrucciones de manipulación y eliminación recomendada es de suma importancia para evitar la exposición accidental.
- El uso prolongado de fentanilo parche transdérmico durante el embarazo puede provocar síndrome de abstinencia neonatal, que puede ser potencialmente mortal si no se reconoce y se trata a tiempo, se requiere el manejo por expertos en neonatología de acuerdo con los protocolos establecidos. Si durante la gestación es necesario el uso de opioides durante un tiempo prolongado, se debe advertir a la paciente del riesgo de síndrome de abstinencia y asegurar la disponibilidad del tratamiento adecuado²³.
- El uso concomitante con todos los inhibidores del citocromo P450 3A4 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de fentanilo, con la posibilidad de ocasionar efectos adversos como depresión respiratoria potencialmente fatal. Además, la interrupción de un inductor de citocromo P450 3A4 utilizado concomitantemente puede resultar en un aumento en la concentración plasmática de fentanilo. Se debe controlar a los pacientes que reciben cualquier inhibidor o inductor de CYP3A4.

VII. Resumen de la evidencia comparativa en costo

La Guía NICE (Reino Unido) realizó una evaluación económica con el objetivo de evaluar el costo-efectividad de los tratamientos de mantenimiento con opioides de primera línea en pacientes con enfermedad avanzada y progresiva que requieren opioides fuertes para el alivio del dolor. El análisis se consideró desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud (NHS). Se realizó una revisión sistemática de la literatura para evaluar el volumen y la calidad de la literatura económica actual. Se identificaron 03 estudios; Neighbors et al. (2001), Lehmann et al. (2002) y Greiner et al. (2006). Cada uno se realizó con un modelo económico para evaluar el costo-efectividad de los opiáceos orales. Los efectos sobre la salud se cuantificaron en términos de calidad de vida ajustados por día de vida (QALDs) y/o ajustados por años de vida (AVAC). La Tabla con los resultados se muestra a continuación²⁴:

²³ Fentanyl Transdermal System for transdermal administration, CII- Food and Drug Administration (FDA). April 2014.

²⁴ NICE. Opioids in palliative care: full guideline (May 2012)

Table 1: Modified GRADE table

Study	Population	Comparators	Costs	Effects	Incr costs	Incr effects	ICER	Uncertainty	Applicability	Limitations
Neighbors et al. 2001	Cancer and non-cancer patients with moderate to severe chronic pain	Fentanyl transdermal therapeutic system (A)	\$2,491	243.62 QALDs	Reference			One-way sensitivity analysis was performed on the key variables of interest (as identified by the authors). Range of cost-effectiveness results:	Partially applicable	Potentially serious limitations
		Controlled release morphine (B)	\$2,037	235.63 QALDs	\$454	7.99 QALDs gained	\$20,709 / QALY gained			
Comments: Considers a US perspective. Sponsored by manufacturer.										
Lehmann et al. 2002	Patients with non-malignant moderate to severe chronic pain.	Controlled release morphine	DM 5,186.48	216.16 QALDs	Reference			One-way sensitivity analysis was performed on the key variables (as identified by the authors). The ICER value varied from fentanyl being	Partially applicable	Potentially serious limitations
		Transdermal fentanyl	DM 6,950.19	233.67 QALDs	DM 763.71	17.51 QALDs	DM 15,920 / QALY gained	dominant to a value of DM 40,738. The authors identified the price of fentanyl as a key driver of the analysis.		
Comments: Considers a German perspective. Sponsored by manufacturer.										
Greiner et al. 2006	Patients with non-malignant moderate to severe chronic pain.	Transdermal fentanyl (A)	€2,947.85	0.538 QALYs	Reference			Parameter uncertainty was assessed using probabilistic sensitivity analyses (PSA). Results were reported as robust to changes, with an ICER of €10,000 or less in 93% of runs.	Partially applicable	Potentially serious limitations
		Sustained release morphine (B)	€2,883.44	0.499 QALYs	€64.41	0.04 QALYs	€4.45 / QALD gained €1,625.65 / QALY gained			

Todos los estudios se basaron en un modelo con la misma estructura. Lehmann et al. (2002) y Greiner et al. (2006) utilizaron el mismo modelo de estructura básica empleada en el estudio de Neighbors et al. (2001). De los tres artículos, dos consideran una perspectiva alemana (Lehmann et al. 2002 y Greiner et al. 2006), mientras que el estudio restante considera una perspectiva de los EE.UU. (Neighbors et al. 2001). Como reflejo de la creciente utilización de opioides en pacientes con enfermedades no malignas, dos de los tres estudios consideran poblaciones de pacientes no oncológicos y el estudio restante incluyó población oncológica y no oncológica. Todos los estudios encontraron a fentanilo transdérmico mas costo efectivo en comparación con morfina oral de liberación prolongada, con ratios de coste-efectividad incremental (ICER) de £ 17798, £ 14487 y £ 1406 por AVAC en los estudios de Neighbors et al. (2001), Lehmann et al. (2002) y Greiner et al. (2006) respectivamente²⁵.

La aplicabilidad de los tres estudios en Reino Unido se consideró sólo parcialmente porque los resultados de los estudios fueron obtenidos en otros países. En algunos casos, también se observó la aplicabilidad de los datos de los estudios sobre la calidad de vida, ya que se basaron en supuestos de un panel de expertos clínicos y no se consideraron los obtenidos directamente de los pacientes. Por otra parte, se identificaron limitaciones potencialmente graves en todos los estudios incluidos. Muchos de los parámetros claves del modelo, como el uso de recursos y la eficacia se estimaron utilizando la opinión de un panel de expertos clínicos. Además, en todos los estudios se identificaron conflictos de interés potenciales, ya que los análisis fueron patrocinados por las compañías farmacéuticas²⁶.

²⁵ NICE. Opioids in palliative care: full guideline (May 2012)

²⁶ NICE. Opioids in palliative care: full guideline (May 2012)



En la evaluación de costos para el presente informe técnico se ha considerado los precios de fentanilo parche transdérmico y una alternativa considerada en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (morfina 30mg tableta de liberación inmediata), se observa que el uso de fentanilo parche transdérmico incrementa el costo del tratamiento en relación al medicamento en el rango de S/. 16.93 – 19.30 por día.

Medicamento	Dosis/día	Costo/Unidad S/.	Costo/Dosis diaria S/.	Δ de Costos
Fentanilo parche transdérmico	25ucg/h	20.88	20.88	=16.93-19.30
Morfina 30mg tabletas	60-134mg	0.79 ²⁷	1.58-3.95	

VIII. Resumen del estatus regulatorio

Food and Drug Administration (FDA)

Fentanilo parche transdérmico está indicado para usarlo en pacientes que toleran fármacos opioides que presentan dolor lo suficientemente severo como para requerir todos los días, en todo el día, tratamiento con opioides a largo plazo cuando las opciones de tratamiento alternativos son insuficientes.

Los pacientes considerados tolerantes a los opioides son los que están tomando 60mg de morfina al día, o por lo menos 30mg de oxycodona oral diaria, o por lo menos 8mg de hidromorfona oral diarios o una dosis equianalgésica de otro opioide, por una semana o más, por lo menos.

Limitaciones de uso.- Debido a los riesgos de adicción, abuso y el mal uso de opioides, incluso en las dosis recomendadas y a los mayores riesgos de sobredosis incluyendo muerte con formulaciones opioides de liberación prolongada, se reserva su uso en pacientes en los que las opciones de tratamiento alternativo (por ejemplo, analgésicos no opioides u opiáceos de liberación inmediata) son ineficaces, no tolerados, o de lo contrario insuficientes para proporcionar un manejo del dolor²⁸.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Está indicado en dolor crónico intenso que sólo puede ser controlado adecuadamente con analgésicos opioides²⁹.

Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS

No se encuentra incluido

IX. Conclusiones

Basado en la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al uso de Fentanilo parche transdérmico para el tratamiento del dolor crónico oncológico y no oncológico que requiere administración continua de opioides por periodos prolongados y no tratable por otros medios como analgésicos no esteroideos, opioides combinados u opioides de liberación inmediata, el Equipo Técnico acuerda no incluirlo en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales por no existir información suficiente de este medicamento que permita precisar su aporte en el tratamiento actual para las indicaciones solicitadas.

²⁷ Observatorio de Productos Farmacéuticos. Sistema Nacional de Precios. DIGEMID-MINSA. 22-05-14

²⁸ Fentanyl Transdermal System for transdermal administration, CII- Food and Drug Administration (FDA). April 2014.

²⁹ Fentanilo parche transdermico Ficha Técnica de Evaluación para autorización de marketing. Marzo 2014.