



INFORME ETES-DAUM-DIGEMID/MINSA

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

I. Datos de la solicitud

| | |
|---------------------------------|--|
| Medicamento solicitado: | Buprenorfina 35mcg/h parche transdérmico |
| Indicación específica | - Dolor crónico oncológico moderado; dolor crónico oncológico severo; dolor crónico moderado a severo que no puedan utilizar otros opioides |
| Número de casos anuales: | En las solicitudes presentadas por el Hospital Santa Rosa, Hospital Militar Central y Dirección General de la Salud de las Personas no indican el número de casos anuales. El Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas indica 60 casos anuales |

II. Datos del medicamento

| | |
|--|--|
| Denominación Común Internacional: | Buprenorfina |
| Formulación propuesta para inclusión: | Buprenorfina 35mcg/h Parche transdérmico |
| Verificación de Registro Sanitario: | 1 registro sanitario vigente |
| Alternativas en el PNUME: | - Morfina 10mg tableta - Morfina 30mg tableta - Morfina 30mg tableta de liberación prolongada - Tramadol 50mg tableta |

III. Información que soporte la relevancia para la salud pública

Indicación/Condición Clínica

- Dolor crónico oncológico moderado;
- Dolor crónico oncológico severo;
- Dolor crónico moderado a severo que no puedan utilizar otros opioides.

El dolor crónico es una de las razones más comunes para la búsqueda de atención médica, en Estados Unidos se informó que entre un 20% a 50% de los pacientes atendidos en atención primaria estuvo relacionado a dolor crónico.

Los medicamentos opioides son ampliamente utilizados para el tratamiento del dolor en pacientes con cáncer debido a su seguridad, múltiples vías de administración, facilidad de titulación, fiabilidad y su eficacia en todo tipo de dolor, pero también hay que tener en cuenta que los opioides son drogas con potencial abuso. Las consecuencias para la salud pública del abuso de opioides hacen que los médicos asuman la responsabilidad de los riesgos cuando estos fármacos se prescriban para fines médicos legítimos¹.

¹ UpToDate®. [Internet]. [Fecha de consulta: Junio del 2014]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>



IV. Tratamiento

Dosificación²

Debe administrarse la dosis más baja posible que proporcione alivio adecuado del dolor.

En pacientes que no hayan recibido previamente ningún analgésico opioide se recomienda una primera valoración con comprimidos sublinguales de buprenorfina antes de la administración de buprenorfina parches. Dependiendo de la dosis de comprimidos administrada, que proporciona un alivio adecuado del dolor, la dosis de buprenorfina parches, se elegirá de la siguiente manera:

0.6 – 0.8mg buprenorfina sublingual: buprenorfina parches 35mcg/h

1.0 – 1.2mg buprenorfina sublingual: buprenorfina parches 52.5mcg/h

1.4 – 1.6mg buprenorfina sublingual: buprenorfina parches 70mcg/h

Para el ajuste de dosis y tratamiento de mantenimiento se indica que la buprenorfina parche debe reemplazarse como máximo a las 72 horas (3 días). Debe ajustarse la dosis de forma individual hasta que se obtenga una eficacia analgésica. Si al final del periodo inicial de aplicación la analgesia es insuficiente, debe aumentarse la dosis aplicando más de un parche transdérmico de buprenorfina de la misma concentración o cambiando a la siguiente concentración de parche transdérmico. No debe aplicarse al mismo tiempo más de dos parches transdérmicos sea cual sea su concentración.

Referencias en Guías Clínicas

Buprenorfina 35 mcg parches transdérmico no se encuentra incluido en las Guías de Práctica Clínica de NICE, NZGG, SIGN

Necesidades para un diagnóstico especial

No aplica

Facilidades necesarias para el tratamiento y monitorización

No requiere

V. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia/efectividad

- En la base de datos de Uptodate³ refiere que buprenorfina parche transdérmico está indicado para el tratamiento del dolor de moderado a severo crónico, cuando se requiera el control del dolor durante las 24 horas y sea necesario su uso en un periodo de tiempo prolongado, no debe ser utilizado para el tratamiento del dolor leve, dolor agudo o dolor postoperatorio que requiere analgesia opioide de corto plazo.
- En la base de datos de Dynamed⁴ indica que los parches de buprenorfina en dosis bajas asociadas con el alivio del dolor, es similar en comparación a tramadol de liberación prolongada. Esta afirmación se basa en un ensayo aleatorizado⁵ sin cegamiento en 134 pacientes con una media de edad de 64.4 años de edad con

² Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). [En línea]. [Fecha de consulta: Junio 2014]. URL disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>

³ Lexicomp. Buprenorphine. UpToDate®. [Internet]. [Fecha de consulta: Junio del 2014]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

⁴ BUPRENORPHINE. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: Junio del 2014]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>.

⁵ M. Karlsson. Efficacy and safety of low-dose transdermal buprenorphine patches (5, 10, and 20µg/h) versus prolonged-release tramadol tablets (75, 100, 150, and 200 mg) in patients with chronic osteoarthritis pain: A 12-week, randomized, open-label, controlled, parallel-group noninferiority study. *Clinical Therapeutics*/Volume 31, Number 3, 2009



osteoartritis crónica de cadera o de rodilla, asignados al azar a buprenorfina parches (5, 10 y 20mcg/hora durante 7 días) vs tramadol (75, 100 y 200mg dos veces al día) durante 12 semanas. El 21% de los pacientes abandonaron el estudio por eventos adversos. No hubo diferencias significativas en la mejora del dolor.

- El Midlands Therapeutics Review & Advisory Committee (MTRAC)⁶ del Reino Unido en su revisión de medicamentos para la atención primaria indica que la evidencia de la buprenorfina de sistema transdérmico fue relativamente débil, se revisaron 09 ensayos clínicos aleatorizados de doble ciego en el que compararon buprenorfina transdérmico con placebo, y 03 ensayos abiertos que utilizan comparadores activos, uno de ellos utiliza morfina de liberación sostenida. Las medidas de los resultados fueron subjetivas en todos los ensayos. El costo de la buprenorfina transdérmico en comparación con morfina oral de liberación sostenida muestra un menor costo según los esquemas definidos en esta revisión.

Para los resultados primarios de los ensayos controlados con placebo, en general hubo más pacientes que respondieron con buprenorfina transdérmico que con placebo o tenían puntuaciones de dolor más bajas, excepto en un ensayo que no se encontraron diferencias. Hubo pocas diferencias significativas en los resultados secundarios entre buprenorfina transdérmico y grupos de placebo. En comparación con tramadol en un ensayo de pacientes con osteoartritis, buprenorfina transdérmico se encontró que era no inferior. En un segundo ensayo de pacientes con osteoartritis, buprenorfina transdérmico más paracetamol se encontró que era no inferior a codeína más paracetamol. En otro estudio en pacientes con dolor relacionado con el cáncer, buprenorfina transdérmico se asoció con una puntuación media significativamente de menor dolor que la morfina de liberación sostenida (3.9 vs 5.1 en una escala de 11 puntos).

El Comité no considera el uso de buprenorfina transdérmico en guía para el cáncer relacionada a dolor porque se consideró que se debe limitar su uso a la atención especializada.

- En la Biblioteca Cochrane no se encontró revisiones sistemáticas relacionadas al uso de buprenorfina parche transdérmico.
- En el PubMed se realizó la búsqueda con los siguientes términos:

- **("Administration, Cutaneous"[Mesh] OR "Transdermal Patch"[Mesh]) AND "Buprenorphine"[Mesh] AND ("Tramadol"[Mesh] OR "Morphine"[Mesh])**
Filters activated: published in the last 5 years, Humans:

Se obtuvieron 9 resultados, ninguno relacionado con los tratamientos y dosis evaluadas

- **(patch) AND (("Buprenorphine"[Mesh] AND ("Tramadol"[Mesh] OR "Morphine"[Mesh])) AND "last 5 years"[Pdat] AND Humans[Mesh])**

Se obtuvieron 6 resultados, de los cuales se encontró una revisión sistemática.

⁶ Midlands Therapeutics Review & Advisory Committee (MTRAC). Buprenorphine Transdermal Patch, for the treatment of chronic non-cancer pain.



- Wolff et al.⁷ Realizaron una revisión sistemática cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de los parches de buprenorfina en comparación con los parches de fentanilo o morfina en el tratamiento de dolor crónico moderado a severo. Se seleccionaron ensayos aleatorizados controlados de parches de buprenorfina en el tratamiento del dolor crónico moderado a severo debido a cualquier causa en adultos mayores de 18 años. El comparador primario de interés fue el parche de fentanilo, pero no se encontraron estudios relevantes. Los fármacos comparados fueron:
- Parche de buprenorfina vs morfina oral (1 estudio)
 - Parche de buprenorfina vs parche de placebo (4 estudios)
 - Parche de fentanilo vs morfina oral (7 estudios)
 - Parche de fentanilo vs parche de placebo (2 estudios)

La mediana de edad de los pacientes varió desde 50.9 hasta 66 años. La proporción de mujeres varió de 27.5% a 67%. La duración del estudio varió de 07 días a 24 meses. En los resultados se incluyeron la intensidad del dolor, calidad de vida, calidad del sueño, eventos adversos y la interrupción del tratamiento.

La calidad del estudio se evaluó utilizando la herramienta de Cochrane sobre el método de generación de la secuencia de asignación, cegamiento, manipulación de los datos de resultados incompletos, resultados selectivos y otras fuentes de sesgo.

Se obtuvieron los siguientes resultados:

- **Parches de fentanilo frente a parches de buprenorfina.** Los parches de fentanilo se asociaron con más náuseas (OR 4.86, IC95%: 2.14-11.7), vómitos (OR 17.32, IC95%: 4.43-67.71) y un mayor riesgo de interrupciones del tratamiento debido a eventos adversos (OR 4.37, IC95%: 1.81-10.50). No hubo diferencias significativas en otros resultados como intensidad del dolor, calidad del sueño, estreñimiento y la interrupción del tratamiento debido a la falta de efecto y de cualquier causa.
- **Parches de buprenorfina frente a morfina.** Los parches de buprenorfina se asociaron con un mejor control de la intensidad del dolor (DM -16.20; IC95%: -28.62—-3.77); morfina se asoció con un mayor riesgo de estreñimiento (OR 5.63; IC95%: 1.73-18.29), náuseas (OR 4.23; IC95%: 1.83-9.79), vómitos (OR 15.85; IC95%: 3.92-64.13) y un mayor riesgo de interrupciones del tratamiento debido a eventos adversos (OR 4.26; IC95%: 1.68-10.81).
- **Placebo frente a parches de buprenorfina.** Placebo se asoció con un mayor riesgo de interrupciones del tratamiento debido a la falta de efecto (OR 3.31; IC95%: 1.60-6.88) o cualquier otra causa (OR 1.93; IC95%: 1.36-2.72)

Las diferencias en otros resultados para cada comparación de las drogas, no pudieron ser estimados o no fueron estadísticamente significativos entre los grupos de tratamiento.

Los autores concluyeron indicando que los parches de buprenorfina tuvieron una eficacia similar y menos efectos adversos que los parches de fentanilo.

Sobre este estudio el Centre for Reviews and Dissemination (CRD)⁸ indicó que se definieron los criterios de inclusión de los participantes, las intervenciones y el diseño

⁷ F. Wolff et al. Systematic review of efficacy and safety of buprenorphine versus fentanyl or morphine in patients with chronic moderate to severe pain. *Current Medical Research & Opinion* Vol. 28, No. 5, 2012, 833–845.

⁸ University of York. Centre for Reviews and Dissemination. Systematic review of efficacy and safety of buprenorphine versus fentanyl or morphine in patients with chronic moderate to severe pain.



del estudio, la búsqueda incluyó varias bases de datos de fuentes publicados y no publicados e incluía restricciones de idioma, minimizando el riesgo de sesgo. No se informó sobre la evaluación del sesgo de publicación. Se utiliza una amplia variedad de medidas de resultados, los estudios incluidos fueron de corto plazo, lo que impidió la evaluación de los efectos a largo plazo de alivio del dolor o la adicción. La calidad del estudio se evaluó mediante una herramienta adecuada; la mayoría de los estudios fueron de baja calidad, y esta baja calidad de los estudios incluidos fueron reconocidos por los autores.

La corta duración y la baja calidad de los estudios incluidos hacen que la fiabilidad de los resultados sea incierta. Esta revisión fue financiada por Grunenthal GmbH.

- En el ensayo clínico realizado por Sittl et al⁹ se compara la eficacia analgésica de tres dosis de buprenorfina TDS (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 transdérmico fue sólo ligeramente mejor que placebo. Para buprenorfina transdérmico 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 transdérmico 70mcg/h no se alcanzaron diferencias significativas.

En lo que se refiere a los end-points secundarios estudiados, buprenorfina transdérmico 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 transdérmico estudiadas. Además el end-point primario presentó sólo una ligera mejoría respecto al grupo placebo.

- La Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health¹⁰, realiza una Evaluación de Tecnología Sanitaria, sobre la efectividad clínica y seguridad de la buprenorfina transdérmico para el dolor no oncológico.

Se identificaron 08 ensayos controlados aleatorizados y 09 estudios no randomizados, no se identificaron evaluación de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas o meta-análisis. En estos estudios la evidencia indica que la buprenorfina transdérmico en parches proporciona alivio del dolor en pacientes con dolor lumbar crónico, osteoartritis, dolor isquémico relacionada con trastornos neuropáticos o del aparato locomotor y otros tipos de dolor no oncológico. Las dosis eficaces variaron de 5 a 70mcg/h. Buprenorfina percutánea resultó ser bien tolerado,

⁹ 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.

¹⁰ La Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Transdermal Buprenorphine for Non-cancer Pain: Clinical Effectiveness and Safety.



los acontecimientos adversos más frecuentes fueron náuseas, vómitos, mareos, somnolencia y reacciones adversas de la piel no sistémicas. Un estudio no randomizado informó que la capacidad de conducción de máquinas no se vió afectada en los pacientes tratados con buprenorfina transdérmico.

VI. Resumen de la evidencia comparativa en seguridad

- Uptodate¹¹: Haciendo referencia a la Food and Drug Administration (FDA) 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.
- En el ensayo clínico realizado por Sittl et al¹² 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 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.

VII. Resumen de la evidencia comparativa en costo

| Coste del tratamiento y comparación con otras alternativas | | | |
|---|----------------------------|------------------------|-------------------------|
| | Buprenorfina parche | Morfina tableta | Tramadol tableta |
| Posología | 35 – 70mcg/h | 30mg diarios | 100-300mg diarios |
| Dosis por unidad | 35mcg/h | 30mg | 50mg |
| Unidades necesarias por paciente | 1-2 (x 3 días) | 1 (diario) | 2-6 (diario) |

¹¹ Drug Information Lexicomp. Buprenorphine. UpToDate® (version 19.2). [Internet]. [Fecha de consulta: junio del 2014]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

¹² 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.



| Coste del tratamiento y comparación con otras alternativas | | | |
|---|----------------------------|------------------------|-------------------------|
| | Buprenorfina parche | Morfina tableta | Tramadol tableta |
| Precio Unitario | 54.62 ¹³ | 0.79 ¹⁴ | 0.05 ¹⁵ |
| Costo por tres días por paciente S/. | 54.62 – 109.24 | 2.37 | 0.1-0.30 |
| *para paciente de 70kg. | | | |

VIII. Resumen del estatus regulatorio

Indicaciones aprobadas

- Food and Drug Administration (FDA)¹⁶
Se encuentra registro de Buprenorfina en dosificaciones de 5, 10, 15 y 20mcg/h
 - 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)¹⁷
No se encuentra registro
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)¹⁸
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)¹⁹
Indicado para aliviar el dolor moderado a intenso del cáncer y el dolor severo que no ha respondido a otros tipos de analgésicos.

Lista de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la salud (OMS)

- No se encuentra en la 18th Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para adultos de la OMS (Abril 2013).

¹³ Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). Fuerza Aérea del Perú 23/03/2013. [Internet]. [Fecha de consulta: Junio 2014]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe/>

¹⁴ Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). ESSALUD 18/06/2014. [Internet]. [Fecha de consulta: Junio 2014]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe/>

¹⁵ Observatorio de Productos Farmacéuticos DIGEMID (precios sector Publico) [Internet]. [Fecha de consulta: Junio 2014]. URL disponible en: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/opms>

¹⁶ Food and Drug Administration (FDA). Buprenorphine [En línea]. [Fecha de consulta: Junio 2014]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>.

¹⁷ European Medicines Agency (EMA). [En línea]. [Fecha de consulta: Junio 2014]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>.

¹⁸ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). [En línea]. [Fecha de consulta: Junio 2014]. URL disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>

¹⁹ Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). [En línea]. [Fecha de consulta: Junio 2014]. URL disponible en: <http://www.mhra.gov.uk/>



- No se encuentra en la 4th Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para niños de la OMS (Abril 2013).

IX. Conclusiones

Basado en la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al uso de Buprenorfina parche transdérmico para el tratamiento del dolor crónico oncológico moderado, dolor crónico oncológico severo y dolor crónico moderado a severo que no puedan utilizar otros opioides, el Equipo Técnico acuerda no incluirlo en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales por no existir información suficiente de este medicamento que permita precisar su aporte en el tratamiento actual para las indicaciones solicitadas.