



INFORME TECNICO DFAU-UFURM-DIGEMID/MINSA

Proceso:	Revisión y actualización de 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:	Buprenorfina parche matricial 35mcg/hora (20mg por parche)
Institución que lo solicita:	Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
Indicación solicitada:	Dolor crónico oncológico de moderada a severa intensidad
Número de casos anuales:	858 casos
Motivo de la solicitud:	<p><u>Criterios fundamentales:</u> Medicamento de eficacia y seguridad demostrada para cubrir un vacío terapéutico importante.</p> <p><u>Criterios complementarios:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Perfil apropiado de eficacia, seguridad y tolerabilidad en poblaciones especiales • Sus concentraciones plasmáticas son estables y buenas para un buen control del dolor • En pacientes con insuficiencia renal no requiere ajuste de dosis porque su farmacocinética no se altera • Menor riesgo de interacción medicamentosa en población polimedicada • Mayor adherencia por la practicidad y comodidad en el uso de los parches, dos veces por semana, vía de administración y fácil aplicación • Mejora calidad de vida

Medicamento solicitado:	Buprenorfina parche matricial 35mcg/hora (20mg por parche)
Institución que lo solicita:	Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas – Norte
Indicación solicitada:	Dolor crónico oncológico de moderada a severa intensidad Dolor crónico oncológico en pacientes con insuficiencia renal Dolor crónico oncológico y no oncológico en pacientes que tienen dificultad para la administración oral y/o endovenosa
Número de casos anuales:	300 casos
Motivo de la solicitud:	<p><u>Criterios fundamentales:</u> Medicamento de eficacia y seguridad demostrada para cubrir un vacío terapéutico importante.</p> <p><u>Criterios complementarios:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Liberación de principio activo de manera controlada y su farmacocinética soportan el control adecuada del dolor • En pacientes con insuficiencia renal o pacientes que requieran una vía de administración alterna es la opción terapéutica que muestra eficacia • Para pacientes que reciben muchos fármacos: seguridad en la interacción medicamentosa • La facilidad de uso permite una buena adherencia, la utilización es dos veces por semana, además de su fácil aplicación • Mejora calidad de vida de los pacientes



Medicamento solicitado:	Buprenorfina parche matricial 35mcg/hora (20mg por parche)
Institución que lo solicita:	Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas – Sur
Indicación solicitada:	Dolor crónico oncológico de moderada a severa intensidad Dolor crónico oncológico en pacientes con insuficiencia renal Dolor crónico en pacientes que tienen dificultad en la vía de administración oral y/o endovenosa
Número de casos anuales:	500 casos
Motivo de la solicitud:	<u>Criterios fundamentales:</u> Medicamento de eficacia y seguridad demostrada para cubrir un vacío terapéutico importante. <u>Criterios complementarios:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Eficacia, seguridad y tolerabilidad en perfiles de pacientes con condiciones especiales, como es el caso de pacientes con insuficiencia renal y/o pacientes que requieren una vía de administración alterna a la oral y/o endovenosa • Adecuado control del dolor por su farmacocinética, absorción y liberación • Riesgo bajo de interacción medicamentosa en población que recibe múltiple medicación • Adherencia al tratamiento por la facilidad de uso, dos veces en una semana y fácil aplicación, mejorado así la calidad de vida de los pacientes

Medicamento solicitado:	Buprenorfina parche matricial 35mcg/hora (20mg por parche)
Institución que lo solicita:	Hospital Nacional Hipólito Unanue
Indicación solicitada:	Dolor crónico oncológico y no oncológico de moderada a severa intensidad Neuromiopatía y neuropatía paraneoplásica
Número de casos anuales:	550 casos
Motivo de la solicitud:	<u>Criterios fundamentales:</u> Medicamento de eficacia y seguridad demostrada para cubrir un vacío terapéutico importante. <u>Criterios complementarios:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Eficaz, seguro y bien tolerado • Control del dolor debido a las concentraciones plasmáticas estables del medicamento • Pacientes con enfermedad renal crónica no requieren ajuste de dosis debido a la farmacocinética del medicamento • Especialmente útil en pacientes polimedicados • Mayor adherencia por la practicidad y comodidad en el uso de los parches, dos veces por semana, vía de administración y fácil aplicación

Medicamento solicitado:	Buprenorfina parche dérmico 35mcg/hora
Institución que lo solicita:	Hospital Regional del Cusco
Indicación solicitada:	Dolor Crónico Intratable Dolor crónico de tipo neuropático, osteoartrósico
Número de casos anuales:	100 casos
Motivo de la solicitud:	<u>Criterios fundamentales:</u> Medicamento de eficacia y seguridad demostrada para



	<p>cubrir un vacío terapéutico importante. Mayor eficacia e igual o mayor seguridad e igual o menor costo de tratamiento a la (s) alternativas (s) del Petitorio Nacional: No especifica Igual eficacia y mayor seguridad e igual o menor costo de tratamiento a la (s) alternativas (s) del Petitorio Nacional: No especifica <u>Criterios complementarios:</u> Mayor adherencia al tratamiento</p>
--	---

Medicamento solicitado:	Buprenorfina parche dérmico 35mcg/hora
Institución que lo solicita:	Seguro Social de Salud – ESSALUD
Indicación solicitada:	Dolor crónico oncológico moderado a severo que no toleran otro tratamiento analgésico por vía oral, vía endovenosa o vía sub cutánea
Número de casos anuales:	-----
Motivo de la Solicitud:	<p><u>Criterios fundamentales:</u> Medicamento de eficacia y seguridad demostrada para cubrir un vacío terapéutico importante. <u>Criterios complementarios:</u> No especifica</p>

II. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional:	Buprenorfina
Formulación propuesta para inclusión	Buprenorfina parche transdérmico 35mcg/hora
Verificación de Registro Sanitario¹:	01 Registro Sanitario vigente
Alternativas en el PNUME²:	<p>Morfina clorhidrato 10mg/mL inyectable Morfina clorhidrato 20mg/mL inyectable Morfina sulfato 10mg/5mL líquido oral Morfina sulfato 10mg tableta Morfina sulfato 30mg tableta Morfina sulfato 30mg tableta de liberación modificada Oxicodona clorhidrato 5mg tableta Oxicodona clorhidrato 10mg tableta de liberación modificada</p>

III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

¿En pacientes con diagnóstico de cáncer que presentan dolor de moderado a severo, el uso de Buprenorfina parche transdérmico 35mcg/h es más efectivo y seguro comparado con otros analgésicos incluidos en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales?

¹ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso octubre 2017.

² Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso octubre 2017.



P	Pacientes con diagnóstico de cáncer que presentan dolor de moderado a severo
I	Buprenorfina parche transdérmico 35mcg/h
C	Morfina clorhidrato 10mg/mL inyectable Morfina clorhidrato 20mg/mL inyectable Morfina sulfato 10mg/5mL líquido oral Morfina sulfato 10mg tableta Morfina sulfato 30mg tableta Morfina sulfato 30mg tableta de liberación prolongada Oxicodona clorhidrato 5mg tableta Oxicodona clorhidrato 10mg tableta de liberación prolongada
O	Control de dolor Calidad de vida Efectos adversos

b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes³ y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio

Fuentes de información:

- De acceso libre
 - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
 - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas).
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Newport, Uppsala Monitoring.

Fecha de búsqueda: la búsqueda sistemática fue realizada hasta noviembre del 2017

Términos de Búsqueda: Medline/Pubmed

Considerando la pregunta clínica se construyó una estrategia de búsqueda en Medline/Pubmed. Sin restricciones del idioma o fecha de publicación. A continuación se detalla la estrategia de búsqueda:

³ Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. Evid Based Med. 2016;21(4):123-5.



Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado
Medline/ Pubmed	<p>((("cancer" OR "malignancy" OR "malignant growth" OR "malignant neoplasm" OR "malignant neoplastic disease" OR "malignant tumor" OR "neoplasm" OR "neoplasia" OR "neoplasias" OR "tumor" OR "tumors" OR "benign neoplasms" OR "malignancies" OR "cancers") AND ("pain" OR "burning pain" OR "burning pains" OR "physical suffering" OR "physical sufferings" OR "migratory pain" OR "migratory pains" OR "radiating pain" OR "radiating pains" OR "splitting pain" OR "splitting pains" OR "ache" OR "aches" OR "crushing pain" OR "crushing pains")) OR ("cancer pains" OR "cáncer associated pain" OR "cáncer associated pains" OR "neoplasm related pain" OR "neoplasm related pains" OR "neoplasm associated pain" OR "oncological pain" OR "oncological pains" OR "tumor associated pain" OR "tumor associated pains" OR "oncology pain" OR "oncology pains" OR "cancer related pain" OR "cáncer-related pains" OR "tumor related pain" OR "tumor related pains" OR "cancer pain management" OR "management of cancer pain") OR (("cancer" OR "malignancy" OR "malignant growth" OR "malignant neoplasm" OR "malignant neoplastic disease" OR "malignant tumor" OR "neoplasm" OR "neoplasia" OR "neoplasias" OR "tumor" OR "tumors" OR "benign neoplasms" OR "malignancies" OR "cancers") AND ("analgesia" OR "pain control" OR "pain management" OR "pain therapy" OR "pain managements")) AND ("buprenorphine" OR "buprenex" OR "prefin" OR "subutex" OR "buprex" OR "temgesic" OR "6029 m" OR "6029m" OR "rx 6029 m" OR "rx6029m" OR "buprenorphine hydrochloride")) OR (((("Neoplasms"[Mesh] AND "Pain"[Mesh]) OR "Cancer Pain"[Mesh] OR ("Neoplasms"[Mesh] AND "Pain Management"[Mesh])) AND "Buprenorphine"[Mesh]))</p> <p>Resultado: 270 artículos (octubre 2017)</p> <p>Filtros: Meta-Analysis: 02 (5 últimos años) Systematic Reviews: 12 (5 últimos años) Randomized Controlled Trial: 19</p>	04 MET/RS 04 ECAs

IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA⁴

El dolor afecta aproximadamente al 75% de las personas con cáncer avanzado. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la incidencia de cáncer fue de 12,7 millones de casos nuevos en el 2008 y se estima que llegará a más de 15 millones de casos en el 2020.

El dolor del cáncer sin alivio es una causa de mayor sufrimiento en todo el mundo. A nivel mundial, millones de personas sufren del dolor no aliviado, particularmente en países de ingresos bajos y medios, donde el cáncer es diagnosticado en etapa tardía, cuando el dolor a menudo es grave.

La estimación de la prevalencia del dolor por cáncer varía ampliamente, esto se ha debido en parte a la falta de estandarización de la definición de dolor y las medidas utilizadas para evaluarlo; y debido a la heterogeneidad de los diagnósticos de cáncer. También existe heterogeneidad en términos de donde y en qué contexto reciben tratamiento los pacientes con cáncer y dolor por cáncer (por ejemplo, en clínicas ambulatorias, hospitales o unidades de día). En general, se cree que la prevalencia del dolor en el momento del diagnóstico del cáncer y al comienzo de la enfermedad es aproximadamente del 50% y hasta el 75% en las etapas más avanzadas. Van den Beuken-van en su revisión sistemática señala que la prevalencia del dolor varía del 33% en pacientes después del tratamiento curativo del cáncer, 59% en pacientes con tratamiento antineoplásico y 64% en pacientes con enfermedad metastásica, fase avanzado o terminal.

El dolor por cáncer puede ser agudo y crónico, divididos en cuatro tipos fisiológicos: nociceptivo (somático o visceral), dolor neuropático, y dolor simpáticamente mantenido; cada

⁴ Schmidt-Hansen M, Bromham N, Taubert M, Arnold S, Hilgart JS. Buprenorphine for treating cancer pain. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 3

uno de estos tipos de dolor puede ser el resultado que el propio tumor cause compresión o infiltración, o puede estar más indirectamente relacionado con el cáncer y sus tratamientos, por ejemplo estreñimiento, espasmos musculares, cicatrices posquirúrgicas o linfedema. Los pacientes con cáncer pueden tener trastornos simultáneos dolorosos que pueden ser exacerbados por la presencia del cáncer, por ejemplo la osteoartritis.

V. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO

FARMACOLOGÍA

a. FARMACODINAMIA⁵

La buprenorfina es un opioide derivado de la oripavina, opioide potente con actividad agonista sobre receptores mu-opioides y actividad antagonista sobre los receptores kappa opioides. La buprenorfina parece tener las características generales de la morfina, pero tiene su propia farmacología específica y sus propios atributos clínicos. Adicionalmente, numerosos factores, por ejemplo: indicación y situación clínica, vía de administración y variabilidad interindividual, influyen sobre la analgesia y por lo tanto, deben ser tenidos en cuenta cuando se comparen analgésicos. En la práctica clínica diaria, los diferentes opioides se clasifican en función de su potencia relativa.

La potencia relativa de buprenorfina se ha descrito en la literatura en diferentes formas de aplicación y situaciones clínicas, tal y como se describe a continuación:

- Morfina v.o.: BUP i.m. en relación 1: 67-150 (dosis única; modelo de dolor agudo).
- Morfina v.o.: BUP s.l. en relación 1: 60-100 (dosis única; modelo de dolor agudo; dosis múltiple, dolor crónico, dolor oncológico).
- Morfina v.o.: BUP transdérmica en relación 1: 75-115 (dosis múltiple, dolor crónico).

Abreviaturas: v.o. = vía oral; i.m. = intramuscular, s.l. = sublingual, BUP = buprenorfina

b. FARMACOCINÉTICA⁶

La buprenorfina se une a proteínas plasmáticas en un 96%, se metaboliza en el hígado en N-dealquilbuprenorfina (norbuprenorfina) y en metabolitos glucuronido-conjugados. Dos tercios del principio activo se eliminan inalterados por las heces y un tercio se elimina a través del aparato urinario como buprenorfina conjugada o de-alquilada. Existen indicios de recirculación enterohepática. Los estudios en ratas gestantes y no gestantes han mostrado que la buprenorfina atraviesa la barrera hematoencefálica y placentaria. Las concentraciones en el cerebro (que contenían solamente buprenorfina inalterada) después de la administración parenteral fueron de 2 a 3 veces mayores que tras la administración oral. Después de la administración intramuscular u oral la buprenorfina se acumula aparentemente en la luz gastrointestinal fetal, presumiblemente debido a la excreción biliar, ya que la circulación enterohepática no se ha desarrollado totalmente.

Tras la aplicación de buprenorfina, la buprenorfina se absorbe a través de la piel. La liberación continua de buprenorfina a la circulación sistémica se realiza a través de la liberación controlada del sistema matricial basado en un polímero adhesivo. Tras la aplicación inicial de buprenorfina las concentraciones plasmáticas de buprenorfina se incrementan gradualmente, y después de 12 a 24 horas las concentraciones plasmáticas alcanzan la concentración mínima eficaz de 100pg/mL. A partir de los estudios realizados en voluntarios sanos con buprenorfina 35 microgramos/hora, se ha determinado una C_{máx} media de 200 a 300 pg/mL y una t_{máx} media de 60-80 h.

⁵ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Buprenorfina [En línea]. [Fecha de consulta: octubre 2017]. URL disponible en: <https://www.aemps.gob.es>

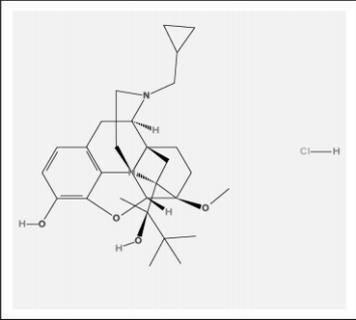
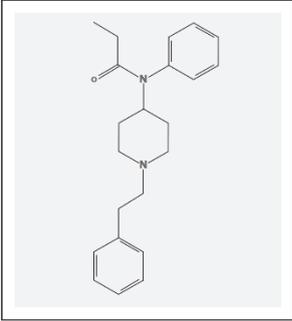
⁶ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Buprenorfina [En línea]. [Fecha de consulta: octubre 2017]. URL disponible en: <https://www.aemps.gob.es>

En un estudio cruzado realizado en voluntarios se aplicó buprenorfina 35 microgramos/hora y buprenorfina 70 microgramos/hora. A partir de este estudio se demostró la proporcionalidad de la dosis en las distintas concentraciones. Después de haber retirado Buprenorfina, las concentraciones plasmáticas de buprenorfina disminuyen de forma regular y se eliminan con una vida media de aproximadamente 30 horas (en el intervalo 22-36). Debido a la continua absorción de buprenorfina procedente del depósito en la piel la eliminación es más lenta que después de la administración intravenosa.

Los estudios toxicológicos normalizados no han mostrado indicios de ningún riesgo potencial particular en humanos. En ensayos en los que se utilizaron dosis repetidas de buprenorfina en ratas se redujo el aumento del peso corporal. Los estudios sobre la fertilidad y la capacidad reproductora general en ratas no mostraron efectos perjudiciales. Los estudios en ratas y conejos revelaron signos de fetotoxicidad y un incremento de la pérdida post-implantación. Los estudios en ratas mostraron una disminución del crecimiento intrauterino, retrasos en el desarrollo de algunas funciones neurológicas y una alta mortalidad peri/postnatal en neonatos después del tratamiento de las madres durante la gestación o la lactancia. Existen indicios que el alumbramiento complicado y una lactancia reducida contribuyen a estos efectos. No hubo evidencia de embriotoxicidad incluida la teratogenicidad en ratas o conejos.

Los ensayos *in vitro* e *in vivo* sobre el potencial mutagénico de buprenorfina no indicaron ningún efecto clínico relevante. En estudios a largo plazo en ratas y ratones no hubo indicios de potencial carcinogénico relevante en humanos. Los datos toxicológicos disponibles no indican un potencial sensibilizador de los aditivos del parche transdérmico.

c. REVISIÓN COMPARATIVA⁷

	BUPRENORFINA PARCHÉ	FENTANILO PARCHÉ
		
	La buprenorfina, un agente agonista-antagonista mixto, ejerce efectos analgésicos al unirse a los receptores opiáceos del SNC. Produce un efecto agonístico parcial en los receptores opiáceos mu y un efecto antagonista en los receptores opiáceos kappa	El fentanilo actúa principalmente con los receptores mu opiáceos en el sistema nervioso central, incluidos el cerebro, la médula espinal y otros tejidos, causando analgesia, alteraciones del estado de ánimo, euforia, disforia y somnolencia.
ABSORCIÓN	<ul style="list-style-type: none"> • Tmax, transdérmico: 60 horas • Biodisponibilidad, transdérmico: 15% 	<ul style="list-style-type: none"> • Tmax, transdérmico: 20 a 72 horas • Biodisponibilidad, transdérmico: 92%
DISTRIBUCIÓN	<ul style="list-style-type: none"> • Unión a proteínas, alfa y beta globulina: 96% • Unión a proteínas, hipoalbuminemia: 68% • Vd: 430 L 	<ul style="list-style-type: none"> • Unión a proteínas: 80% a 86% • Vd: 833 L; 4 a 6 L / kg (rango, 3 a 8 L/kg)
METABOLISMO	<ul style="list-style-type: none"> • Hígado: extenso • Norbuprenorfina: Activa • Sustrato de CYP3A4 	<ul style="list-style-type: none"> • Mucosa hepática e intestinal: isoenzimas CYP450 3A4 • Sustrato de CYP3A4
EXCRECIÓN	<ul style="list-style-type: none"> • Fecal: 69% a 70%, casi sin cambios • Renal: 27% a 30%, mayormente cambiado 	<ul style="list-style-type: none"> • Fecal: 1% a 9% • Renal: 75% como metabolitos, menos de 7% a 10% como fármaco inalterado

⁷ Truven Health Analytics Micromedex® Solutions. Drug Comparison. (version 2,0). [Internet]. [Fecha de consulta: noviembre 2017]. URL disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com/>



	BUPRENORFINA PARCHÉ	FENTANILO PARCHÉ
	<ul style="list-style-type: none"> Dializable: No Depuración total del cuerpo: 55 L/hr 	<ul style="list-style-type: none"> Dializable: no (hemodiálisis) Aclaramiento corporal total: 42 a 53 L/h (IV); 0.5 L/kg/h (spray sublingual)
ELIMINACIÓN VIDA MEDIA	<ul style="list-style-type: none"> 24 a 48 horas Hipoalbuminemia, 11 horas 	<ul style="list-style-type: none"> IV: 3 a 12 horas Sistema transdérmico iontoforético: similar a IV, sublingual, de 5.25 a 11.99 horas Parche transdérmico, de 20 a 27 horas
ADMINISTRACIÓN	<ul style="list-style-type: none"> No retire el parche de la bolsa protectora hasta que esté listo para su uso; no use el parche si el sello de la bolsa está roto o si el parche está cortado o dañado No use jabones, alcohol, aceites, lociones o dispositivos abrasivos en el sitio de la aplicación; limpie con agua solamente; permita que la piel se seque antes de la aplicación del parche Aplique el parche en un sitio cutáneo sin pelo o casi sin pelo en el brazo exterior superior, el pecho superior, la parte superior de la espalda o el costado del tórax; si es necesario, el cabello debe ser recortado no afeitado; se recomienda un mínimo de 21 días antes de volver a aplicar al mismo sitio de la piel Presione firmemente el parche en su lugar por 15 segundos; no frote el parche y no se aplique a la piel irritada Si los bordes del parche se sueltan de la piel, la cinta de primeros auxilios se puede aplicar solo a los bordes del parche; si persisten los problemas de adhesión, el parche puede superponerse con un vendaje adhesivo impermeable o semipermeable que se puede usar durante 7 días. Si el parche se cae durante el intervalo de dosificación de 7 días, aplique un parche nuevo a un sitio diferente de la piel Evite exponer el parche a fuentes de calor externas, luz solar directa prolongada o agua caliente Deseche el parche correctamente; doblar los parches usados o no utilizados para que el lado adhesivo se adhiera a sí mismo; tirar por el inodoro Alternativamente, use la unidad de eliminación de parches para descartar los parches usados en la basura; nunca descarte los parches sin usar en la basura sin sellarlos en la unidad de eliminación de parches 	<ul style="list-style-type: none"> El cabello en el sitio de la aplicación debe recortarse (no afeitarse) antes de la aplicación; si es necesario, limpie el área con agua limpia solamente; permita que la piel se seque completamente antes de la aplicación. No use jabones, aceites, lociones, alcohol ni ningún otro agente para limpiar la piel antes de la aplicación, ya que pueden irritar la piel o alterar sus características. Aplicar inmediatamente después de la eliminación del paquete sellado; no corte ni altere el parche de ninguna manera; no use parches cortados o dañados porque el contenido puede liberarse rápidamente y conducir a la absorción de una dosis potencialmente mortal. Aplique sobre la piel intacta, no irradiada en una superficie plana (pecho, espalda, flanco o parte superior del brazo) inmediatamente después de retirarla del paquete sellado; presione el parche firmemente en su lugar con la palma de la mano durante 30 segundos, asegurándose de que el contacto esté completo. En niños pequeños y personas con deterioro cognitivo, la parte superior de la espalda es la ubicación preferida para minimizar el potencial de eliminación inadecuada del parche. Después de la eliminación, aplique un parche posterior a un sitio diferente de la piel; si el parche se cae antes de las 72 horas de uso, aplique un parche nuevo a un sitio diferente de la piel. Si el parche no se adhiere al sitio de la piel, los bordes del parche se pueden pegar con cinta de primeros auxilios; si persisten los problemas de adhesión, el parche puede superponerse con un apósito transparente de película adhesiva. Doble los parches usados o no utilizados para que el lado adhesivo se adhiera a sí mismo; deseche por el inodoro. La eliminación inadecuada ha resultado en exposiciones y muertes accidentales. Pueden existir métodos alternativos de eliminación (por ejemplo, programas de devolución de medicamentos o un colector autorizado por la Agencia Antidrogas) pero debido al riesgo de ingestión accidental, estos productos deben almacenarse de forma segura hasta su eliminación. Si el contenido entra en contacto accidentalmente con la piel del paciente o cuidador, la piel debe lavarse solo con



	BUPRENORFINA PARCHÉ	FENTANILO PARCHÉ
		grandes cantidades de agua; no use jabón, alcohol u otros solventes ya que pueden mejorar la absorción. <ul style="list-style-type: none"> El sitio de aplicación y el área circundante no deben exponerse a fuentes de calor externas y directas (almohadillas térmicas, mantas eléctricas, lámparas de calor o bronceado, saunas, jacuzzis y camas de agua caliente); evitar baños calientes o tomar el sol.

VI. TRATAMIENTO

a. SUMARIOS

UpToDate⁸, menciona lo siguiente:

La buprenorfina transdérmica se encuentra autorizado su uso en Europa y es recetada comúnmente para el dolor crónico. Hay menos experiencia con la buprenorfina transdérmica en los Estados Unidos en donde se encuentra una formulación de parche para el tratamiento del dolor crónico. El parche transdérmico contiene una advertencia contra el exceso de uso de más de 20 mcg/hora debido al riesgo de prolongación del intervalo QT.

La experiencia de este medicamento en el tratamiento del dolor por cáncer es limitada; sin embargo, algunos estudios pequeños prospectivos no controlados y al menos dos ensayos aleatorizados controlados con placebo (realizados durante un periodo de aproximadamente dos semanas) respaldan al menos la efectividad y seguridad a corto plazo en pacientes con dolor severo relacionado con el cáncer. Pocos estudios comparativos se han realizado contra otros opioides de acción prolongada, y la calidad de la evidencia de dos ensayos de este tipo es incierta. No obstante, una declaración de consenso del 2009 de un panel internacional con experiencia en cuidados paliativos y tratamiento del dolor, avaló el uso de buprenorfina transdérmica cuando éste se encontraba disponible.

Dada la evidencia limitada y las dosis disponibles en los Estados Unidos, se debe considerar su uso principalmente para aquellos pacientes con dolor relacionado con cáncer, relativamente moderado y de inicio reciente. En apoyo de esto, una revisión Cochrane abreviada del 2016 concluyó que la buprenorfina no debe considerarse una opción de primera línea para el tratamiento con opioides.

Dynamed⁹, menciona lo siguiente:

- La buprenorfina puede reducir el dolor causado por el cáncer y puede ser más efectiva que la morfina o la pentazocina (*evidencia de nivel 2*).
- La oxycodona oral, buprenorfina transdérmica y el fentanilo pueden tener tasas de falta de respuesta similares a la morfina oral, pero cada una puede tener un mayor riesgo de necesidad de analgésicos adicionales en pacientes con dolor crónico de cáncer (*evidencia de nivel 2*).

BestPractice¹⁰, menciona lo siguiente:

La escala analgésica de la Organización Mundial de la Salud (OMS) proporciona un enfoque paso a paso para el uso de medicamentos analgésicos en el dolor por cáncer.

⁸ Portenoy R, et al. Cancer pain management with opioids: Optimizing analgesia. UpToDate® [Internet]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>.

⁹ DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. 474224, Opioids for chronic cancer pain; [updated 2017 Sep 11, cited Noviembre 2017]; Available from <http://search.ebscohost.com/>

¹⁰ BestPractice [Internet]. Youngwerth J. BMJ British Medical Journal. Cuidados al final de la vida; [updated 2015 august, cited Noviembre 2017]; Available from <http://es.bestpractice.bmj.com>.



Aproximadamente del 71% al 100% de los pacientes pueden controlar el dolor siguiendo las guías de la escala de dolor de la OMS. La escalera comienza con el uso de analgésicos no opioides para el dolor leve, luego opioides débiles para el dolor moderado y opioides fuertes para el dolor severo.

Cada paso se puede complementar con el uso de analgésicos adyuvantes. El dolor casi constante debe tratarse “por la boca (administrada por vía oral), por el reloj (programado), y por la escalera (escala analgésica de la OMS)”.

No se ha demostrado que un opioide tenga una eficacia analgésica superior; sin embargo, la morfina es el medicamento preferido para el dolor moderado a severo, debido a su familiaridad, bajo costo y por haber sido el más estudiado. Las preparaciones de opioides de liberación inmediata normalmente se programan cada 4 horas, con una dosis progresiva adicional que se puede administrar hasta cada 1 hora, según sea necesario, el estado estable se alcanza dentro de aproximadamente 24 horas. Las preparaciones de opioides de liberación sostenida se pueden iniciar después que el paciente haya recibido dosis estables de fórmulas de liberación inmediata durante aproximadamente 48 horas. Al valorar los opiáceos, la dosis puede aumentarse entre un 25% y un 50% para el dolor leve a moderado y entre un 50% y un 100% para el dolor moderado a intenso. Las preparaciones de liberación sostenida pueden ajustarse después de un mínimo de 48 a 72 horas.

La dosis óptima de opioides es la dosis que controla el dolor del paciente con la menor cantidad de efectos adversos. Los opioides se pueden administrar casi por cualquier ruta, la ruta oral es preferida, otras rutas incluyen sublingual, intravenosa, subcutánea, rectal, transdérmica, inhalada, intratecal y epidural.

b. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

INTERNACIONALES

CANADÁ (2017)¹¹

El British Columbia en su guía de práctica clínica de cuidados paliativos para el paciente con cáncer incurable o enfermedad avanzada, sobre el manejo del dolor señala:

- El dolor continuo requiere analgesia continua.
- Comenzar con opiáceos de acción corta y valorar la dosis efectiva durante unos días antes de cambiar a opioides de liberación lenta.
- Una vez que se logra el control del dolor, se prefieren los agentes de acción prolongada (cada 12 horas por vía oral o cada 3 días vía transdérmico) a las preparaciones orales regulares de acción corta para un mejor cumplimiento y sueño.
- Proporcionar siempre dosis progresivas apropiadas equivalentes al 10% de la dosis diaria total dosificada cada 1 hora según sea necesario.
- El dolor incidente (por ejemplo, provocado por una actividad) puede requerir hasta un 20% de la dosis diaria total, administrada antes de la actividad precipitante.
- Usar analgésicos adyuvantes apropiados en cualquier etapa (por ejemplo, AINEs, corticosteroides).
- Registrar los medicamentos del paciente.

¹¹ British Columbia. BCGuidelines.ca. Palliative Care for the Patients with Incurable Cancer or Advance Disease. Part 2: Pain and Symptom Management. [Internet], [updated 2017 february, cited Noviembre 2017]; Available from <https://www2.gov.bc.ca>



Opioid Selection		
Issue	Preferred Opioid Medication	Avoid
Difficult constipation	fentanyl transdermal or methadone ^a	
Renal failure	fentanyl transdermal or methadone ^a	morphine ^b , codeine, meperidine ^c
Compliance and convenience	time release formulations (e.g., morphine, hydromorphone, oxycodone)	
Neuropathic pain	oxycodone or methadone ^d (anecdotal evidence)	
Opioid naïve	low dose morphine, hydromorphone or oxycodone	fentanyl transdermal patch (risk of delayed absorption and overdose potential), sufentanil
Injection route (e.g., SC)	morphine, hydromorphone, second line: methadone by buccal or rectal route ^e	oxycodone (injectable) is not available in Canada
Patient is at extreme risk of respiratory depression	Buprenorphine transdermal patch ^f	

^a Fentanyl is primarily (75%) cleared as inactive metabolites by the kidney and methadone is cleared hepatically.
^b Morphine is the **least** preferred in renal failure because of renally cleared active metabolites.
^c Meperidine (Demerol®) should not be used for the treatment of chronic pain.
^d If a patient in your practice is started on methadone by a palliative care physician, in order to renew prescriptions, it is possible to obtain individual patient methadone prescribing authorization through the College of Physicians and Surgeons of British Columbia.
^e When changing from oral route to buccal or rectal route, use 1:1 dosing with the oral 10mg/ml concentrated solution, and modify if needed depending on effect. If larger doses are required, a more concentrated solution may be compounded, up to a maximum of 40mg/ml.* Island Health hospital pharmacy will concentrate to 50mg/ml.
^f Not covered by BC Pharmacare.

ESTADOS UNIDOS (2017)¹²

El National Comprehensive Cancer Network (NCCN), en su guía de práctica clínica sobre “dolor de cáncer en adultos” señala sobre buprenorfina parches lo siguiente:

La buprenorfina transdérmica es un μ -agonista parcial, ha sido aprobada para el dolor crónico. Aunque los datos de los ensayos controlados aleatorizados sobre la buprenorfina para el tratamiento del dolor por cáncer son algo limitados, varias series de casos, estudios prospectivos no controlados y algunos ensayos aleatorizados respaldan su uso en el dolor relacionado con el cáncer. Sin embargo, los estudios de buprenorfina sugieren que presenta una eficacia analgésica limitada, limitándose de este modo su uso en cuidados paliativos.

Una revisión sistemática Cochrane (2015) sobre la eficacia y tolerabilidad de la buprenorfina determinó a este agente como una posible opción de cuarta línea detrás de la morfina, oxicodona y fentanilo, la buprenorfina puede ser adecuada para tratar el dolor por cáncer en pacientes seleccionados, incluidos aquellos con insuficiencia renal. Puede precipitar los síntomas de abstinencia si se administra a personas que actualmente toman una dosis alta de opiáceos. Las guías de la Food and Drug Administration (FDA) recomiendan limitar la dosis a un máximo de 20 μ g/hora debido a la preocupación por la prolongación del intervalo QT. Debido a que la conversión de la dosis de otros opiáceos a buprenorfina puede ser compleja, el panel de NCCN sugiere que los prescriptores consideren una consulta con la especialidad de dolor para casos más complejos.

ESTADOS UNIDOS (2017)¹³

El Departamento de Defensa y el Departamento de Asuntos Veteranos de los Estados Unidos, en su guía de práctica clínica para la terapia opioide para el dolor crónico, sobre la buprenorfina señalan:

¹² Clinical Practice Guidelines in Oncology NCCN Guidelines. Adult cancer pain [Internet], [updated may 2017, cited Noviembre 2017]; Available from <https://www.nccn.org>

¹³ Department of Veterans Affairs. Department of Defense. United States. VA/DoD Clinical Practice Guideline For Opioid Therapy For Chronic Pain [Internet], [updated 2017, cited Noviembre 2017]; Available from <https://www.healthquality.va.gov>



No hay pruebas suficientes para recomendar la buprenorfina sobre otros opioides para el tratamiento del dolor crónico. Se encontró que la buprenorfina transdérmica es eficaz y bien tolerada para el tratamiento a corto plazo del dolor lumbar crónico moderado a severo.

En pacientes con osteoartritis crónica con dolor moderada de cadera y/o rodilla, el uso a corto plazo de parches de buprenorfina en dosis bajas durante siete días fue un analgésico efectivo y bien tolerado. Además, en un periodo de evaluación de 28 días, los parches transdérmicos de buprenorfina en dosis bajas de siete días fueron tan efectivos como la buprenorfina sublingual, con un mejor perfil de tolerabilidad.

En términos de dosificación, la buprenorfina transdérmica proporciona una analgesia eficaz con un perfil de tolerabilidad aceptable cuando se inicia a 10mcg/hora y se ajusta hasta un máximo de 40mcg/hora.

AUSTRALIA (2017)¹⁴

La Electronic Therapeutic Guidelines (eTG) sobre "Dolor: terapia opioide en cuidados paliativos" recomienda:

- La morfina es el opioide de primera elección para pacientes de cuidados paliativos. En general, es bien tolerado y muchos proveedores de atención médica están familiarizados con su uso.
- Aunque la morfina es el opioide de primera elección, hay una serie de situaciones en las que puede ser apropiado considerar el uso de un opioide que no sea morfina para tratar el dolor en pacientes de cuidados paliativos, como:
 - Insuficiencia renal de moderada a grave
 - Insuficiencia hepática severa
 - Antecedentes de alergia
 - Efectos adversos inaceptables relacionados con la dosis
 - La renuncia del paciente a tomar morfina
 - Dolor que es difícil de controlar (dolor refractario)
 - Un opioide alternativo que está proporcionando alivio efectivo del dolor
 - Dificultad de tragar, se requiere una ruta alterna de administración
 - Mala adherencia de la terapia y se requiere un parche transdérmico
- La buprenorfina, fentanilo y metadona son opioides de elección en pacientes con insuficiencia renal grave. No se excretan por vía renal y es menos probable que causen toxicidad que otros opiáceos; sin embargo la metadona solo se recomienda para su uso bajo supervisión especializada.
- Sugerencias sobre cómo cambiar el tiempo una formulación opioide y/o vía de administración en cuidados paliativos:

¹⁴ eTG complete [online database]. Melbourne, Therapeutic Guidelines Limited, [updated 2017, cited Noviembre 2017]; Available from <http://etg.tg.org.au/ip>.



CHANGING TO ▶	Transdermal buprenorphine	Transdermal fentanyl	Twice-daily modified-release opioid	Once-daily modified-release opioid	Continuous subcutaneous opioid infusion
CHANGING FROM ▼					
Transdermal buprenorphine	–	Apply fentanyl patch 24 hours after removing buprenorphine patch.	Give first dose 24 hours after removing patch.	Give first dose 24 hours after removing patch.	Start CSCI 12 to 18 hours after removing patch [NB2].
Transdermal fentanyl	[NB3]	–	Give first dose 8 to 12 hours after removing patch.	Give first dose 4 to 8 hours after removing patch.	Start CSCI 6 to 8 hours after removing patch [NB2].
Twice-daily modified-release opioid	[NB3]	Apply patch at the same time as last dose.	Give first dose 12 hours after last dose [NB4].	Give first dose 12 hours after last dose.	If pain is well controlled, start CSCI 2 to 4 hours before next opioid dose would have been given.
Once-daily modified-release opioid	[NB3]	Apply patch 18 hours after last dose.	Give first dose 24 hours after last dose.	Give first dose 24 hours after last dose [NB4].	If pain is uncontrolled, CSCI may need to be started earlier, seek specialist palliative care advice.
Continuous subcutaneous opioid infusion	Stop infusion 12 to 18 hours after applying patch [NB5].	Stop infusion 6 to 8 hours after applying patch.	Stop infusion 2 to 4 hours after first oral dose.	Stop infusion 4 to 6 hours after first oral dose.	–

CSCI = continuous subcutaneous infusion

NB1: When changing opioid formulation or route of administration, calculate the total amount of opioid taken in the previous 24 hours (ie sum of all regular and breakthrough opioid doses [do not include doses taken for incident pain]). Convert this dose to the equivalent morphine dose, see [Table 10.4](#), then convert to the appropriate dose for the new route of administration.

NB2: For patients in the terminal phase, to avoid potentially inaccurate dose conversion, treatment with transdermal patch can be continued and extra analgesia added by infusion, as required.

NB3: Advice not given because in practice this change is unlikely. Seek specialist palliative care advice.

NB4: Advice for changing between different modified-release opioids and different brands of modified-release opioids.

NB5: Be aware that it may take up to 3 days for buprenorphine to reach steady state.

ESTADOS UNIDOS (2016)¹⁵

Los Centros de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos en su Guía de Práctica Clínica “Pautas de los CDC para la prescripción de opioides para el dolor crónico” recomiendan:

- Al comenzar el tratamiento con opioides para el dolor crónico, los médicos deben recetar opiáceos de liberación inmediata en lugar de opioides de liberación prolongada/acción prolongada.
- Cuando se inician los opiáceos, los médicos deben prescribir la dosis efectiva más baja. Los médicos deben tener precaución cuando prescriben opioides a cualquier dosis, deben reevaluar cuidadosamente la evidencia de beneficios y riesgos individuales cuando consideren aumentar la dosis equivalente a $\geq 50\text{mg}$ de morfina/día, y deben evitar o

¹⁵ National Guideline Clearinghouse. Centers for Disease Control and Prevention CDC. CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain-United States. [Internet], [updated 2016, cited Noviembre 2017]; Available from <https://guideline.gov>

justificar cuidadosamente la decisión de aumentar la dosis equivalente a $\geq 90\text{mg}$ de morfina/día.

- El uso de opioides a largo plazo a menudo comienza con el tratamiento del dolor agudo. Cuando los opioides se usan para el dolor agudo, los médicos deben prescribir la dosis efectiva más baja de los opioides de liberación inmediata y no deben prescribir una cantidad mayor de la necesaria para la duración esperada del dolor lo suficientemente intenso como para requerir opioides. Tres días o menos a menudo es suficiente; en raras ocasiones será necesario más de siete días.
- Los médicos deben evaluar los beneficios y los daños con los pacientes durante la primera a la cuarta semana después de iniciar el tratamiento con opiáceos para el dolor crónico o la intensificación de la dosis. Los médicos deben evaluar los beneficios y los daños de la terapia continua cada 3 meses o más frecuentemente. Si los beneficios no superan los daños de la terapia opioide continua, los médicos deben optimizar otras terapias y trabajar con los pacientes para reducir los opiáceos a dosis más bajas o disminuir e interrumpir los opiáceos.

REINO UNIDO (2012)¹⁶

El Centro Nacional de Colaborador para el Cáncer (NCC-C) del Reino Unido realizaron la guía de práctica clínica "Opioides en cuidados paliativos: prescripción segura y efectiva de opiáceos fuertes para el dolor en cuidados paliativos de adultos", en la cual recomiendan:

Al comenzar el tratamiento con opiáceos potentes, en pacientes con enfermedad avanzada y progresiva, ofrecer morfina de liberación inmediata o de liberación sostenida (según 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 hepáticas, ofrecer un esquema de dosis diaria inicial típico de 20-30mg de morfina oral (por ejemplo: 10-15mg de morfina de liberación sostenida oral dos veces al día), más 5mg de morfina oral de liberación inmediata como dosis de rescate durante la fase de titulación.

Ajustar la dosis hasta que exista un buen equilibrio entre el control aceptable del dolor y los efectos secundarios. Si no se alcanza este equilibrio después de unos ajustes de dosis, buscar asesoramiento especializado.

Buscar asesoramiento especializado antes de recetar opiáceos fuertes para pacientes con insuficiencia renal o hepática de moderada a grave.

Tratamiento de mantenimiento de primera línea:

Ofrecer morfina oral de liberación sostenida como tratamiento de mantenimiento de primera línea para pacientes con enfermedad avanzada y progresiva que requieren opiáceos fuertes. No ofrecer rutinariamente formulaciones de parches transdérmicos como tratamiento de mantenimiento de primera línea a pacientes en quienes los opiáceos orales son los adecuados. Si el dolor se encuentra inadecuadamente controlada a pesar de optimizar el tratamiento de mantenimiento de primera línea, revisar la estrategia analgésica y considerar buscar asesoramiento especializado.

Tratamiento de primera línea si los opioides no son adecuados: parches transdérmicos:

Considerar la posibilidad de iniciar con parches transdérmicos que tengan el costo de adquisición más bajo, para los pacientes en los que los opiáceos orales no son adecuados y los requisitos de analgésicos son estables, respaldado por asesoramiento especializado cuando sea necesario.

¹⁶ National Guideline Clearinghouse. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance NICE. National Collaborating Centre for Cancer. Opioids in Palliative Care: Safe and Effective Prescribing of Strong Opioids for Pain in Palliative Care of Adults. [Internet], [updated 2012, cited Noviembre 2017]; Available from <https://guideline.gov>



Tener cuidado al calcular la equivalencia de opioides para parches transdérmicos:

- Un parche transdérmico de 12 microgramos de fentanilo equivale a aproximadamente 45mg de morfina oral por día.
- Un parche transdérmico de 20 microgramos de buprenorfina equivale a aproximadamente 30mg de morfina oral por día.

Tratamiento de primera línea si los opioides no son adecuados: parches transdérmicos:

Considerar iniciar los opiáceos subcutáneos con el costo de adquisición más bajo para los pacientes en los que los opioides orales no son adecuados y los requisitos de analgésicos es inestable, con el apoyo de un asesoramiento especializado cuando sea necesario.

Tratamiento de primera línea para el dolor irruptivo en pacientes que pueden tomar opioides por vía oral.

Ofrecer morfina de liberación inmediata para la medicación de rescate de primera línea del dolor irruptivo en pacientes en tratamiento de mantenimiento con morfina oral. No ofrecer fentanilo de acción rápida como medicamento de rescate de primera línea. Si el dolor continúa inadecuadamente controlado a pesar de optimizar el tratamiento, considerar buscar el asesoramiento especializado.

EUROPA (2012)¹⁷

La Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), en su guía de práctica clínica “Tratamiento del dolor por cáncer” recomienda:

- El opioide de primera elección para el dolor moderado a severo producido por el cáncer es la morfina por vía oral. Aunque se recomienda la vía de administración oral, los pacientes que presenten dolor intenso y requieran un alivio urgente se debe tratar y valorar con opioides parenterales generalmente administrados por vía subcutánea o intravenosa.
- La hidromorfina u oxycodona, tanto en formulaciones de liberación inmediata como el de liberación modificada para administrarse por vía oral, y la metadona por vía oral, son alternativas efectivas a la morfina oral. El fentanilo transdérmico y la buprenorfina transdérmico se reservan para los pacientes cuyos requisitos de opioides son estables.
- En presencia de insuficiencia renal, todos los opioides deben usarse con precaución, en dosis y frecuencia reducidas. El fentanilo y la buprenorfina transdérmico o por vía intravenosa son los opioides de elección más seguros en pacientes con enfermedad renal crónica en estadios 4 o 5 (tasa de filtración glomerular estimada <30mL/min).

c. INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

CANADA (2017)¹⁸

El Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) en su informe de tecnología sanitaria “Buprenorfina para el dolor crónico: una revisión de la eficacia clínica” concluye que la evidencia disponible indica que la buprenorfina transdérmica produce mejoras moderadas en el dolor en comparación con el placebo en pacientes con varios tipos de dolor crónico no relacionado con el cáncer.

Las mejoras en el dolor con respecto al placebo no cumplieron con un estándar sugerido para la importancia clínica mínima (> 30% de reducción del dolor) en algunos estudios, pero hubo evidencia de varios estudios que la buprenorfina mejoró algunos dominios de la calidad de vida en comparación con el placebo. Si bien una revisión sistemática sugirió que la buprenorfina era inferior a la morfina, la evidencia general no sugiere que otros opiáceos sean

¹⁷ Ripamonti CI, Santini D, Maranzano E, et al. Management of cancer pain: ESMO clinical practice guidelines. Annals of Oncology. 2012 Oct;23(Suppl 7):139-154.

¹⁸ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) "Buprenorphine for Chronic Pain: A Review of the Clinical Effectiveness" January 2017 [internet]. Disponible en: <https://cadth.ca/buprenorphine-chronic-pain-review-clinical-effectiveness-0>

superiores a la buprenorfina con respecto a la reducción del dolor crónico no relacionado con el cáncer. Esto debe investigarse en ensayos adicionales y metanálisis de red de alta calidad que incorporen los datos más recientes sobre buprenorfina. Si bien se han hecho afirmaciones que la buprenorfina se asocia con un menor riesgo de eventos adversos como estreñimiento, disfunción cognitiva y depresión respiratoria, no se identificó evidencia de alta calidad para respaldar estas afirmaciones en el contexto del dolor crónico no relacionado con el cáncer.

La evidencia disponible es insuficiente para evaluar los daños relativos de la buprenorfina u otros opioides en pacientes con dolor crónico no relacionado con el cáncer.

PERÚ (2016)¹⁹

El Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) de EsSalud realizó un dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria para evaluar la eficacia y seguridad del uso de buprenorfina parche transdérmico de 35mcg/h – 20mg en pacientes con dolor crónico oncológico moderado a severo que no toleran otro tratamiento analgésico por vía oral, vía endovenosa o vía sub cutánea. De esta evaluación concluyen:

- En la evaluación se incluyó un total de 24 publicaciones científicas (5 guías de práctica clínica, 8 revisiones sistemáticas y 11 estudios primarios).
- Para el tratamiento del dolor crónico oncológico moderado a severo, la morfina sigue siendo la terapia de primera línea. No se encontró evidencia suficiente para considerar a la buprenorfina transdérmica como una opción válida de medicamento de primera línea, comparada con las opciones terapéuticas tradicionales. Sin embargo, su vía de administración transdérmica hace que su uso pueda ser una buena opción para pacientes que no puedan ingerir medicamentos por vía oral.
- Si se decide el uso de buprenorfina transdérmica, ésta debe ser usada en pacientes con dolor estable. La conversión de opioides orales a buprenorfina transdérmica debe ser calculada para cada caso y con ayuda de un especialista.
- El uso de opioides debe tener una previa evaluación cuidadosa del paciente, valorando los factores de riesgo de cada paciente. El seguimiento debe ser realizado con frecuencia, para evaluar efectos adversos y adicción.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), aprueba el uso de buprenorfina transdérmica en pacientes con dolor oncológico moderado a severo, que no toleran la vía oral, endovenosa o subcutánea o en los que el tratamiento analgésico opioide previo ya no es una alternativa por presentar eventos adversos o toxicidad por acumulación de metabolitos.

VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

a. META-ANÁLISIS/REVISIONES SISTEMÁTICAS

WIFFEN P (2017)²⁰

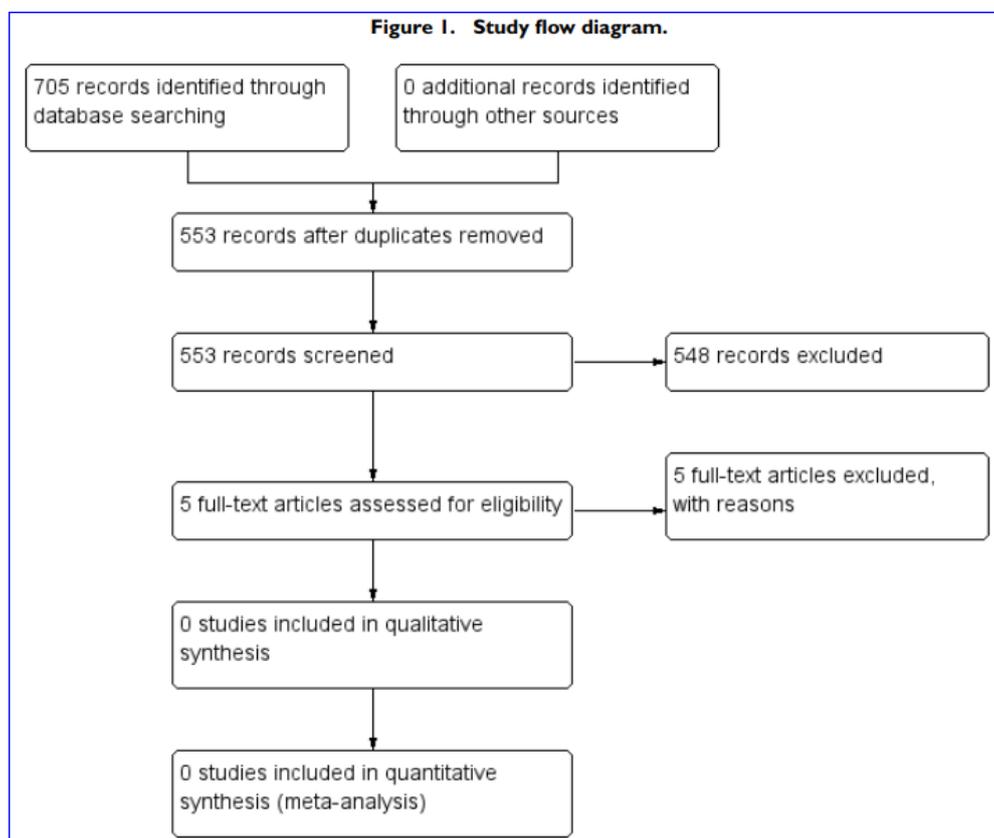
Wiffen et al realizaron una revisión sistemática (Cohrane) con el objetivo de evaluar la eficacia analgésica y los eventos adversos de los opioides utilizados para tratar el dolor relacionado con el cáncer en niños y adolescentes de edades comprendidos entre el nacimiento y los 17 años, en cualquier entorno. El criterio de selección fueron ensayos clínicos aleatorizados, con o sin cegamiento, a cualquier dosis y cualquier vía de

¹⁹ EsSalud. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación IETSI. Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria N° 077-SDEPF y OTS-DETS- IETSI-2016 eficacia y seguridad del uso de buprenorfina parche transdérmico de 35 mcg/h - 20mg en pacientes con dolor crónico oncológico moderado a severo que no toleran otro tratamiento analgésico por vía oral, vía endovenosa o vía subcutánea [internet]. 2016 [accedido noviembre 2017]. Disponible en: <http://www.essalud.gob.pe>

²⁰ Wiffen PJ, Cooper TE, Anderson AK, Gray AL, Grégoire MC, Ljungman G, Zernikow B. Opioids for cancer-related pain in children and adolescents. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 7. Art. No.: CD012564.

administración, que trate el dolor relacionado con el cáncer en niños y adolescentes, comparando opiáceos con placebo o un comparador activo.

El resultado de la revisión sistemática señala que no se identificaron estudios que fueran elegibles para su inclusión en la revisión (*evidencia de baja calidad*). Varios estudios evaluaron los opiáceos en adultos con dolor relacionado con el cáncer, pero ninguno en participantes comprendidos entre el nacimiento y los 17 años. Calificaron la calidad de la evidencia como muy baja, degradada debido a la falta de datos disponibles.



Los autores de la revisión sistemática concluyeron indicando que no se pueden extraer conclusiones sobre la eficacia o seguridad en el uso de opioides para tratar el dolor relacionado con el cáncer en niños y adolescentes, no hay evidencia de ECAs para apoyar o refutar el uso de opioides para tratar el dolor relacionado con el cáncer en niños y adolescentes.

WIFFEN P (2017)²¹

Wiffen et al realizaron una revisión (Cochrane) con el objetivo de proporcionar una visión general de la eficacia analgésica de los opioides en el dolor causado por el cáncer e informar sobre los eventos adversos asociados con su uso. En la revisión se incluyeron todas las revisiones Cochrane de ensayos controlados aleatorizados de medicamentos opiáceos para el tratamiento del dolor por cáncer en adultos, realizados hasta mayo del 2017.

Los *Outcomes primarios* fueron:

- Proporción de participantes que informaron dolor leve o sin dolor a los 14 días después de iniciar el tratamiento.
- La impresión global de Cambio del Paciente (PGIC-siglas en ingles) de mucho o mucho mejor.
- Retiros debido a eventos adversos.

²¹ Wiffen PJ, Wee B, Derry S, Bell RF, Moore RA. Opioids for cancer pain - an overview of Cochrane reviews. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 7. Art. No.: CD012592



Los *Outcomes secundarios* fueron:

- Retiros debido a la falta de eficacia.
- Pacientes que experimentaron cualquier evento adverso.
- Participantes que experimenten cualquier evento adverso grave, incluida la muerte.
- Eventos adversos específicos como sed, apetito reducido, somnolencia y mareos.

En la revisión se incluyeron nueve revisiones, la mayoría de los participantes tenían dolor moderado a severo asociado con una variedad de diferentes tipos de cáncer. Los estudios en las revisiones generalmente compararon un tipo de opioide con una formulación diferente del mismo opioide o un opioide diferente; pocos incluyeron un control con placebo. Generalmente, las revisiones ajustaron las dosis al efecto equilibrando el alivio del dolor con los eventos adversos.

Hubo 152 estudios incluidos y 13254 participantes en todas las revisiones. Algunos estudios se incluyeron en más de una revisión. Algunos de los 152 estudios incluidos tenían comparadores activos comunes, por ejemplo, la morfina se usó como comparador activo en varios estudios con opiáceos. Se consideraron varias vías de administración de opioides en las revisiones, utilizándose la vía oral con la mayoría de los opioides, la administración transdérmica solo con fentanilo y varias rutas con buprenorfina.

Reference	Condition treated	Opioid and means of delivery	Studies/Participants (average participants per study)
Bao 2016	Moderate to severe pain - various cancers	Hydromorphone - oral, normal release and controlled release	4/604 (151)
Hadley 2013	Severe or chronic cancer pain related to variety of cancers	Fentanyl - transdermal	9/1244 (138)
Nicholson 2017	Severe cancer pain due to advanced or terminal cancer - variety of cancers	Methadone - oral, IM	6/388 (64)
Schmidt-Hansen 2015a	Cancer-related pain across a range of malignancies	Oxycodone - oral, normal release and controlled release, IM and IV	23/2648 (115)
Schmidt-Hansen 2015b	Severe cancer pain related to variety of cancers	Buprenorphine - sublingual, sub-dermal, transdermal, rectal, epidural, IM, and IV	19/1421 (75)
Straube 2014	Moderate to severe pain - various cancers	Codeine with or without paracetamol - oral, normal release and controlled release, and IM	15/721 (48)
Wiffen 2015	Moderate to severe pain - various cancers	Tapentadol - oral	4/1029 (257)
Wiffen 2016	Moderate to severe pain - various cancers	Morphine - oral, instant release and modified release, rectal, epidural	62/4241 (68)
Wiffen 2017c	Moderate to severe pain - various cancers	Tramadol with or without paracetamol - oral	10/958 (96)

Las revisiones de buprenorfina, codeína con o sin paracetamol, hidromorfona, metadona, tramadol con o sin paracetamol, tapentadol y oxicodona no tenían información sobre el outcome primario de dolor leve o sin dolor a los 14 días, aunque con oxicodona indicaron que las puntuaciones promedio de dolor estaban dentro de ese rango. Dos revisiones, sobre



morfina oral y fentanilo transdérmico reportaron que el 96% de los 850 participantes alcanzaron ese objetivo.

Los autores de la revisión concluyeron que la cantidad y calidad de la evidencia sobre el uso de opiáceos para tratar el dolor por cáncer es decepcionantemente baja, aunque la evidencia que se tiene, es que alrededor de 19 de cada 20 personas con dolor moderado o severo que recibe opiáceos y son capaces de tolerarlos, deberían tener el dolor reducido a leve o sin dolor dentro de los 14 días. Señalan también que estos datos concuerdan con la experiencia clínica en el tratamiento de muchas personas con dolor por cáncer durante muchos años. La mayoría de las personas experimentan eventos adversos y es posible que necesiten ayuda para controlar los efectos adversos indeseables más comunes, como el estreñimiento y las náuseas, quizás 1 de cada 10 personas tratadas con opioides encontrarán eventos adversos intolerables, lo que llevará a un cambio en el tratamiento.

SCHMIDT-HANSEN M. (2015)²²

Schmidt-Hansen M et al. realizaron una revisión sistemática (Cochrane) con el objetivo de evaluar la efectividad y tolerabilidad de la buprenorfina para el dolor en adultos y niños con cáncer.

Se seleccionaron ECAs, que compararon buprenorfina (cualquier formulación y cualquier vía de administración) con placebo o fármaco activo (incluida buprenorfina) para tratar a personas con dolor de fondo por cáncer. No se examinaron los estudios sobre dolor irruptivo.

Los *resultados primarios* de la revisión fueron:

- Intensidad del dolor y alivio del dolor:
 - Ambos resultados tuvieron que ser informados por el paciente y deben informarse de manera transparente (p.e., mediante el uso de escalas de calificación numérica o verbal).
 - No se considera resultados informados por médicos, enfermeros o cuidadores.
 - En lo posible, se intentó distinguir entre el dolor nociceptivo y dolor neuropático; sin embargo, esto no fue posible sobre las bases de los ensayos incluidos.

Esta revisión identificó 19 estudios relevantes que incluyeron un total de 1421 pacientes que examinaron 16 comparaciones de intervenciones diferentes.

- De los estudios que compararon la buprenorfina con otro fármaco, 11 estudios realizaron análisis comparativos entre los grupos aleatorizados, cinco estudios encontraron que la buprenorfina fue superior al tratamiento de comparación. Tres estudios no encontraron diferencias entre la buprenorfina y el fármaco de comparación, mientras que otros tres encontraron que el tratamiento con buprenorfina es inferior al tratamiento alternativo en términos del perfil de efectos secundarios o la preferencia/aceptabilidad de los pacientes.
- De los estudios que compararon diferentes dosis o formulaciones/rutas de administración de buprenorfina, las clasificaciones de intensidad del dolor no difirieron significativamente entre la buprenorfina intramuscular y el supositorio de buprenorfina. Sin embargo, la gravedad promedio de mareos, náuseas, vómitos y eventos adversos como un total fueron significativamente más altos en el grupo intramuscular en comparación con el grupo de supositorios (un estudio).
- La buprenorfina sublingual se asoció con un inicio más rápido del alivio del dolor en comparación con la buprenorfina transdérmica, con una analgesia de duración similar y sin diferencias significativas en las tasas de eventos adversos informadas entre los tratamientos (un estudio).

²² Schmidt-Hansen M, Bromham N, Taubert M, Arnold S, Hilgart JS. Buprenorphine for treating cancer pain. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 3. Art. No.: CD009596

- Sobre la buprenorfina transdérmica, dos estudios la encontraron superior a placebo, mientras que un tercer estudio no encontró diferencias entre el placebo y las diferentes dosis de buprenorfina transdérmica. Los estudios que examinaron diferentes dosis de buprenorfina transdérmica no informaron una clara relación dosis-respuesta.
- La calidad de esta base de pruebas estuvo limitada por la notificación incompleta de la mayoría de los ítems de evaluación de sesgos (por ejemplo, los ítems de selección de pacientes), por tamaños de muestra pequeños en varios estudios incluidos, por desgaste (con datos faltantes de 8.2% de los pacientes reclutados/aleatorizados para la eficacia y del 14,6% para la seguridad) y por el informe limitado o nulo de los resultados esperados en una serie de casos. La evidencia de todos los resultados fue de muy baja calidad.

Los autores de la revisión concluyeron indicando que con base en la evidencia disponible, es difícil decir dónde encaja la buprenorfina en el tratamiento del dolor del cáncer con opiáceos fuertes. Sin embargo, podría considerarse como una opción de cuarta línea en comparación con las terapias más estándar de morfina, oxicodona y fentanilo, e incluso allí solo sería adecuado para algunos pacientes. Sin embargo, los pacientes con cuidados paliativos suelen ser heterogéneos y complejos, por lo que tener disponibles varios analgésicos que se pueden administrar de manera diferente aumenta la elección del paciente y del prescriptor. En particular, las rutas sublingual e inyectable parecían tener un efecto analgésico más definible, mientras que los estudios de ruta transdérmica dejaban más preguntas.

NAING C (2014)²³

Naing C et al realizaron un meta-análisis con el objetivo de sintetizar la evidencia disponible sobre la eficacia analgésica de la buprenorfina en el tratamiento del dolor por cáncer y los efectos adversos relacionados con el fármaco.

El *end point primario* reportados por el paciente son “intensidad del dolor” y “alivio del dolor”. En la revisión se incluyeron 16 ECAs (n=1329) (8 estudios evaluaron transdérmicos, 5 sublinguales, 2 inyección intramuscular y 1 infusión subcutánea). Muchos estudios tenían alto riesgo de sesgo.

Sobre “La impresión global de Cambio del Paciente” fue significativamente diferente entre la buprenorfina transdérmica y el grupo combinado de placebo y morfina (RR 1.35; IC 95%: 1.14-1.59 I²:42%), el número necesario para tratar (NNT) fue de 4.9 IC95%:3.1-10.9.

En 2 estudios (n=331), el requerimiento de buprenorfina sublingual de rescate fue comparable entre buprenorfina transdérmico y placebo (RR 1.25 IC95%: 0.71 a 2.18; I²: 40%); y en 2 estudios (n=141), la incidencia de náuseas fue menor en buprenorfina transdérmica (RR: 0.38, IC95%: 0.2-0.71, I²:0%, NNT: 9.3 IC95%: 5.6-28.5).

²³ Naing C. et al. A meta-analysis of efficacy and tolerability of buprenorphine for the relief of cancer pain. Springer Plus 2014, 3:87

Comparative efficacy of buprenorphine					
Description	Number of studies (study included)	Participants		RR (95% CI)	Remark
		With outcomes/total (buprenorphine group)	With outcomes/total (comparator)		
TD route					
Global impression of change	2 (Poulain et al. 2008; Pace et al. 2007)	96/120	72/121	1.35 (1.14-2.59); I ² : 42%	NNT: 4.9 (3.1-10.9)
Responders 35.5 µg/h	2 (Bohme and Likar 2003; Sittl et al. 2003)	27/76	17/75	1.58 (0.94-2.66); I ² : 39%	
Responders 52.5 µg/h	2 (Bohme and Likar 2003; Sittl et al. 2003)	37/75	17/75	1.83 (1.12-2.99); I ² : 64%	NNT: 5.3 (3.06-24.09)
Responders 70 µg/h	2 (Bohme and Likar 2003; Sittl et al. 2003)	34/87	17/75	1.87 (1.17-3); I ² : 0%	NNT: 5.03 (2.98-18.6)
Rescue SL buprenorphine	2 (Sorge and Sittl 2004; Sittl et al. 2003)	79/247	23/84	1.25 (0.71-2.18); I ² : 40%	
Requirement of prophylactic antiemetics	2 (Sorge and Sittl 2004; Sittl et al. 2003)	24/129	53/110	0.63 (0.43-0.9); I ² : 4%	NNT: 3.8 (2.4-8.4)
Requirement of laxatives	2 (Sorge and Sittl 2004; Wirz et al. 2009)	45/151	70/160	1.03 (0.8-1.32); I ² : 69%	
Nausea	2 (Pace et al. 2007; Wirz et al. 2009)	11/87	28/84	0.38 (0.2-0.71); I ² : 0%	NNT: 9.3 (5.6-28.5)
Constipation	2 (Aurilio et al. 2009; Wirz et al. 2009)	32/77	33/71	0.89 (0.55-1.17); I ² : 0%	TD fentanyl
Constipation	2 (Pace et al. 2007; Wirz et al. 2009)	30/87	36/84	0.89 (0.55-1.17); I ² : 81%	Morphine
CNS- related AEs	2 (Pace et al. 2007; Sittl et al. 2003)	12/116	9/73	0.74 (0.33-1.66); I ² : 0%	
Skin related AEs	2 (Sorge and Sittl 2004; Sittl et al. 2003)	38/209	9/85	1.42 (0.73-2.76); I ² : 16%	
SAEs Deaths	2 (Bohme and Likar 2003; Sittl et al. 2003)	3/155	1/75	1.48 (0.23-9.66); I ² : 0%	
IM route					
Any pain improvement (with 0.3 mg dose)	2 (Dini et al. 1986; Taguchi 1982)	22/42	6/34	3.03 (1.4-6.54); I ² : 0%	
Any pain improvement (with 0.2 mg dose)	2 (Dini et al. 1986; Taguchi 1982)	23/35	6/34	3.7 (1.72-7.93); I ² : 0%	
AEs: adverse events, SAE's: Serious adverse events; CNS: central nervous system; IM : intramuscular injection; NNT: number-needed-to treat; RR: relative risk; SL: sublingual administration; TD: transdermal administration.					

Los autores de la revisión concluyeron indicando que debido al pequeño número de participantes en un pequeño número de estudios, los resultados de la presente revisión proporcionan evidencia insuficiente para posicionar adecuadamente el uso de buprenorfina en el tratamiento del dolor por cáncer. Se necesitan grandes ECAs multicéntricos que comparen la buprenorfina transdérmico con el tratamiento analgésico estándar para posicionar ésta buprenorfina en el arsenal terapéutico del tratamiento del dolor por cáncer.

TASSINARI D (2011)²⁴

Tassinari D. et al realizaron una revisión sistemática con el objetivo de evaluar el nivel de evidencia, la relación riesgo/beneficio y la fuerza de las recomendaciones para determinar el lugar de los opioides transdérmicos en el tratamiento del cáncer en comparación con la morfina oral.

En la revisión se incluyeron trece artículos, el nivel de la evidencia se consideró bajo para los opioides transdérmicos (sin distinción entre fentanilo transdérmico y buprenorfina transdérmico) o fentanilo transdérmico, y muy bajo para buprenorfina transdérmico.

²⁴ Tassinari D, Drudi F, Rosati M, Maltoni M. Transdermal opioids as front line treatment of moderate to severe cancer pain: a systemic review. Palliat Med. 2011;25(5):478-487

La relación riesgo/beneficio se consideró incierto tanto para los opioides transdérmicos (fentanilo y buprenorfina) considerados en conjunto, como para fentanilo o buprenorfina transdérmico por separado.

La fuerza de las recomendaciones (usando el sistema GRADE) fue débilmente negativa para los opioides transdérmicos (fentanilo y buprenorfina) como para fentanilo transdérmico solo, y fuertemente negativo para buprenorfina transdérmico.

Los autores de la revisión concluyeron indicando que el uso de la morfina oral de liberación lenta probablemente sigue siendo el enfoque preferido para estos pacientes, y el uso de los opioides transdérmicos deben reservarse para pacientes seleccionados.

b. ENSAYOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS – ECAS

CORLI O (2016)²⁵

Corli O et al, realizaron un estudio multicéntrico de superioridad, randomizado, de etiqueta abierta de fase IV con el objetivo de comparar la eficacia analgésica de cuatro opiáceos potentes (morfina, oxycodona, buprenorfina y fentanilo) comúnmente utilizados para aliviar el dolor causado por cáncer.

Los *criterios de elegibilidad* fueron:

- Evidencia diagnóstica de tumor localmente avanzado o metastásico.
- Dolor persistente de moderado a severo por cáncer.
- Necesidad de opiáceos fuertes del grupo III de la escalera analgésica de la OMS, nunca antes administrados.
- Pacientes mayores de 18 años.

Se excluyeron a pacientes con tumores cerebrales y leucemia debido a sus diferentes mecanismos de dolor, y se excluyeron cualquier tratamiento analgésico no farmacológico e insuficiencia renal pre-existente.

Los pacientes elegibles se aleatorizaron en una proporción de 1:1:1:1 para recibir morfina de liberación controlada (comparador activo) u oxycodona de liberación controlada o fentanilo transdérmico o buprenorfina transdérmico. Según los criterios de Farrar los pacientes fueron clasificados como:

- No respondedores: aquellos sin mejoría o empeoramiento.
- Respondedores parciales: con <30% de reducción del dolor.
- Respondedores: con >30% de reducción del dolor.

El *end point primario* fue la proporción de no respondedores basada en la diferencia de la intensidad promedio del dolor. En el ensayo participaron 44 centros y reclutaron 520 pacientes.

²⁵ Corli O, Floriani I, Roberto A, Montanari M, Galli F, Greco MT, et al. "Are strong opioids equally effective and safe in the treatment of chronic cancer pain? A multicenter randomized phase IV 'real life' trial on the variability of response to opioids." *Ann Oncol*, vol. 27, no. 6, pp. 1107-15, 2016

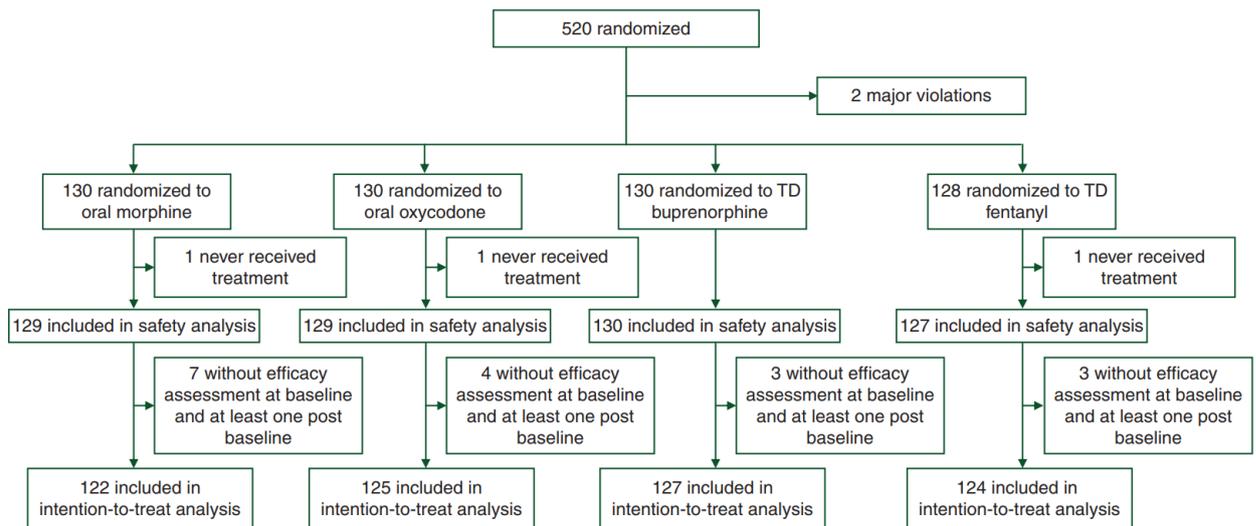


Figure 1. CERP study flow chart.

Los resultados señalaron que la peor intensidad del dolor y la intensidad promedio de dolor disminuyeron durante 4 semanas sin diferencias significativas entre los fármacos.

Los pacientes que no respondieron variaron del 11.5% (morfina) al 14.4% (buprenorfina). Se realizaron cambios apreciables en los programas de tratamiento a lo largo del tiempo. Cada grupo requirió aumentos en la dosis diaria, del 32.7% (morfina) al 121.2% (fentanilo transdérmico). Los pacientes que requirieron analgésicos adyuvantes variaron del 68.9% (morfina) al 81.6% (oxicodona), los cambios de opioides variaron del 22.1% (morfina) al 12% (oxicodona), y la interrupción del tratamiento del 27% (morfina) al 14.5% (fentanilo). Las reacciones adversas fueron similares excepto por los efectos sobre el sistema nervioso, que prevalecieron significativamente con la morfina.

Table 2. Average and worst pain intensity at each visit

	Baseline	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6	P ^a
Oral morphine							
API	6.0 (1.3)	3.1 (1.9)	2.8 (2)	2.7 (1.9)	2.6 (2.1)	2.6 (2.1)	-
WPI	7.8 (1.5)	4.6 (2.5)	4.3 (2.6)	4.0 (2.5)	3.8 (2.8)	4.0 (2.7)	-
Oral oxycodone							
API	6.0 (1.5)	3.3 (2)	2.9 (1.9)	3.0 (2)	2.9 (2)	2.9 (2.1)	0.344
WPI	7.9 (1.6)	5.2 (2.6)	4.7 (2.7)	4.5 (2.6)	4.6 (2.6)	4.5 (2.7)	0.223
Transdermal buprenorphine							
API	5.9 (1.2)	3.4 (1.9)	2.9 (2)	2.6 (1.9)	2.6 (1.9)	2.7 (1.9)	0.518
WPI	8.0 (1.4)	5.1 (2.6)	4.5 (2.6)	4.1 (2.5)	4.0 (2.6)	4.2 (2.6)	0.971
Transdermal fentanyl							
API	6.2 (1.5)	3.5 (1.9)	3.1 (2)	3.2 (2.1)	2.8 (2.1)	2.8 (2.2)	0.972
WPI	8.2 (1.5)	5.2 (2.7)	4.8 (2.6)	4.7 (2.7)	4.4 (2.7)	4.5 (2.8)	0.681

Data are mean (SD).

^aWilcoxon test for pain intensity difference between visit 6 and baseline. Oral morphine is the active comparator.

API, average pain intensity; WPI, worst pain intensity.

Table 3. Nonresponders (NRs) in each arm and other responses on the basis of API

	Oral morphine (N = 122)	Oral oxycodone (N = 125)	<i>P</i> ^a	Transdermal buprenorphine (N = 127)	<i>P</i> ^a	Transdermal fentanyl (N = 124)	<i>P</i> ^a
API-NRs	14 (11.5)	18 (14.4)	0.494	14 (11)	0.910	11 (8.9)	0.499
API-PRs	16 (13.1)	15 (12)		14 (11)		19 (15.3)	
API-Rs	92 (75.4)	92 (73.6)		99 (78)		94 (75.8)	

Data are number (%).

^aChi-square test for comparison of proportion of NRs (PRs and Rs were pooled). Oral morphine is the active comparator.

API, average pain intensity; NRs, nonresponders; PRs, partially responders; Rs, responders.

Table 4. Secondary end points

	Oral morphine (N = 122)	Oral oxycodone (N = 125)	<i>P</i>	Transdermal buprenorphine (N = 127)	<i>P</i>	Transdermal fentanyl (N = 124)	<i>P</i>
WPI-NRs	17 (13.9)	22 (17.6)	0.430	12 (9.4)	0.270	17 (13.7)	0.959
API-Rs ^a	92 (75.4)	92 (73.6)	0.744	99 (78)	0.635	94 (75.8)	0.942
Baseline dose ^b (mg/day)	45.7 (16.2)	44.6 (16)		53.7 (12.5)		53.4 (14.2)	
Final dose ^b (mg/day)	58.9 (38.6)	71.1 (60.8)		80.1 (40.4)		111.4 (74.9)	
Mean dose ^b increase	32.7%	70.9%		56.4%		121.2%	
OEI >5%	13 (10.7)	24 (19.2)	0.060	18 (14.2)	0.401	45 (36.3)	<0.001
Patients requiring additional opioids	36 (29.5)	33 (26.4)	0.586	48 (37.8)	0.167	46 (37.1)	0.207
Patients requiring adjuvant drugs	84 (68.9)	102 (81.6)	0.020	100 (78.7)	0.076	100 (80.6)	0.033
Switches	27 (22.1)	15 (12)	0.034	21 (16.5)	0.263	16 (12.9)	0.057
Premature discontinuations for pain treatment-related reasons	33 (27)	19 (15.2)	0.051	26 (20.5)	0.222	18 (14.5)	0.015

Data are number (%) or mean (SD).

^aChi-square test for comparison of proportion of Rs (PRs and NRs were pooled).

^bATC daily doses (as oral morphine equivalent daily dose).

^cChi-square test. Oral morphine is the active comparator.

WPI, worst pain intensity; API, average pain intensity; NRs, nonresponders; Rs, responders; OEI, Opioid Escalation Index; ATC, around the clock; OMEDD, oral morphine equivalent daily dose.

MITRA F (2013)²⁶

Mitra F et al, realizaron un estudio prospectivo, aleatorizado, longitudinal de más de 12 meses y de etiqueta abierta (los participantes y los médicos, pero no el evaluador conocían el medicamento que se estaba utilizando).

El estudio incluyó a 22 hombres y 24 mujeres adultos, con dolor a largo plazo de 6 meses a 50 años (duración media del dolor de 11.7 años), se reclutaron pacientes que informaron dolor persistente durante la mayor parte del día o de la noche durante al menos 1 año, que no han recibido opiáceos y que eran apropiados para el tratamiento con parches transdérmicos después de una evaluación médica.

16 de los 46 participantes continuaron el tratamiento con la medicación transdérmica, obteniendo un alivio efectivo durante 12 meses. El 41% (8 de 22) del grupo buprenorfina transdérmica y el 37.5% (8 de 24) del grupo fentanilo transdérmica interrumpieron el tratamiento con parche debido a los efectos secundarios o informaron un alivio insatisfactorio del dolor.

Se observaron mejorías clínicas en los primeros 6 meses en ambos grupos. El 50% de los tratados con buprenorfina transdérmico y el 44% del grupo de fentanilo transdérmico tuvieron un alivio significativo a los 3 meses, que persistió hasta los 6 meses. Solo el 11% con buprenorfina transdérmico y el 13% con fentanilo transdérmico, tuvieron un alivio sostenido después de 6 meses.

²⁶ Mitra F, Chowdhury S, Shelley M, Williams G. A feasibility study of transdermal buprenorphine versus transdermal fentanyl in the long-term management of persistent non-cancer pain. *Pain Med.* 2013 Jan; 14(1):75-83.

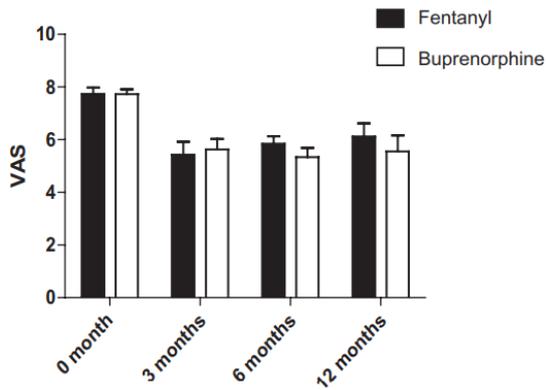


Figure 1 Transdermal fentanyl and transdermal buprenorphine groups showed similar trend of improvement in pain intensity. Error bars 95% confidence interval. VAS = visual analog scale.

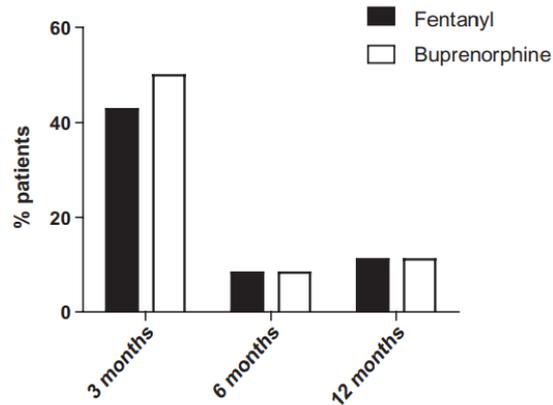


Figure 2 Patients in the two groups showing significant pain relief; error bars 95% confidence interval.

POULAIN P (2008)²⁷

Poulain P et al, realizaron un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego controlado con placebo; con el objetivo de investigar la eficacia analgésica y seguridad del parche de buprenorfina transdérmica (70mcg/h), en pacientes con dolor crónico por cáncer.

Se seleccionaron un total de 289 pacientes, reclutados de 26 centros de Austria, Bélgica, Croacia, Francia, Polonia y Países bajos. Los pacientes elegibles fueron aquellos con enfermedad maligna documentada y el alivio del dolor insuficiente con su régimen actual:

- Pacientes que recibieron opiáceos únicos o terapia de combinación, que incluía morfina oral de 90 a 150mg/día (n=105)
- Fentanilo transdérmico de 25 a 50mcg/h (n=170)
- Tramadol 400 a 600mg (n=75)
- Hidromorfona 8 a 16mg (n=6)
- Oxidodona 40 a 60mg (n=5)

Se utilizaron analgésicos adyuvantes (antidepresivos tricíclicos, benzodiazepinas, anticonvulsivos, relajantes musculares y corticosteroides), siempre que la dosis fuera estable. El estudio se realizó con 189 pacientes en dos grupos: uno con buprenorfina transdérmica 70mcg/h y el otro con placebo más rescate, con un total de 94 pacientes en cada grupo. Se consideró como rango de respuesta una intensidad de dolor menor a 4 en la Escala Analógica Visual (EVA) y el uso de menos de 2 rescates de buprenorfina por vía sublingual con un mínimo de 12 días de tratamiento.

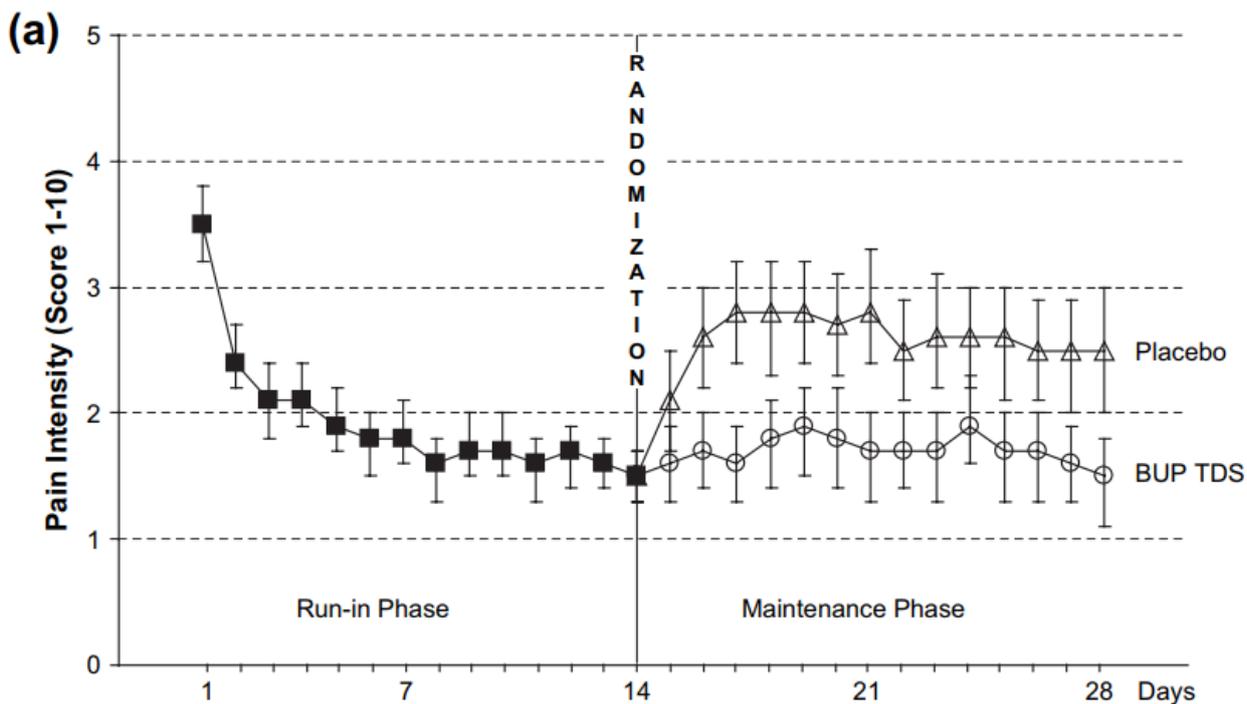
Los resultados del estudio señalaron que en el grupo placebo se obtuvo el 50% de rango de respuesta, comparado con el 74.5% de respuesta en grupo de buprenorfina transdérmica (p=0.0003).

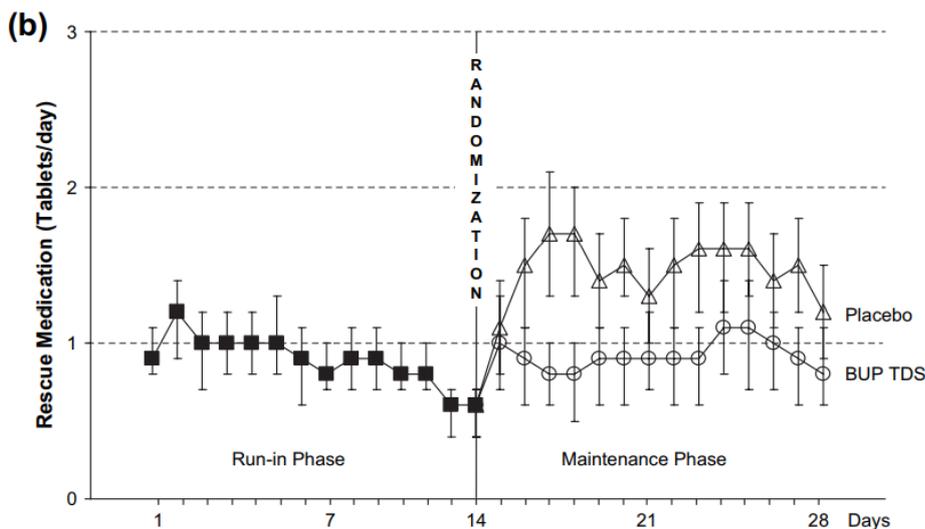
²⁷ Poulain P et al. Efficacy and Safety of Transdermal Buprenorphine: A Randomized, Placebo-Controlled Trial in 289 Patients with Severe Cancer Pain. Journal of Pain and Symptom Management. Vol. 36 No. 2



Patient Characteristics	Run-in Phase (n = 289)	Maintenance Phase (n = 189)	
		BUP TDS (n = 94)	Placebo (n = 94)
Age (years)	63 (29–90)	63 (33–83)	63 (39–85)
Men/women	165/124	54/40	56/38
BMI (kg/m ²)	24 (14–43)	24 (15–43)	24 (16–38)
Metastatic cancer (%)	211 (73)	72 (77)	53 (57)
Bone	106 (37)	38 (40)	29 (31)
Liver	56 (19)	22 (23)	12 (13)
Lung	28 (10)	6 (6)	6 (6)
Lymph nodes	21 (7)	6 (6)	6 (6)
Nonmetastatic cancer (%)	78 (27)	22 (23)	41 (43)
Concomitant treatments (%)			
Corticosteroids	102 (35)	38 (40)	38 (40)
Benzodiazepines	89 (31)	27 (29)	23 (24)
Bisphosphonates	32 (11)	8 (9)	13 (14)
Tricyclic antidepressants	31 (11)	8 (9)	6 (6)
Anticonvulsants	26 (9)	7 (7)	6 (6)
Adjuvant chemotherapy	101 (35)	45 (48)	44 (46)
Hormonal treatment	52 (18)	15 (16)	21 (22)
Radiotherapy	25 (9)	6 (6)	15 (16)
Pain intensity NRS score (SD) ^a	3.8 (2.4)	1.5 (1.4)	1.7 (1.4)
Rescue medication tablets (SD) ^b	1.3 (1.3)	0.7 (1.0)	0.7 (0.7)

BMI = body mass index.
^aPain intensity after the first 12 hours of patch application in run-in phase or maintenance phase.
^bConsumption of rescue medication after the first 12 hours of patch application in run-in phase or maintenance phase.





Mean daily pain intensity (a) and mean intake of rescue medication (b) during the run-in phase and maintenance phase. NRS pain scores and consumption of rescue medication are given as mean + 95% confidence intervals.

SORGE J (2004)²⁸

Sorge J et al realizaron un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, con el objetivo de comparar la eficacia analgésica y la tolerabilidad de los sistemas de administración transdérmica de buprenorfina a 3 velocidades de liberación (35, 52.5, 70mcg/h) para el tratamiento del dolor crónico no oncológico.

Se incluyeron 137 pacientes con dolor crónico, de los cuales el 33% presentaba dolor por cáncer. El grupo tratado con parches de buprenorfina de 35mcg/h presentó mayor reducción de la dosis de rescate ($p=0.03$), mayor reducción global del dolor ($p=0.05$) y aumento en el número de horas de sueño al ser comparado con placebo. No hubo diferencias en la incidencia de efectos colaterales sistémicos y locales.

Mean daily requirement for sublingual buprenorphine tablets (mg) in the run-in and double-blind phases, by global etiology of pain.

Period/Population	Buprenorphine TDS		Placebo	
	Mean (SD)	Range	Mean (SD)	Range
Run-in phase				
All patients	1.1 (0.3)	0.8 to 1.4	0.9 (0.2)	0.7 to 1.1
Cancer patients	1.2 (0.3)	0.9 to 1.4	1.0 (0.2)	0.8 to 1.2
Noncancer patients	1.1 (0.3)	0.8 to 1.4	0.9 (0.2)	0.7 to 1.1
Double-blind phase				
All patients	0.5 (0.5)	0 to 1.0	0.5 (0.3)	0.2 to 0.8
Cancer patients	0.4 (0.5)	-0.9 to 0.8	0.6 (0.3)	0.3 to 0.9
Noncancer patients	0.5 (0.5)	0 to 1.0	0.5 (0.3)	0.2 to 0.8
Difference, double-blind versus run-in phase				
All patients	0.6 (0.4)	0.2 to 1.0	0.4 (0.4)	0.0 to 0.8
Cancer patients	0.6 (0.4)	0.2 to 1.0	0.4 (0.3)	0.1 to 0.7
Noncancer patients	0.6 (0.5)	0.1 to 1.1	0.4 (0.4)	0.0 to 0.8
% Reduction, double-blind versus run-in phase				
All patients	55.4 (38.6)	16.8 to 94	45.1 (34.5)	10.6 to 79.6
Cancer patients	61.2 (35.2)	26.0 to 96.4	41.4 (32.7)	8.7 to 74.1
Noncancer patients	52.8 (40.0)	12.8 to 92.8	47.7 (36.1)	11.6 to 83.8

TDS = transdermal delivery system.

²⁸ Sorge J, Sittl R. Transdermal buprenorphine in the treatment of chronic pain: results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Clin Ther 2004; 26: 1808-1820



SITTL (2003)²⁹

En el ensayo clínico realizado por Sittl et al se compara la eficacia analgésica de tres dosis de buprenorfina transdérmica (35.0, 52.5 y 70.0mcg/h) frente a placebo. En este ensayo la eficacia analgésica se midió como el número de pacientes respondedores.

Se definió como respondedor todo aquel paciente que requirió < de 1 comprimido al día de buprenorfina sublingual (SL) como medicación de rescate desde el día 2 hasta el final del estudio y que, además manifestó como mínimo alivio del dolor de grado 2 en el momento de la evaluación (puntuado según una escala de valoración verbal de 4 puntos). Con relación a este end-point principal, buprenorfina transdérmica fue sólo ligeramente mejor que placebo. Para buprenorfina transdérmica 35mcg/h y 52.5mcg/h, la diferencia frente a placebo fue estadísticamente significativa (36.6%, 47.5% y 16.2%, respectivamente). Sin embargo, con la dosis de buprenorfina transdérmica 70mcg/h no se alcanzaron diferencias significativas.

En lo que se refiere a los end-points secundarios estudiados, buprenorfina transdérmica tan solo mostró diferencias significativas frente a placebo en la reducción del requerimiento de dosis adicionales de buprenorfina SL (56.7% vs 8%; p<0.005 en todos los grupos). Para el resto de end-points (alivio del dolor, intensidad del dolor y tiempo de sueño no alterado por el dolor) no se observaron diferencias significativas.

Este estudio tiene ciertas limitaciones como son el escaso número de pacientes incluidos (157) y su corta duración (15 días) para el tratamiento de una dolencia crónica, así como otros “factores de confusión” como puede ser la variabilidad interindividual en la respuesta a los opioides, lo que lleva a no poder demostrar un claro y estadísticamente significativo incremento de la respuesta dosis dependiente con las 3 dosis de buprenorfina transdérmica estudiadas. Además el end-point primario presentó sólo una ligera mejoría respecto al grupo placebo.

VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

a. SUMARIOS

UpToDate³⁰

Haciendo referencia a la Food and Drug Administration (FDA), esta indica que el parche transdérmico de buprenorfina puede causar una depresión respiratoria potencialmente mortal. Por lo tanto, sugiere asegurarse de la dosificación y titulación adecuada, monitorear la depresión respiratoria sobre todo dentro de los primeros 24 a 72 horas de inicio o aumento de la dosis. Los parches transdérmicos de buprenorfina solo deben ser prescritos por profesionales de la salud que estén familiarizados con el uso de opioides potentes para el dolor crónico.

b. ENSAYOS CLÍNICOS

POULAIN P (2008)³¹

Poulain P et al, realizaron un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego controlado con placebo; con el objetivo de investigar la eficacia analgésica y seguridad del parche de buprenorfina transdérmica (70mcg/h), en pacientes con dolor crónico por cáncer.

²⁹ Sittl R, Griessinger N, Likar R. Analgesic Efficacy and Tolerability of Transdermal Buprenorphine in Patients with Inadequately Controlled Chronic Pain Related to Cancer and Other Disorders: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Trial. Clin Ther 2003; 25:150-168.

³⁰ Drug Information Lexicomp. Buprenorphine. UpToDate® (version 19.2). [Internet]. [Fecha de consulta: junio del 2014]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

³¹ Poulain P et al. Efficacy and Safety of Transdermal Buprenorphine: A Randomized, Placebo-Controlled Trial in 289 Patients with Severe Cancer Pain. Journal of Pain and Symptom Management. Vol. 36 No. 2

Los eventos adversos en el grupo placebo más rescate, se presentaron el 25.4% en los pacientes, mientras que en la buprenorfina transdérmico fue de 30.9%. Los efectos adversos más comunes en el grupo de buprenorfina transdérmica fueron: constipación, náusea y vómito (9.4%, 3.1%, 5.2% respectivamente).

SORGE J (2004)³²

Sorge J et al realizaron un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, con el objetivo de comparar la eficacia analgésica y la tolerabilidad de los sistemas de administración transdérmica de buprenorfina a 3 velocidades de liberación (35, 52.5, 70mcg/h) para el tratamiento del dolor crónico no oncológico.

En este estudio que se incluyeron 137 pacientes con dolor crónico, no hubo diferencias en la incidencia de efectos colaterales sistémicos y locales.

Table IV. Main treatment-related systemic adverse events (no. [%] of patients) reported during the double-blind phase.*

	Buprenorphine TDS (n = 90)	Placebo (n = 47)
Central nervous system	11 (12.2)	8 (17.0)
Nausea	8 (8.9)	4 (8.5)
Dizziness	1 (1.1)	1 (2.1)
Tiredness	1 (1.1)	1 (2.1)
Drowsiness	1 (1.1)	0 (0.0)
Headache	0 (0.0)	2 (4.3)
Gastrointestinal system	6 (6.7)	4 (8.5)
Vomiting	4 (4.4)	3 (6.4)
Constipation	2 (2.2)	1 (2.1)
Skin and appendages	2 (2.2)	2 (4.3)
Pruritus	1 (1.1)	0 (0.0)
Exanthema	1 (1.1)	1 (2.1)
Erythema	0 (0.0)	1 (2.1)

TDS = transdermal delivery system.

*There was no significant between-group difference in the incidence of adverse events.

SITTL (2003)³³

En el ensayo clínico realizado por Sittl et al no se encontraron diferencias significativas en la incidencia de efectos adversos entre los grupos de pacientes tratados con buprenorfina transdérmico y los tratados con placebo. La mayoría de los efectos adversos (69.3%) fueron sistémicos y afectaron al sistema nervioso central principalmente (náuseas, mareos y cansancio) y en menor grado al sistema digestivo (vómitos y estreñimiento). Los efectos gastrointestinales aumentaron al incrementar la dosis de buprenorfina transdérmico.

Casi 1/3 de los pacientes (28,9%) sufrieron algún efecto adverso local. El más frecuente fue el eritema (27,4%), con una incidencia mayor en los pacientes tratados con buprenorfina transdérmico (29,3%, 29,3% y 32,4% para dosis de 35mcg/h, 52,5mcg/h y 70mcg/h respectivamente, frente a un 18,4% para placebo). El segundo efecto adverso dérmico más

³² Sorge J, Sittl R. Transdermal buprenorphine in the treatment of chronic pain: results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Clin Ther 2004; 26: 1808-1820

³³ Sittl R, Griessinger N, Likar R. Analgesic Efficacy and Tolerability of Transdermal Buprenorphine in Patients with Inadequately Controlled Chronic Pain Related to Cancer and Other Disorders: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Trial. Clin Ther 2003; 25:150-168.



frecuente fue el prurito (24,8%), seguido de exantema (7.6%) e hinchazón (1.3%). Las reacciones locales fueron transitorias y de intensidad de leve a moderada en general, aunque 14 pacientes (8,9%) sufrieron eritema o prurito severo y 5 de ellos abandonaron el estudio.

Un 10,8% de los pacientes abandonaron el estudio por efectos adversos graves.

c. VIGIACCES³⁴

En la base de datos VigiAccess de la Organización Mundial de Salud (OMS) indica desde 2006 hasta el 2017 que se recuperaron 43692 registros que reportaron 69790 tipos de sospechas de reacciones adversas del medicamento buprenorfina divididos de la siguiente forma:

	WHO-ART TERMINOLOGY	TOTAL
1	General disorders and administration site conditions	19871
2	Gastrointestinal disorders	9338
3	Injury, poisoning and procedural complications	8530
4	Nervous system disorders	8161
5	Skin and subcutaneous tissue disorders	5937
6	Psychiatric disorders	4626
7	Product issues	2166
8	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1942
9	Investigations	1039
10	Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	962
11	Musculoskeletal and connective tissue disorders	918
12	Vascular disorders	857
13	Cardiac disorders	855
14	Infections and infestations	819
15	Eye disorders	546
16	Renal and urinary disorders	484
17	Metabolism and nutrition disorders	466
18	Immune system disorders	462
19	Ear and labyrinth disorders	342
20	Surgical and medical procedures	328
21	Social circumstances	296
22	Hepatobiliary disorders	227
23	Reproductive system and breast disorders	196
24	Congenital, familial and genetic disorders	137
25	Neoplasms benign, malignant and unspecified	130
26	Blood and lymphatic system disorders	113
27	Endocrine disorders	42

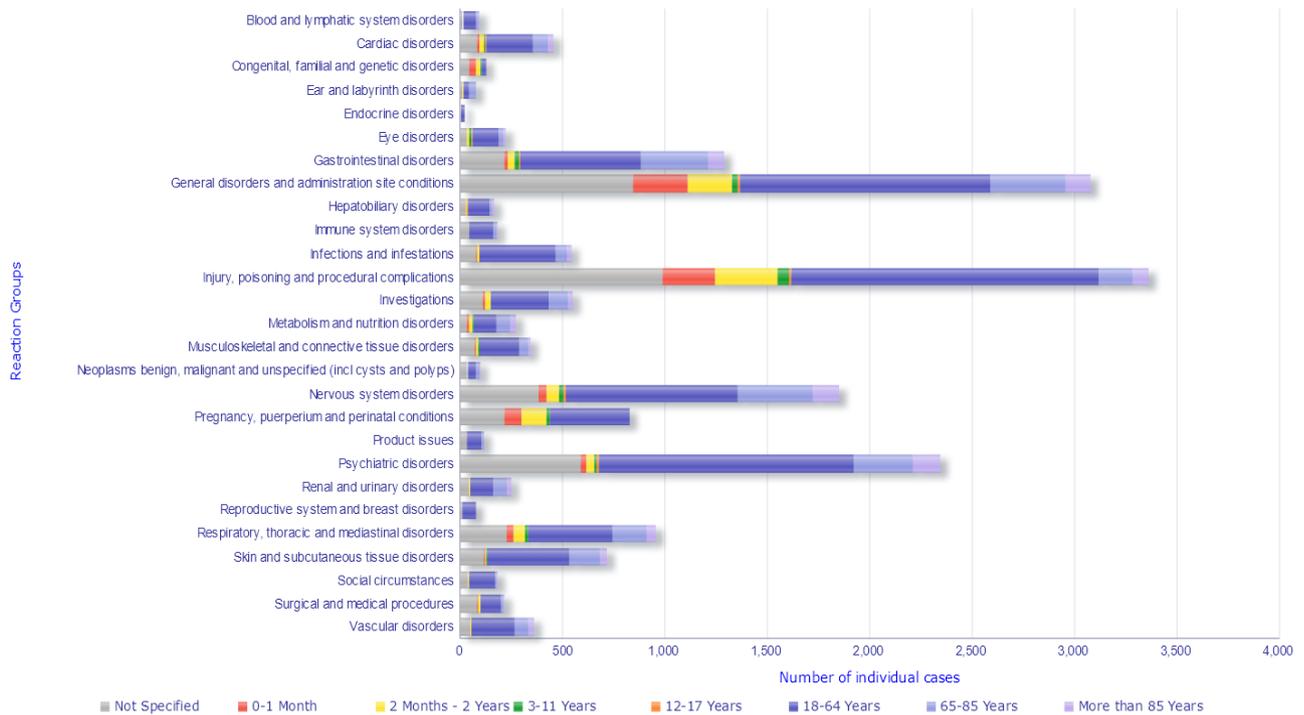
d. EUDROVIGILANCIA³⁵

En la base de datos Eudrovigilancia de la Agencia Europea de Medicamentos indica que hasta septiembre del 2017 se reportaron 8156 casos de sospecha de reacciones adversas para buprenorfina, divididos de la siguiente forma:

³⁴ WHO. VigiAccess. Uppsala Monitoring Centre. [Internet]. [Fecha de consulta: noviembre 2017]. URL disponibilidad en: <http://www.vigiaccess.org/>

³⁵ Buprenorphine. Base de datos Europea de Informes de presuntas reacciones adversas. Disponibles en: <http://adrreports.eu>.

Choose how you want to see the number of individual cases identified in EudraVigilance for **BUPRENORPHINE** (up to Sep 2017)



IX. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN COSTO

a. CONSUMOS

Los consumos de buprenorfina 35ug/h parche reportadas por los establecimientos de salud del Ministerio de Salud³⁶ de octubre 2016 a septiembre 2017 (12 meses) es de 9799 unidades, se desconoce la indicación médica del consumo de este medicamento en los establecimientos de salud.

REGION	ESTABLECIMIENTO DE SALUD	MEDICAMENTO	CONSUMO
LIMA METROPOLITANA	INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS	BUPRENORFINA 35 ug/H PARCHE	1913
LA LIBERTAD	INSTITUTO REGIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS	BUPRENORFINA 35 ug/H PARCHE	1732
AREQUIPA	HOSPITAL GOYENCHE	BUPRENORFINA 35 ug/H PARCHE	1474
CALLAO	HOSPITAL DANIEL A. CARRION	BUPRENORFINA 35 ug/H PARCHE	1349
AREQUIPA	INSTITUTO REGIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS	BUPRENORFINA 35 ug/H PARCHE	902
LIMA METROPOLITANA	HOSPITAL NACIONAL HIPOLITO UNANUE	BUPRENORFINA 35 ug/H PARCHE	736
CALLAO	DIRECCION DE SALUD I CALLAO	BUPRENORFINA 35 ug/H PARCHE	675
LIMA METROPOLITANA	HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA	BUPRENORFINA 35 ug/H PARCHE	639
LAMBAYEQUE	HOSPITAL REGIONAL DE LAMBAYEQUE	BUPRENORFINA 35 ug/H PARCHE	190
PIURA	HOSPITAL DE APOYO I SANTA ROSA	BUPRENORFINA 35 ug/H PARCHE	136
ICA	HOSPITAL DE APOYO SANTA MARIA DEL SOCORRO	BUPRENORFINA 35 ug/H PARCHE	45
LIMA METROPOLITANA	HOSPITAL DE APOYO SANTA ROSA	BUPRENORFINA 35 ug/H PARCHE	8
CUSCO	HOSPITAL DE APOYO DEPARTAMENTAL CUSCO	BUPRENORFINA 0.3 mg TABLETA	254
LIMA METROPOLITANA	HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO	FENTANILO 4.2 mg (25 ug/h) PARCHE	103

FUENTE: DIGEMID- Análisis detallado de la disponibilidad de P.F., D.M. Y P.S. – noviembre 2017

³⁶ DIGEMID/MINSA. Análisis detallado de la disponibilidad de P.F., D.M. Y P.S. [En línea]. [Fecha de consulta: noviembre 2017]. URL disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/Main.asp?Seccion=821>

**b. COSTOS**

	Coste del tratamiento y comparación con otras alternativas			
	Buprenorfina parche	Morfina tableta	Oxicodona 5mg	Fentanilo parche
Posología	35mcg/h	30mg diarios	15mg diarios	25mcg/h
Dosis por unidad	35mcg/h	30mg	5mg	25mcg/h
Unidades necesarias por paciente	1 (x 3 días)	1 (diario)	3 (diario)	1 (x 3 días)
Precio Unitario S/.	60.00 ³⁷	0.89 ³⁸	2.60 ³⁹	70.76 ⁴⁰
Costo por tres días por paciente S/.	60.00	2.67	23.40	70.76
	*para paciente de 70kg.			

X. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO**a. AGENCIAS REGULADORAS**- *Food and Drug Administration (FDA)*⁴¹

Se encuentra registro de Buprenorfina en dosificaciones de 5, 10, 15 y 20mcg/h y en las siguientes indicaciones:

- Indicado para el tratamiento del dolor severo que requiere uso de opioides a largo plazo todos los días, todo el día y cuando las opciones de tratamiento alternativo son insuficientes.
- Su uso es limitado debido a los riesgos de adicción, el abuso y el mal uso de los opioides, incluso en las dosis recomendadas, y debido a los mayores riesgos de sobredosis y muerte con las formulaciones de opioides de liberación prolongada.
- El uso de buprenorfina transdérmico está reservado para su uso en pacientes en los que las opciones de tratamiento alternativo son ineficaces o no tolerados.

- *Agencia Europea de Medicamentos (EMA)*⁴²

No se encuentra registro.

- *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)*⁴³

Indicado para el dolor moderado a intenso oncológico y el dolor intenso que no responda a analgésicos no opioides.

- *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA)*⁴⁴

Indicado para aliviar el dolor moderado a intenso del cáncer y el dolor severo que no ha respondido a otros tipos de analgésicos.

³⁷ Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas-Norte 09/11/2017. [Internet]. [Fecha de consulta: noviembre 2017]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe/>

³⁸ Publicación de Precios de Adquisición y Operación de PF, DM y PS. DIGEMID. Establecimiento de salud del MINSa Septiembre 2017 [En línea]. [Fecha de consulta: Noviembre 2017]. URL disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/Main.asp?Seccion=705>

³⁹ Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). ESSALUD 30/12/2016. [Internet]. [Fecha de consulta: noviembre 2017]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe/>

⁴⁰ Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas-Sur 29/09/2015. [Internet]. [Fecha de consulta: noviembre 2017]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe/>

⁴¹ Food and Drug Administration (FDA). Buprenorphine [En línea]. [Fecha de consulta: noviembre 2017]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>.

⁴² European Medicines Agency (EMA). [En línea]. [Fecha de consulta: noviembre 2017]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>

⁴³ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). [En línea]. [Fecha de consulta: noviembre 2017]. URL disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>

⁴⁴ Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). [En línea]. [Fecha de consulta: noviembre 2017]. URL disponible en: <http://www.mhra.gov.uk/>



b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

En la 20° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁴⁵, no se encuentra incluido el medicamento buprenorfina parches.

El Comité de Expertos de la OMS recomienda la adición de fentanilo transdérmico a la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para el tratamiento del dolor por cáncer. El comité no recomendó fentanilo transdérmico para su inclusión en la Lista de Modelo Medicamentos Esenciales para niños debido a los efectos adversos y por la preocupación con respecto a la sobredosificación.⁴⁶

El Comité de Expertos consideró la revisión de metadona, fentanilo y tramadol para el tratamiento del dolor por cáncer, aceptando que hay una necesidad de opciones adicionales de tratamiento con opioides para el tratamiento del dolor por cáncer, y señalando que el acceso a la morfina es limitado y los pacientes con cáncer a menudo no reciben tratamientos para aliviar el dolor, particularmente en países de bajos y medianos ingresos, es por ello que el Comité recomendó la adición de fentanilo transdérmico a la lista modelo de medicamentos esenciales y la adición de una nueva indicación para metadona para el tratamiento del dolor por cáncer. El Comité de Expertos no recomendó la adición de tramadol, ya que la evidencia revisada mostró que este producto es un tratamiento sub-óptimo para el dolor por cáncer en comparación con la morfina y otros opioides fuertes.⁴⁷

c. PETITORIO NACIONAL ÚNICO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES

En el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)⁴⁸ no se encuentra incluido el medicamento buprenorfina parches.

XI. CONCLUSIÓN

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento Buprenorfina parche transdérmico 35mcg/hora para el tratamiento de pacientes adultos con dolor oncológico severo, el Equipo Técnico acuerda incluirlo en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) previa autorización de la Unidad de Terapia del Dolor o quien haga las veces de los establecimientos de salud.

⁴⁵ World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines - 20th edition. 2017 [Accessed noviembre 2017]; Available: http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/20th_EML2017.pdf?ua=1

⁴⁶ World Health Organization-WHO. The selection and use of essential medicine. Report of the WHO expert committee. 2017

⁴⁷ World Health Organization-WHO. Executive summary. The selection and use of essential medicines. Report of the 21st WHO Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines. 2017

⁴⁸ Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso: noviembre 2017