



## **INFORME ETES-DAUM-DIGEMID/MINSA**

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

### **I. Datos de la solicitud**

<b>Medicamento solicitado:</b>	Oxicodona 10mg comprimidos de liberación prolongada
<b>Indicación específica</b>	Dolor oncológico agudo severo Dolor oncológico crónico Dolor oncológico crónico reagudizado
<b>Número de casos anuales:</b>	En la solicitud presentada por Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) consignan 500 pacientes

### **II. Datos del medicamento**

<b>Denominación Común Internacional:</b>	Oxicodona
<b>Formulación propuesta para inclusión</b>	Oxicodona 10mg comprimido de liberación prolongada
<b>Verificación de Registro Sanitario:</b>	1 registro sanitario vigente
<b>Alternativas en el PNUME:</b>	Morfina 30mg tableta de liberación prolongada

### **III. Información que soporte la relevancia para la salud pública**

#### **Indicación/condición clínica**

Dolor oncológico: Es aquel atribuible al cáncer o a su tratamiento. Puede ser crónico con crisis recurrentes de dolor agudo<sup>1</sup>.

#### **Información Epidemiológica**

El dolor es la causa más frecuente de consulta médica. La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor definió el dolor como "una experiencia sensitiva y emocional desagradable, asociada a una lesión tisular real o potencial". La percepción del dolor consta de un sistema neuronal sensitivo (nociceptores) y unas vías nerviosas aferentes que responden a estímulos nociceptivos tisulares; la nocicepción puede estar influida por otros factores (p.ej. psicológicos). En el momento del diagnóstico de una neoplasia, entre el 30-50% de los pacientes presentan dolor, que en las fases avanzadas de la enfermedad puede llegar al 70-90%. En los pacientes con cáncer avanzado, el 70% de los dolores tienen su origen en la progresión de la propia neoplasia, mientras que el 30% restante se relaciona con los tratamientos y patologías asociadas. En la mayoría de las ocasiones el dolor oncológico es crónico. Para

<sup>1</sup> Norma técnica de salud de la unidad productora de servicios: Tratamiento del dolor (NTS N° 062-MINSA/DGSP-V.01) / Ministerio de Salud. Dirección General de Salud de las Personas. Dirección de Servicios de Salud – Lima: Ministerio de Salud; 2009.



una correcta valoración del dolor es conveniente conocer varias cuestiones como su variación temporal (agudo, crónico), patogenia e intensidad. El dolor oncológico sigue unas normas de tratamiento especificadas según las pautas recomendadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>2</sup>.

Los pacientes que reciben tratamiento radioterápico con intención radical o paliativa, presentan con frecuencia toxicidad en diferentes grados, dentro del área del tratamiento, que se manifiesta con dolor. El empleo creciente de esquemas de tratamiento agresivos basados en combinaciones de radio y quimioterapia concomitantes, alteraciones del fraccionamiento así como escalada de dosis, hacen que el dolor constituya un problema en la práctica clínica diaria. Esta complicación puede obligar a la suspensión temporal o definitiva del tratamiento radioterápico y nos puede dificultar mantener el esquema terapéutico propuesto.

#### IV. Tratamiento

##### **Dosificación**

La dosis inicial de oxycodona es de 10mg cada 12 horas en pacientes de edad avanzada, pacientes que no han tomado opioides previamente, o pacientes que presentan dolor intenso no controlado con opioides más débiles. Algunos pacientes pueden beneficiarse de una dosis inicial de 5mg para minimizar la incidencia de reacciones adversas. Posteriormente, la dosis deberá titularse cuidadosamente, diariamente si es necesario, para conseguir el alivio del dolor. Considerando el tiempo necesario para alcanzar el estado de equilibrio, las dosis de los pacientes deben titularse sólo tras un periodo de 24 horas y aumentarse, siempre que sea posible, en incrementos del 25%-50%. La dosificación correcta para cualquier paciente individual es aquella que controla el dolor y que es bien tolerada, durante las 12 horas completas<sup>3</sup>.

##### *Conversión desde morfina oral:*

Los pacientes que reciben morfina oral antes del tratamiento con Oxycodona deberán recibir su dosis diaria en base a la siguiente proporción: 10mg de Oxycodona oral equivalen a 20mg de Morfina oral. Se debe subrayar que esto es una guía para la dosis requerida de los comprimidos de Oxycodona. La variabilidad entre pacientes requiere que cada paciente sea valorado cuidadosamente hasta la dosis adecuada.

##### **Referencias en Guías Clínicas**

**La Organización Mundial de la Salud**<sup>4</sup> Los analgésicos opioides potentes ocupan el tercer escalón de tratamiento analgésico de la OMS, recomendado para el dolor moderado-grave o intenso, siendo la morfina oral el fármaco de elección.

**Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).**<sup>5</sup> 2012. Recomiendan: Elección de opioide:

<sup>2</sup> F. Puebla Díaz. Tipos de dolor y escala terapéutica de la O.M.S. Dolor iatrogénico. Oncología, 2005; 28 (3):139-143

<sup>3</sup> European Medicines Agency (EMA). OXYCONTIN® (Oxycodone) [En línea]. [Fecha de consulta: June 2014]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>.

<sup>4</sup> World Health Organization Pain Ladder. Acceso a través de URL disponible en <http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/> el 10/06/2014

<sup>5</sup> Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Clinical Guideline 106. Control of pain in adults with cancer. [Internet]. SIGN; 2008 [acceso 11/06/2011] Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/index.html>



- Dolor de leve a moderada (paso 2 de la escalera de la Organización Mundial de la Salud [OMS]) (SIGN Grade D).
  - ✓ El dolor leve a moderado tiene un puntuación 3-6 sobre 10 en la escala análoga visual o escala de calificación numérica.
  - ✓ Los opioides débiles (por ejemplo, codeína), en combinación con analgésicos no opioides.
- Dolor moderado-severo (paso 3 de la escala de la OMS) (SIGN Grado D)
  - ✓ Morfina oral recomendado como terapia de primera línea para dolor severo.
  - ✓ Diamorfina recomendado como terapia subcutánea de primera línea para dolor severo.
- Dolor irruptivo (SIGN Grado D)
  - ✓ Analgesia irruptiva es utilizado para el dolor irruptivo moderado o grave.
  - ✓ Cuando se utiliza la Morfina oral para el dolor irruptivo  
La dosis debe ser una sexta parte de la dosis de Morfina de 24 horas.  
La dosis debe aumentarse adecuadamente cada vez que se aumenta la dosis de 24 horas
- En pacientes con insuficiencia renal – todos los opioides deben utilizarse con precaución y reducida en dosis y/o frecuencia (SIGN Grado C)

#### Administración de los opioides (SIGN Grado D)

- Considerar la infusión subcutánea continua de opioides para pacientes que no pueden tomar los opioides por vía oral. Es más fácil de administrar y es tan eficaz como una infusión continua IV.
- El personal que prepara las combinaciones de medicamentos para la infusión subcutánea continua deben ser conscientes de la estabilidad de los medicamentos de uso común; obtener asesoramiento sobre el uso de otras combinaciones de los especialistas en cuidados paliativos.
- Los pacientes con dolor estable deben prescribirles Morfina oral de liberación modificada una vez o dos veces al día.
- Los pacientes con dolor estable deben prescribirles Oxycodona oral de liberación modificada dos veces al día.

#### **National Institute for Clinical Excellence (NICE).<sup>6</sup> 2008.**

Recomienda para el tratamiento de primera línea empezar con opioides fuertes:

- Al iniciar el tratamiento con opioides fuertes, ofrecer a los pacientes con enfermedad avanzada y progresiva Morfina oral de liberación inmediata o Morfina oral de liberación prolongada (dependiendo de la preferencia del paciente), con dosis de rescate de Morfina oral de liberación inmediata para el dolor irruptivo.
- Para los pacientes sin comorbilidades renales o hepáticos, ofrecer una dosis de 20 a 30mg de Morfina por vía oral (por ejemplo, 10 a 15mg de Morfina oral de liberación prolongada dos veces al día), más 5mg de Morfina oral de liberación inmediata para la dosis de rescate durante la fase de ajuste.
- Ajustar la dosis hasta que exista un buen equilibrio entre el control del dolor aceptable y los efectos secundarios. Si no se alcanza este equilibrio después de algunos ajustes de dosis, consultar con un especialista. Ofrecer a los pacientes una revisión frecuente, sobre todo en la fase de ajuste.
- Consultar con un especialista antes de prescribir opioides fuertes para pacientes con moderada a severa insuficiencia renal o hepático.

Recomienda para el tratamiento de mantenimiento de primera línea.

<sup>6</sup> National Institute for Clinical Excellence (NICE). Clinical guideline. Opioids in palliative care: safe and effective prescribing of strong opioids for pain in palliative care of adults. [Internet]. London: NICE; 2012 [acceso 11/06/2014] Disponible en: <http://www.nice.org.uk>



- Ofrecer Morfina oral de liberación prolongada como tratamiento de mantenimiento de primera línea para los pacientes con enfermedad avanzada y progresiva que requieran opioides fuertes.
- No ofrecer rutinariamente formulaciones de parches transdérmicos como tratamiento de mantenimiento de primera línea a pacientes en los que los opioides orales son adecuados.
- Si el dolor sigue siendo inadecuadamente controlada a pesar de la optimización del tratamiento de mantenimiento de primera línea, revisar la estrategia analgésica y la posibilidad de solicitar el asesoramiento de especialistas.

**V. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia/efectividad**

- **Guía National Institute for Clinical Excellence (NICE).** Evidencia para la recomendación

Oxicodona de liberación inmediata (LI) en comparación con Oxicodona de liberación prolongada (LP)

Cuatro ECA compararon Oxicodona LI con Oxicodona LP, todos los cuales eran publicaciones de texto completo (Kaplan et al, 1998; Parris et al 1998; Salzman et al 1999; Stambaugh et al 2001). Ninguno de los estudios encontró diferencias en la intensidad o alivio del dolor entre la Oxicodona de LI o LP.

Table 4 GRADE profile summary comparing immediate-release oxycodone with sustained-release oxycodone for first-line treatment of pain

Quality assessment							Summary of findings				
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect		Quality
							Sustained-release oxycodone	Immediate-release oxycodone	Relative (95% CI)	Absolute	
<b>Pain</b>											
4 <sup>a</sup>	Randomised trials	Serious <sup>b</sup>	No serious inconsistency	Serious <sup>c</sup>	No serious imprecision	None	184 <sup>d</sup>	188 <sup>d</sup>	Not pooled.	No differences reported	LOW
<b>Side effects/adverse events</b>											
4 <sup>a</sup>	Randomised trials	Serious <sup>b</sup>	No serious inconsistency	Serious <sup>c</sup>	No serious imprecision	None	184 <sup>d</sup>	188 <sup>d</sup>	No differences reported		LOW

<sup>a</sup> Kaplan et al. (1998); Parris et al. (1998); Salzman et al. (1999); Stambaugh et al. (2001).

<sup>b</sup> None of the studies reported the randomisation procedure or allocation concealment adequately.

<sup>c</sup> Not all first-line treatment.

<sup>d</sup> One of the included studies was of cross-over design, which means that patients were counted in both treatment groups.

Abbreviations: CI, confidence interval.

Morfina de liberación inmediata (LI) en comparación con la Morfina de liberación prolongada (LP)

Veintiún ECA compararon Morfina LI con Morfina LP, ocho de los cuales fueron incluidos en forma de resumen (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, mientras que el resto eran publicaciones a texto completo (Arkinstall et al 1989 Xu et al 1995); Christrup et al 1999; Cundiff et al 1989; Deschamps et al 1992; Finn et col 1993; Gillette et al 1997; Hanks et al 1987; Klepstad et al 2003; Knudsen et al 1985; Panich y Charnvej 1993;



Thirlwell et al 1989; Ventafridda et al 1989; Walsh et al 1992). Ninguno de los estudios encontró alguna diferencia en la intensidad o el alivio de dolor entre la Morfina LI y LP (aparte de Dalton et al. [1989]), quien informó que 90mg Morfina LP mejoró la analgesia en comparación con 30mg de Morfina LI).

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

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

<sup>a</sup> 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); Thirlwell et al. (1989); Ventafridda 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).

<sup>b</sup> 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).

<sup>c</sup> Not all first-line treatment.

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

<sup>e</sup> 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); Thirlwell et al. (1989); Ventafridda et al. (1989); Walsh et al. (1985, 1992).

<sup>f</sup> Klepstad et al. (2003); Ranchere et al. (1991).

<sup>g</sup> One of the studies was in abstract form only.

<sup>h</sup> Unclear if it was first-line treatment in all patients.

<sup>i</sup> Small N.

### Morfina de liberación prolongada en comparación con Oxycodona de liberación prolongada

Bekkering et al. (2011) Llevaron a cabo una revisión sistemática con meta-análisis de ECA en pacientes con dolor crónico por condiciones cancerosas o no cancerosas y encontraron que el dolor no difiere entre los tratamientos, independientemente de la duración del tratamiento (1 día a 1 semana, 1 semana a 1 mes, más de 1 mes) y los análisis se limitaron a los estudios sobre el dolor por cáncer. Sin embargo, en pacientes con dolor no canceroso, Morfina de liberación prolongada (LP) fue significativamente más efectivo que la Oxycodona de liberación prolongada (LP). En los estudios sobre el dolor del cáncer, la interrupción del tratamiento (por cualquier razón, debido a la falta de eficacia, o debido a eventos adversos) no fue diferente entre los tratamientos. En una revisión sistemática y sin meta-análisis, Caraceni et al. (2011) reportó que un ensayo cruzado que comparó Morfina LP con Oxycodona LP no encontraron diferencia en el dolor entre los tratamientos. Sin embargo, la Morfina LP fue asociada con más náuseas y vómitos. En un meta-análisis de cuatro ECA (uno de los cuales comparó Oxycodona LP con Hidromorfona LP), Reid et al. (2006) no encontraron diferencias entre los tratamientos en la intensidad del dolor, náuseas, estreñimiento, somnolencia (el análisis excluyó el ensayo con Hidromorfona), dificultad de concentración, alucinaciones, vómitos, agitación, mareos, falta de sueño, fatiga, picor, sueños intensos, dolor de cabeza y sudoración. Hubo algunos indicios de que la Morfina LP se asoció con mayores tasas de sequedad en la boca en comparación con Oxycodona LP.





Table 6 GRADE profile summary comparing sustained-release morphine with sustained-release oxycodone for first-line maintenance 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	Sustained-release oxycodone	Relative (95% CI)	Absolute	
<b>Pain</b>											
9 <sup>a</sup>	Randomised trials	Serious <sup>b</sup>	No serious inconsistency	Serious <sup>c</sup>	No serious imprecision	none	See table 5, text in section 3.4.2 and footnote a.		No differences reported in cancer patients. See also text in section 3.2.8.1		LOW
<b>Side effects</b>											
5 <sup>d</sup>	Randomised trials	Serious <sup>b</sup>	No serious inconsistency	Serious <sup>c</sup>	No serious imprecision	none	199 <sup>e</sup>	195 <sup>e</sup>	Meta-analysis of 4 trials found no differences. See also text in section 3.2.8.1		LOW

Abbreviations: CI, confidence interval.

<sup>a</sup> This is the number of direct trials from two meta-analyses (Bekkering et al., 2011; Reid et al., 2006) and one systematic review (Caraceni et al., 2011) with the following qualifications: One of the meta-analyses also included a trial comparing hydromorphone with oxycodone (Reid et al., 2006) and the other meta-analysis was a network meta-analysis with an overall total of 56 studies (Bekkering et al., 2011).

<sup>b</sup> Some limitations in the included studies (for example, unclear methods of sequence generation and allocation concealment, no blinding, inadequate assessment of outcome data, funding from pharmaceutical companies).

<sup>c</sup> Not all studies on population/intervention of interest.

<sup>d</sup> This is the number of direct trials from one meta-analysis (Reid et al., 2006) and one systematic review (Caraceni et al., 2011) with the following qualification: The meta-analyses also included a trial comparing hydromorphone with oxycodone (Reid et al., 2006).

<sup>e</sup> The majority of the included studies were of cross-over design, which means that patients were counted in both treatment groups.

- **La Comisión de Farmacia y Terapéutica APES del Hospital Costa del Sol. 2010<sup>7</sup>** elaboraron un informe en la que concluyen que los ensayos realizados en dolor oncológico crónico, la Oxiconona LP no ha demostrado ninguna ventaja sobre Morfina LP, ni en cuanto a eficacia (efecto analgésico, necesidad de analgesia de rescate), ni en cuanto a seguridad. En la actualidad no existen datos sobre la posible efectividad de la Oxiconona en sujetos que no respondan adecuadamente a la Morfina, o que presenten efectos indeseables con la misma. Su conclusión tiene como base la revisión de 4 ensayos realizados frente a Morfina de liberación prolongada (LP), ambas cada 12 horas. Los cuatro fueron randomizados a doble ciego. La variable principal de eficacia fue la intensidad del dolor, medida de forma subjetiva por el paciente mediante una escala analógica visual (EAV) o de forma categórica. También se recogió la necesidad de analgesia de rescate. En el único de los cuatro ensayos en el que se apreciaron diferencias significativas en la intensidad del dolor, éstas fueron favorables a Morfina. En cuanto al número de dosis de analgesia de rescate, en un ensayo fueron significativamente menores con Oxiconona, pero en otros dos fueron mayores; en el cuarto no hubo diferencia significativa. El tamaño de estos ensayos fue en general pequeño, por lo que la validez de sus conclusiones resulta limitada. Además, el porcentaje de pérdidas fue considerable. De todos modos, en el mayor de ellos, no hubo diferencias en ninguna de las variables de eficacia, ni en las de seguridad.

<sup>7</sup> Vicente Faus 2010. Oxiconona. Tratamiento del dolor intenso. Informe preliminar para la Comisión de Farmacia y Terapéutica APES Costa del Sol. Diciembre 2010.

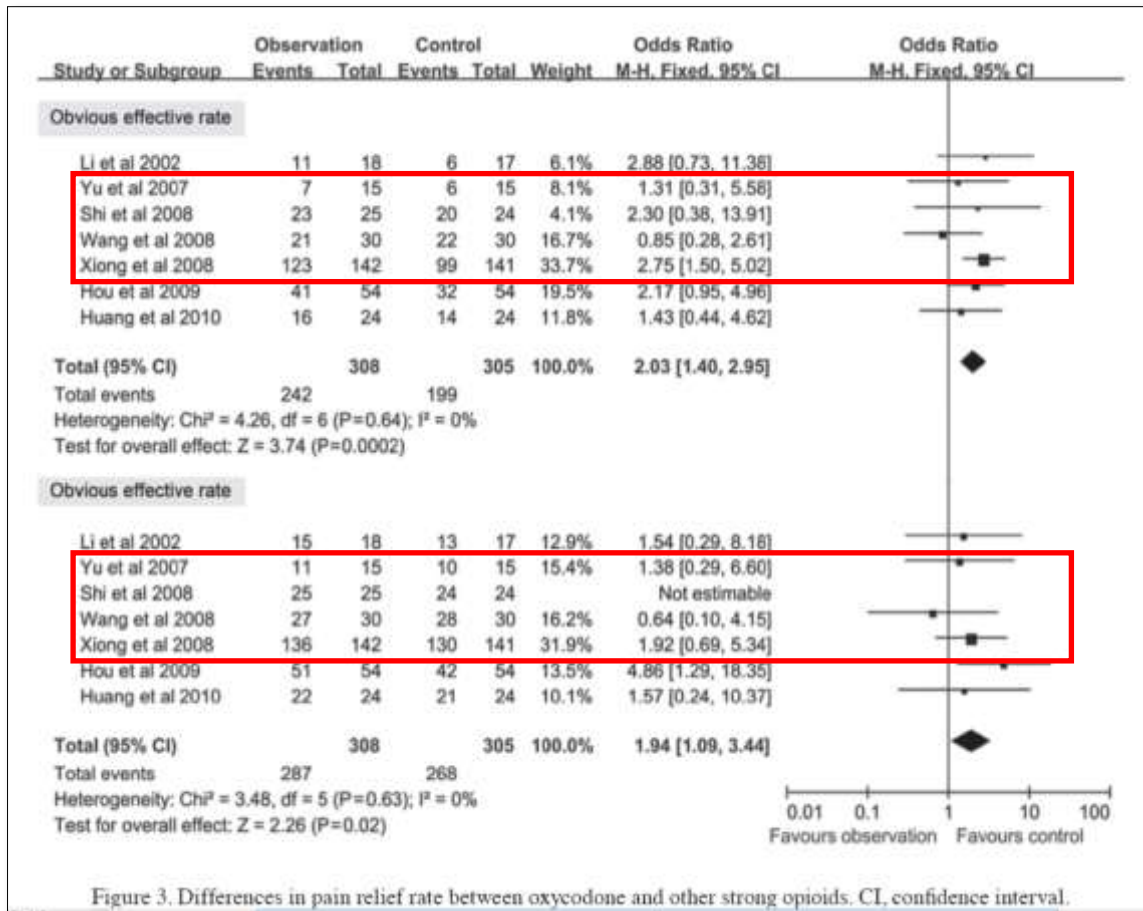


ENSAYO	DISEÑO	TAMAÑO	VARIABLES	RESULTADO (DE)	COMENTARIOS
Heiskanen 1997	Doble ciego cruzado (6d con cada tto)	45 aleatorizados 27 evaluables 40% abandonos	Intensidad de dolor (EC)  Nº dosis rescate/día	O 0,99 (0,12) M 0,77 (0,07) p < 0,05  <b>O 1,26 (0,22)</b> <b>M 0,79 (0,18)</b> <b>p &lt; 0,05)</b>	Favorable a M, (pero diferencia 0.22 en EC de relevancia dudosa)  Jadad 5, pero análisis no por intención de tratar
Mucci-LoRusso 1998	Doble ciego paralelo (12 d) multicéntrico	101 aleatorizados 79 evaluables 20% abandonos	Intensidad (EAV) Nº dosis rescate/día	NS NS	Jadad 4 (pérdidas no explicadas)
Bruera 1998	Doble ciego cruzado (7d con cada tto)	32 aleatorizados 23 evaluables 28% abandonos	Intensidad (EAV y categórica)  Nº dosis rescate/día	NS  <b>O 2,3 (2,3)</b> <b>M 1,7 (2,1)</b> <b>p 0,01</b>	Jadad 4 (aleatorización inadecuada)
Lauretti 2003	Doble ciego cruzado (14d con cada tto) multicéntrico	26 aleatorizados 22 evaluados 15% abandonos	Intensidad (EAV)  Nº dosis rescate/día	NS  <b>&gt;38% con M</b>	Jadad 3 (aleatorización y cegado inadecuados)

### Meta-análisis y Revisiones sistemáticas

- YU-MEI WANG et al (2012)<sup>8</sup> realizaron un meta-análisis de estudios controlados randomizados conducidos en China y que evaluaron la eficacia y tolerabilidad de Oxidona para el tratamiento del dolor relacionado a cáncer de moderado a severo en comparación con Morfina sulfato, Codeína y Tramadol. Se consideraron todas las rutas de administración y todas las formulaciones de Oxidona. Se incluyeron siete estudios en la revisión (613 pacientes). Dos de los ensayos tuvieron una puntuación de calidad de dos (Grado C), cuatro tenían una puntuación de calidad de tres (Grado B), y uno tenía una puntuación de calidad de cuatro (Grado A) en la escala de Jadad. Los pacientes tratados con Oxidona tenían puntuaciones significativamente más bajas para la intensidad del dolor (diferencia de medias ponderada -1,30, IC95%: -1,55 a -1,05; cuatro estudios; I<sup>2</sup> = 99%) y una mayor tasa de alivio del dolor en la tasa efectiva (OR 2.03, IC95% 1,40-2,95; siete estudios; I<sup>2</sup> = 0%) y la tasa efectiva global (OR 1.94, IC95%: 1,09 a 3,44; siete estudios; I<sup>2</sup> = 0%) en comparación con otros opioides fuertes. No se encontró evidencia de sesgo de publicación.

<sup>8</sup> Yu Mei Wang. Efficacy and tolerability of oxycodone in moderate-severe cancer-related pain: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Experimental and therapeutic medicine* 4: 249-254, 2012



- Wiffen et al (2013)<sup>9</sup> realizaron una revisión sistemática de Morfina oral para el dolor por cáncer. Se incluyeron 10 estudios controlados aleatorizados de los cuales 6 comparan Morfina de liberación modificada frente a Oxidodona de liberación modificada y un estudio compara Morfina de liberación inmediata frente a Oxidodona de liberación inmediata.

Morfina de liberación modificada frente a Oxidodona de liberación modificada.

Seis estudios (346 participantes) compararon la Oxidodona de liberación modificada con Mm/r (Bruera 1998; Ferrell 1989; Heiskanen 2000; Lauretti 2003; Mercadante 2010; Mucci Lorusso 1998). Todos reportaron analgesia adecuada con ambos agentes cuando las dosis fueron tituladas. Un estudio (Mucci Lo Russo 1998) reportó la potencia relativa de Oxidodona a Morfina como 1:1,5. Otro (Lauretti 2003) informaron de una potencia relativa similar de Oxidodona a Morfina como 1:1,6. No parecen existir algunas diferencias en los perfiles de efectos secundarios, por ejemplo, ningún de los participantes experimentaron alucinaciones con Oxidodona.

Un estudio realizado por Ferrell 1989 presenta una serie de problemas. Los participantes que ya estaban recibiendo analgésicos de acción corta (Oxidodona, Hidromorfona, Codeína o Morfina) fueron asignados al azar para recibir ya sea el mismo opioide o cambiarlo a de Mm/r. Sin embargo, no se presentaron datos sobre el número de participantes que recibieron cada opioide. Hay una suposición de que los opioides de acción corta fueron

<sup>9</sup> Wiffen PJ, Wee B, Moore RA. Oral morphine for cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 7. Art. No.: CD003868. DOI: 10.1002/14651858.CD003868.pub3.





igualmente efectivos. Los autores informaron que la intensidad del dolor se redujo en el grupo de Mm/r.

Morfina de liberación inmediata (MIR) frente a Oxycodona de liberación inmediata

La Oxycodona de liberación inmediata fue estudiada frente a la Morfina de liberación inmediata en un ensayo de 20 participantes por Kalso y Vanio (Kalso 1990). Los participantes fueron titulados por analgesia controlada (PCA) hasta que quede libre de dolor luego fueron aleatorizados para utilizar Morfina u Oxycodona. Después de 48 horas se utilizó la dosis intravenosa para calcular la dosis oral, dividida en dosis cada cuatro horas. Oxycodona se proporcionó a una concentración de 2,7mg/ml y la Morfina a 4mg/ml para reflejar la potencia relativa. Los participantes podían pedir la dosis para ser aumentada si sentían dolor, o para que sea reducida si estaba sedado al final de cada período de cuatro horas. Los participantes después de 96 horas fueron cambiados de tratamiento. El consumo promedio de Morfina oral fue de 168mg en el grupo uno y 228mg en el grupo dos. El efecto secundario más frecuente con ambos tratamientos fue la sedación. La Morfina oral causó significativamente más náuseas. Las alucinaciones ocurrieron sólo con Morfina. Cinco participantes prefirieron Morfina, cinco prefirieron Oxycodona y diez no tuvieron ninguna preferencia.

**VI. Resumen de la evidencia comparativa en seguridad**

- Guía NICE. Evidencia para la recomendación

Oxycodona de liberación inmediata (LI) en comparación con Oxycodona de liberación prolongada (LP)

Cuatro ECA compararon Oxycodona LI con Oxycodona LP, todos los cuales eran publicaciones de texto completo (Kaplan et al, 1998; Parris et al 1998; Salzman et al 1999; Stambaugh et al 2001). Ninguno de los estudios reportó individualmente que las formulaciones de Oxycodona difieren en las tasas de efectos secundarios o reacciones adversas, además de Kaplan et al. (1998), quien encontró que la Oxycodona LP fue asociado con menos efectos secundarios y eventos adversos que la Oxycodona de LI (incluyendo dolor de cabeza y los asociados con el sistema digestivo). El meta-análisis de los efectos secundarios observados en tres de los cuatro ECA (Kaplan et al 1998; Parris et al 1998; Salzman et al 1999) confirmó que no hubo diferencias en la tasa de efectos secundarios o eventos adversos entre la Oxycodona de LI y la Oxycodona de LP. Los resultados de la ECA restante (Stambough et al. 2001) no fueron incluidos en el meta-análisis debido a su diseño cruzado.

Table 4 GRADE profile summary comparing immediate-release oxycodone with sustained-release oxycodone 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 oxycodone	Immediate-release oxycodone	Relative (95% CI)	Absolute	
<b>Pain</b>											
4 <sup>a</sup>	Randomised trials	Serious <sup>b</sup>	No serious inconsistency	Serious <sup>c</sup>	No serious imprecision	None	184 <sup>d</sup>	188 <sup>d</sup>	Not pooled. No differences reported		LOW
<b>Side effects/adverse events</b>											
4 <sup>a</sup>	Randomised trials	Serious <sup>b</sup>	No serious inconsistency	Serious <sup>c</sup>	No serious imprecision	None	184 <sup>d</sup>	188 <sup>d</sup>	No differences reported		LOW

<sup>a</sup> Kaplan et al. (1998); Parris et al. (1998); Salzman et al. (1999); Stambaugh et al. (2001).  
<sup>b</sup> None of the studies reported the randomisation procedure or allocation concealment adequately.  
<sup>c</sup> Not all first-line treatment.  
<sup>d</sup> One of the included studies was of cross-over design, which means that patients were counted in both treatment groups.

Abbreviations: CI, confidence interval.



### Morfina de liberación inmediata (LI) en comparación con la Morfina de liberación prolongada (LP)

No se encontraron diferencias en la aparición de efectos secundarios o eventos adversos Arkinstall et al 1989; Christrup et al 1999; Deschamps et al 1992; Finn et al 1993; Gillette et al 1997; Levy et al 1993; MacDonald et al 1987; Panich y Charvej 1993; Poulain et al 1990; Ranchere et al 1991; Thirlwell et al 1989; Walsh 1985 ; Walsh et al, 1992) con las siguientes excepciones: Ventafridda et al. (1989) reportó que, en comparación con la Morfina LI, la Morfina LP fue asociado con bajas tasas diarias de picazón, sequedad de boca, somnolencia, náuseas, vómitos, dolor de cabeza, y estreñimiento. Hanks et al. (1987) reportaron algunas diferencias entre Morfina LI y LP en términos de estado de alerta (mejor LI) y sueño (mejor LP), pero ambos diferían entre los grupos al inicio del estudio. Dalton et al. (1989) encontraron que 90mg Morfina LP dió lugar a un aumento de la toxicidad en comparación con 30mg de Morfina LI. Knudsen et al. (1985) mostraron algunos indicios de que las tasas de sedación fueron mayores en los días 1-3 (combinado) en Morfina LP en comparación con la Morfina LI. Y Klepstad et al. (2003) informaron que los pacientes titulados con la Morfina LI reportaron significativamente más cansancio al final de la titulación en comparación con los pacientes titulados con la Morfina LP. Ninguno de los dos estudios que informaron la calidad de vida relacionada con la salud encontraron diferencias entre el tratamiento de Morfina de LI y LP (Klepstad et al 2003; Ranchere et al 1991).

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	
<b>Pain</b>											
21 <sup>a</sup>	Randomised trials	Serious <sup>c</sup>	No serious inconsistency	Serious <sup>c</sup>	No serious imprecision	None	883 <sup>d</sup>	729 <sup>d</sup>	Not pooled. No differences reported		LOW
<b>Side effects/adverse events</b>											
18 <sup>e</sup>	Randomised trials	Serious <sup>b</sup>	No serious inconsistency	Serious <sup>c</sup>	No serious imprecision	None	693 <sup>d</sup>	593 <sup>d</sup>	Not pooled. Some differences reported within some of the studies		LOW
<b>(Health-related) quality of life</b>											
2 <sup>f</sup>	Randomised trials	Serious <sup>b</sup>	No serious inconsistency	Serious <sup>b</sup>	Serious <sup>b</sup>	None	7 <sup>g</sup>	6 <sup>g</sup>	Not pooled. No differences reported		VERY LOW

<sup>a</sup> Published as full text: Arkinstall 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); Thirlwell et al. (1989); Ventafridda 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).

<sup>b</sup> 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).

<sup>c</sup> Not all first-line treatment.

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

<sup>e</sup> Arkinstall 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); Thirlwell et al. (1989); Ventafridda et al. (1989); Walsh et al. (1985, 1992)

<sup>f</sup> Klepstad et al. (2003); Ranchere et al. (1991).

<sup>g</sup> One of the studies was in abstract form only.

<sup>h</sup> Unclear if it was first-line treatment in all patients.

<sup>i</sup> Small N.



## Meta-análisis y revisiones sistemáticas

- YU-MEI WANG et al (2012)<sup>10</sup> En comparación con otros opioides fuertes, hubo significativamente menos náuseas (OR 0.52, IC del 95%: 0,32 a 0,85) y el estreñimiento (OR 0.55, IC del 95%: 0,35 a 0,87) con el uso de oxycodona. No hubo diferencias entre la oxycodona y de otros opiáceos fuertes para el mareo, vómitos, somnolencia, prurito, anorexia y disuria.

Table II. Meta-analysis of the differences in side-effect rates between oxycodone and other strong opioids for cancer-related pain.

Side-effects	OR	95% CI	P-value	Heterogeneity		Effects model
				I <sup>2</sup>	P-value	
Dizziness	1.04	0.52-2.08	0.90	0%	0.83	Fixed
Nausea	0.52	0.32-0.85	0.009	0%	0.49	Fixed
Vomiting	0.61	0.33-1.13	0.12	0%	0.69	Fixed
Sleepiness	1.19	0.59-2.40	0.62	0%	0.61	Fixed
Pruritus	1.13	0.38-3.40	0.82	0%	0.73	Fixed
Constipation	0.55	0.35-0.87	0.01	11%	0.35	Fixed
Anorexia	0.70	0.14-3.51	0.67	0%	0.81	Fixed
Dysuria	1.45	0.43-4.91	0.55	0%	0.57	Fixed

OR, odds ratio; CI, confidence interval.

## VII. Resumen de la evidencia comparativa en costo

Coste del tratamiento y comparación con la terapia de referencia					
Medicamento	Costo/Unidad S/.	Posología	Coste/día S/.	Coste 30 días S/.	Δ de Costos
Oxycodona 10mg LP	3.61 <sup>11</sup>	10mg/12h	7.22	216.60	
Oxycodona 5mg LI	3.65 <sup>12</sup>	10mg/4h	43.8	1314.00	
Morfina 30mg LI	0.79 <sup>13</sup>	30mg/4h	4.74	142.20	+ 74.40

Considerando el costo de Oxycodona 10mg LP y el costo de la alternativa considerada en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales Morfina 30mg LI, se observa que el uso de Oxycodona incrementa el costo en S/. 74.40 por paciente en un mes comparado con Morfina. En 500 pacientes este costo sería S/. 37200.

## VIII. Resumen del estatus regulatorio

### Indicaciones aprobadas

- Food and Drug Administration (FDA)<sup>14</sup>

<sup>10</sup> Yu Mei Wang. Efficacy and tolerability of oxycodone in moderate-severe cancer-related pain: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Experimental and therapeutic medicine* 4: 249-254, 2012

<sup>11</sup> Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Diciembre 2013. [Internet]. [Fecha de consulta: Junio 2014]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe/>

<sup>12</sup> Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Diciembre 2013. [Internet]. [Fecha de consulta: Junio 2014]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe/>

<sup>13</sup> Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). ESSALUD 2013. [Internet]. [Fecha de consulta: Junio 2014]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe/>

<sup>14</sup> Food and Drug Administration (FDA). OXYCONTIN® (Oxycodona) [En línea]. [Fecha de consulta: Junio 2014]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>



Está indicado para el manejo del dolor severo, el tratamiento con opiáceos a largo plazo y para el cual las opciones de tratamiento alternativas son inadecuadas.

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEM y PS)<sup>15</sup>  
Está indicado para el dolor intenso en adultos a partir de los 20 años de edad.

### **Lista de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la salud (OMS)<sup>16</sup>**

Oxicodona está considerado como una alternativa a la morfina.

## **IX. Conclusiones**

Basado en la revisión y análisis de la evidencia científica respecto a la eficacia y la seguridad, el uso de Oxicodona 10mg tableta liberación prolongada es similar a la Morfina de liberación prolongada.

Los ensayos clínicos realizados en pacientes con dolor oncológico crónico muestran que no se observan diferencias significativas entre Oxicodona de liberación prolongada y Morfina de liberación prolongada en cuanto al efecto analgésico y al uso de analgésicos de rescate. Asimismo, en cuanto a la seguridad se establece que es similar entre ambos medicamentos y la incidencia global de los efectos adversos en los ensayos clínicos no es diferente. Teniendo en cuenta lo antes mencionado, el Equipo Técnico acuerda incluirlo en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) para las indicaciones solicitadas.

<sup>15</sup> European Medicines Agency (EMA). OXYCONTIN® (oxicodona) [En línea]. [Fecha de consulta: Junio 2014]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>

<sup>16</sup> WHO Model List of Essential Medicines. 18th list (April 2013)