



PERÚ

Ministerio  
de Trabajo  
y Promoción del Empleo

**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**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y OTRAS  
TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPF y OTS**



**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS**

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN-  
IETSI**

**SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD**



*Octubre, 2016*



**IETSI**  
INSTITUTO  
DE EVALUACIÓN  
DE TECNOLOGÍAS  
EN SALUD E  
INVESTIGACIÓN

## EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD
2. Maribel Castro Reyes – Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías- IETSI-ESSALUD
3. Jessica Beltrán Puerta – Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías- IETSI-ESSALUD
4. Patricia Pimentel Álvarez – Médica Oncóloga — Asesora Clínica del Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI
5. Javier Ponce Terashima – Médico Consultor- IETSI-ESSALUD
6. Kim Hoffman – Ph.D. Consultor- IETSI-ESSALUD
7. Elizabeth Che Hidalgo – Médico de Familia del Programa de Control Post Hospitalario Especializado (COPHOES) del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins — ESSALUD
8. Graciela Takemi Angeles – Médico Geriatra del Programa de Control Post Hospitalario Especializado (COPHOES) del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins — ESSALUD



## CONFLICTO DE INTERÉS.

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.



## FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud

## CITACIÓN

IETSI- ESSALUD. 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. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N°077-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-AÑO. Lima-Perú. 2016.

## LISTA DE ABREVIATURAS

DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas - Perú
EA	Eventos adversos
EAs	Eventos adversos serios
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
FDA	(US) Food and Drug Administration
GPC	Guías de Práctica Clínica
MA	Meta – Análisis
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
NCCN	The National Comprehensive Cancer Network
PICO	población, intervención, comparación, desenlaces
RS	Revisión Sistemática
SMC	Scottish Medicines Consortium



# CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO .....	5
II. INTRODUCCIÓN.....	7
A. ANTECEDENTES .....	7
B. ASPECTOS GENERALES .....	11
C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS .....	12
III. METODOLOGIA .....	14
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	14
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	14
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	14
IV. RESULTADOS.....	16
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA .....	16
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA .....	17
i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA .....	17
ii. REVISIONES SISTEMÁTICAS .....	21
iii. ESTUDIOS PRIMARIOS .....	25
V. DISCUSIÓN .....	30
VI. CONCLUSIONES.....	33
VII. RECOMENDACIONES .....	34
VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	35
ANEXO N° 1: Condiciones de uso .....	359



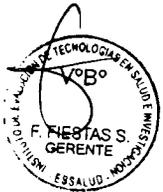
## I. RESUMEN EJECUTIVO

- El dolor es un síntoma frecuente en los pacientes con cáncer. Se estima que la prevalencia del dolor oncológico es de 55.0% en los pacientes en tratamiento antineoplásico, de 66.4% en pacientes con enfermedad avanzada (i.e. metastásica o terminal) y 33% en pacientes después de un tratamiento curativo. A pesar que los avances de la ciencia han permitido una mejoría en el tratamiento del dolor oncológico, aproximadamente un tercio de pacientes (38.1%) no reciben un tratamiento adecuado, proporcional a la intensidad de su dolor. El dolor oncológico, además tiene gran repercusión en la calidad de vida y funcionalidad de los pacientes, e incluso en los resultados del tratamiento, por lo que es importante brindar un tratamiento adecuado.
- El presente dictamen busca evaluar la eficacia y seguridad de la buprenorfina transdérmica en pacientes con dolor oncológico moderado a severo, que han recibido tratamiento analgésico previo con opioides que se encuentran en el petitorio de EsSalud (e.i morfina, tramadol, oxicodona, entre otros), y con intolerancia oral por problemas de deglución, o por presentar náuseas y vómitos secundarias a los opioides antes mencionados, o que presentan toxicidad a opioides por la acumulación de metabolitos como en el caso de los pacientes con insuficiencia renal. En este dictamen se pretende abarcar el tratamiento de dolor oncológico crónico controlado, es decir, que no se incluye el dolor irruptivo o episodios de exacerbación de dolor.
- Fueron incluidos un total de 16 publicaciones científicas (5 guías de práctica clínica, 5 revisiones sistemáticas y 6 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 superior a las opciones terapéuticas tradicionales. Sin embargo, sí está recomendada para poblaciones selectas porque parece tener un perfil apropiado, tanto en términos de eficacia como de tolerabilidad. Así, la vía de administración transdérmica hace que su uso pueda ser una buena opción para pacientes que no puedan recibir medicamentos por vía oral, subcutánea o endovenosa, y por el perfil farmacocinético para pacientes con insuficiencia renal o en hemodiálisis. Es decir, como una siguiente línea de tratamiento para los pacientes que no toleran o que tienen contraindicaciones para el uso de otros analgésicos opioides.
- 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, según lo establecido en el anexo1. El presente dictamen tiene vigencia de 1 año a partir de la fecha de publicación.

- Se deberá tener en consideración que de acuerdo a las recomendaciones internacionales, la buprenorfina transdérmica debe ser usada en pacientes con dolor crónico controlado. La conversión de la equivalencia de morfina a buprenorfina transdérmica deberá ser calculada para cada caso y deberá ser realizada por un médico especialista. El uso de opioides debe tener una evaluación previa del paciente que busque identificar los factores de riesgo de cada paciente para dependencia o abuso de opioides. Asimismo, se debe realizar seguimiento con frecuencia, para evaluar efectos adversos y síntomas de dependencia.



## II. INTRODUCCIÓN

### A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad del uso buprenorfina parche transdérmico 35mcg/h- 20mg en pacientes con dolor crónico oncológico, moderado a severo, que no toleran otro tratamiento analgésico opioide previo por vía oral, vía endovenosa o vía subcutánea. Así, los médicos asistentes Elizabeth Che Hidalgo y Víctor Alberto Flores Tello del COPHOES del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins y la médico asistente Elva Dany Meneses Román del COPHOES del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen , en concordancia con la **Directiva 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envían al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del petitorio de producto farmacéutico a ser evaluado, según las siguientes preguntas PICO:



Red Rebagliati:

P	Paciente mujer de 57 años con diagnóstico de cáncer de mama con metástasis óseas, dolor severo. Efectos adversos a morfina, oxicodona, tramadol
I	Buprenorfina 35mcg/hr, administrada por vía transdérmica, 1 parche cada 72 horas
C	Morfina 90mg ampolla vía subcutánea/24hr Tramadol 400mg/24h vía oral (dosis máxima) Oxicodona 40mg/24h vía oral (no tolera por vómitos)
O	Produce mejor control del dolor Dolor controlado sin efectos adversos Mejora calidad de vida Sus concentraciones plasmáticas son estables y buenas para un buen control del dolor Menor riesgo de interacciones medicamentosas



P	Paciente varón de 86 años con diagnóstico de cáncer de próstata avanzada con metástasis óseas, insuficiencia renal, hipertensión arterial, dolor severo. No se recomienda uso de tramadol ni morfina, ni oxicodona en pacientes con insuficiencia renal a mayores dosis por seguridad
I	Buprenorfina 35mcg/hr, administrada por vía transdérmica, 1 parche cada 72 horas
C	Morfina 60mg ampolla vía subcutánea/24hr Tramadol 200mg/24h vía oral Oxicodona 50mg/24h vía oral
O	En pacientes ancianos con diagnóstico oncológico e insuficiencia renal, la buprenorfina transdérmica no requiere ajustes de dosis debido a que su farmacocinética no se altera, es seguro para manejar dolor severo en pacientes con insuficiencia renal porque sus concentraciones plasmáticas son estables para el manejo del dolor
P	Paciente mujer de 81 años con diagnóstico de leiomioma retroperitoneal con metástasis hepática, insuficiencia renal, no tolera oxicodona, ni tramadol, no hay buena respuesta a la morfina oral ni subcutánea, no se puede aumentar dosis por no ser seguro en insuficiencia renal
I	Buprenorfina 35mcg/hr, administrada por vía transdérmica, 1 parche cada 72 horas
C	Morfina 40mg ampolla vía subcutánea/24hr Tramadol 100mg/24h vía oral Oxicodona 40mg/24h vía oral
O	En pacientes ancianos con dolor oncológico e insuficiencia renal, la buprenorfina transdérmica no requiere ajustes de dosis porque su farmacocinética no se altera. Ha demostrado seguridad en el manejo del dolor en insuficiencia renal, sus concentraciones plasmáticas son estables



<b>P</b>	En pacientes adulto mayor con dolor crónico oncológico. Presento eventos adversos (náuseas y vómitos con Tramadol y Morfina)
<b>I</b>	El uso de Buprenorfina 35mcg/hr, administrada por vía transdérmica.
<b>C</b>	Tramadol vía oral Morfina vía oral
<b>O</b>	Produce el mejor control del dolor Sus concentraciones plasmáticas son estables y buenas para un buen control de dolor. Menor riesgo de interacciones medicamentosas Menor riesgo de inmunosupresión Practicidad y comodidad en el uso de los parches



<b>P</b>	Paciente mujer de 86 años con diagnóstico de cáncer de páncreas, degeneración macular, colecistectomía, luxación de clavícula izquierda, gastritis, con dolor oncológico severo
<b>I</b>	Uso de Buprenorfina 35mcg/hr, administrada por vía transdérmica
<b>C</b>	Tramadol 100mg ampolla
<b>O</b>	Mejor control del dolor No requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal en hemodiálisis Menor riesgo de inmunosupresión Concentraciones plasmáticas estables Eficaz en manejo de dolor neuropático Menor riesgo de interacción medicamentosa



<b>P</b>	Paciente adulto mayor con dolor crónico severo, con diagnóstico de cáncer renal, insuficiencia renal
<b>I</b>	El uso de Buprenorfina 35mcg/hr, administrada por vía transdérmica cada 72 horas
<b>C</b>	Morfina 30mg A-C c /8hras, Morfina clorhidrato 20mg amp – 80 mg /d
<b>O</b>	Mejor control del dolor

Red Almenara:

<b>P</b>	Mujer de 81 años con dolor oncológico, crónico e intratable por cáncer anal y ERC-5 en hemodiálisis. Por extensión todo paciente en diálisis con dolor oncológico, crónico e intratable.
<b>I</b>	Buprenorfina administrada por vía transdérmica, cada tres días
<b>C</b>	Paracetamol + tramadol oral en gotas
<b>O</b>	Eficacia: control efectivo del dolor EVA 2-3/10, mejor calidad de vida Seguridad: efectos colaterales



Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevaron reuniones técnicas con la médico asistente Elizabeth Che Hidalgo del COPHOES del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, la médico internista Vilma Siu Delgado del COPHOES del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, la licenciada Liliana Muñoz Cabrejo del COPHOES del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins y representantes del equipo evaluador del IETSI. Las reuniones sostenidas ayudaron para la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final la siguiente:



<b>P</b>	Pacientes adultos con dolor oncológico moderado a severo, que no toleran tratamiento analgésico opioide por vía oral/ subcutánea/ endovenosa, con cualquier nivel de funcionalidad.*
<b>I</b>	El uso de buprenorfina 35mcg/hr, administrada por vía transdérmica cada 72 horas
<b>C</b>	Placebo Morfina Oxicodona Tramadol Petidina
<b>O</b>	Cualquier medición de intensidad del dolor Síntomas asociados Incremento de dosis Descontinuación de tratamiento Eventos adversos Calidad de vida



*[Handwritten signature]*

\*Los pacientes de los expedientes son en todos los casos pacientes "tolerantes a opioides", es decir, todos han recibido por lo menos 60mg de morfina VO por día, 30mg VO oxicodona por día, o la dosis equianalgésica. En los casos presentados en los expedientes, los pacientes presentan insuficiencia renal o no toleran la VO.

## B. ASPECTOS GENERALES

El dolor es un síntoma frecuente en los pacientes con cáncer. De acuerdo a una revisión sistemática que incluye información de estudios realizados en los últimos 50 años, la prevalencia del dolor oncológico es de 55% en los pacientes en tratamiento antineoplásico, 66.4% en pacientes con enfermedad avanzada (i.e. metastásica o terminal) y 33% en pacientes después de tratamiento curativo (1). A pesar que los avances de la ciencia han permitido una mejoría en el tratamiento del dolor oncológico, aproximadamente un tercio de pacientes (38.1%) no reciben un tratamiento adecuado, proporcional a la intensidad de su dolor (2). El dolor oncológico además tiene gran repercusión en la calidad de vida y funcionalidad de los pacientes, e incluso en los resultados del tratamiento. Por ello, es de vital importancia que los médicos tratantes puedan disponer de medicamentos eficaces y seguros para que puedan optimizar el tratamiento del dolor oncológico.

El dolor crónico es un fenómeno complejo con consecuentes desafíos para su evaluación y manejo en la práctica clínica. La selección del analgésico adecuado para el tratamiento del dolor depende de la eficacia, el perfil de seguridad, mecanismo de acción, interacción con otras drogas, potencial abuso del medicamento, y aspectos prácticos como el costo, la disponibilidad de la droga y la severidad o el tipo de dolor (3). Otra limitación importante para la selección del tratamiento del dolor crónico oncológico es la falta de evidencia de eficacia, dado que no existen ensayos clínicos aleatorizados de alta calidad. En primer lugar, por consideraciones éticas, ya que en esta población es difícil comparar contra placebo. En segundo lugar, existen desafíos y limitaciones metodológicas, que incluyen la selección del paciente, tamaño de muestra generalmente pequeños, diferentes estadios de progresión de enfermedad dentro de un mismo ensayo, duración del estudio, falta de mediciones estandarizadas, pérdidas en el seguimiento, estrategias de dosis y tipos de estudio (4-6).

En cuanto al tratamiento, años atrás la Organización Mundial de la Salud elaboró la "escalera del dolor" (7,8) que fue desarrollada y validada para el tratamiento del dolor oncológico. Luego de una cuidadosa evaluación y diagnóstico, la escalera del dolor, determina la potencia del analgésico requerido de acuerdo a la severidad y el tipo de dolor. Así, la OMS recomienda el uso de opioides fuertes como la morfina, para el manejo del dolor oncológico moderado a severo, que corresponde al escalón 3 de la escalera. Posteriormente, los estudios han reafirmado que el tratamiento de primera línea para dolor oncológico moderado o severo continúa siendo la morfina. Aunque la morfina es eficaz, tolerable y poco costosa, existen poblaciones especiales en los que este tratamiento analgésico no es una opción. Así por ejemplo, en los adultos mayores y en los pacientes con insuficiencia renal la vida media de la morfina es mayor y se acumulan sus metabolitos; o en pacientes que no toleran los opioides analgésicos debido a los eventos adversos (i.e. náuseas y vómitos); o en pacientes con problemas de deglución. En estos pacientes se deben reducir las dosis, o administrar en mayores intervalos entre dosis o rotar de opioide (3).



En contraste, la buprenorfina tiene un perfil farmacocinético distinto, y no muestra una acumulación clínicamente relevante de metabolitos activos y la farmacocinética no cambia en la insuficiencia renal, por lo que parece ser una opción de tratamiento en pacientes mayores (3) y en pacientes con insuficiencia renal. Además, en el caso de la buprenorfina la vía de administración transdérmica hace que su uso pueda ser una buena opción para pacientes que no puedan ingerir medicamentos por vía oral.

De esta manera, aunque no existe evidencia suficiente para considerar a la buprenorfina transdérmica como una alternativa superior a las opciones terapéuticas tradicionales, si está recomendada para poblaciones selectas porque parece tener un perfil apropiado, tanto en términos de eficacia, seguridad y tolerabilidad (9). Es decir, como una siguiente línea de tratamiento para los pacientes que no toleran o que tienen contraindicaciones para el uso de otros analgésicos opioides.

Algunos aspectos que algunos autores recomiendan tener en cuenta es que se ha reportado que la buprenorfina transdérmica, en comparación con otros opioides, tiene bajo riesgo de depresión respiratoria cuando se usa sin otro depresor del sistema nervioso central. Asimismo, se ha reportado que la buprenorfina no produciría inmunosupresión como otros opioides. Por último, también hay reportes que las preparaciones de liberación sostenida, como los transdérmicos, aumentarían la adherencia de los pacientes (11)(10).

En EsSalud, para el tratamiento analgésico el petitorio incluye los siguientes opioides: morfina 10mg/ml y 20mg/ml, morfina 30mg de liberación prolongada, morfina de 30mg de acción corta, oxicodona 5mg de acción corta y oxicodona de 10 mg de acción prolongada, tramadol 100mg/mL, tramadol 50mg, tramadol 50mg/mL, petidina 100mg/2ml, codeína 30mg en cápsulas y codeína 60mg en ampollas. No hay opioides transdérmicos en el petitorio.

### C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS

La buprenorfina es un opioide con propiedades mixtas agonistas y antagonistas. Su actividad agonista parcial se da en los receptores opioides  $\mu$  y ORL-1, mientras que las propiedades antagonistas se dan en los receptores kappa y delta (14).

La buprenorfina puede usarse en dosis desde 35 a 140 mcg/h. Este producto farmacéutico, se administra vía transdérmica (parche), inyección o vía mucosa oral (sublingual). Se metaboliza principalmente en el hígado, para ser excretado en la bilis, por lo que la intensidad y la duración de su acción pueden verse afectada en pacientes con alteración de la función hepática. Es altamente liposoluble, haciéndolo ideal para la vía transdérmica. En las formulaciones en parches, se distribuye homogéneamente en el adhesivo, y su liberación es proporcional al área de superficie del parche. El presente dictamen se centra en evaluar la presentación de buprenorfina parche transdérmico de 35  $\mu$ g/hora por 72 horas, cuyo uso ha sido aprobado para el tratamiento de dolor relacionado a cáncer de moderada a severa intensidad, que no responde a analgésicos no-opioides (15).



Para la conversión de morfina oral a buprenorfina transdérmica, recomiendan buscar asesoría de un especialista en cuidados paliativos, debido a que las tablas de conversión pueden ser imprecisas. En una revisión sistemática de la literatura sobre ratios de conversión durante el cambio de opioides, en el tratamiento del dolor del cáncer, se encontró que una relación de 75:1 entre morfina oral y buprenorfina puede ser apropiado, pero la evidencia no es robusta. Las proporciones son influenciadas por varios factores, incluyendo los motivos de cambio y las dosis de opioides anteriores. (11).

Según la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), el mercado peruano cuenta en la actualidad con registro sanitario para el compuesto activo buprenorfina 35 µg/hora, como se detalla a continuación (Tabla N° 01):

**Tabla N° 01: Registro Sanitario del Compuesto Activo Buprenorfina – DIGEMID**

Registro sanitario	Marca	Composición por vial	Forma Farmacéutica	Precio Mínimo <sup>1</sup>
EE00817	TRANSTEC ®	Por parche: buprenorfina 20 mg	Parche transdérmico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• S/ 63.72 soles por unidad</li> <li>• S/ 637.20 soles al mes</li> </ul>



<sup>1</sup> Fuente: CEABE- ESSALUD. Año 2015.

### III. METODOLOGIA

#### A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una estrategia de búsqueda sistemática de la evidencia científica con respecto a la eficacia y seguridad de buprenorfina parche transdérmico para dolor oncológico, moderado a severo.

Esta búsqueda se realizó utilizando los meta-buscadores: Translating Research into Practice (TRIPDATABASE), National Library of Medicine (Pubmed-Medline) y Health Systems Evidence. Adicionalmente, se amplió la búsqueda revisando la evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), como la Cochrane Group, The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), the Agency for Health care Research and Quality (AHRQ), y The Scottish Medicines Consortium (SMC).

#### B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda en las bases de datos consultadas se utilizaron los siguientes términos generales:

((((((((((transdermal buprenorphine) OR Buprenorphine transdermal system) OR buprenorphine transdermal therapeutic system) OR Buprenorphine transdermal delivery system)))))) AND ((Clinical Trial [ptyp] OR systematic [sb] OR Review [ptyp])))) AND (((("Chronic Pain"[Mesh] OR cancer pain OR cancer related pain OR (Hemodialysis[All Fields] OR ("renal insufficiency, chronic"[MeSH Terms] OR ("renal"[All Fields] OR "insufficiency"[All Fields] OR "chronic"[All Fields]) OR "chronic renal insufficiency"[All Fields] OR ("chronic"[All Fields] OR "kidney"[All Fields] OR "disease"[All Fields]) OR "chronic kidney disease"[All Fields])) OR ("renal insufficiency"[MeSH Terms] OR ("renal"[All Fields] OR "insufficiency"[All Fields]) OR "renal insufficiency"[All Fields] OR ("renal"[All Fields] OR "impairment"[All Fields]) OR "renal impairment"[All Fields])) AND (( Clinical Trial[ptyp] OR systematic[sb] OR Review[ptyp] ) ) ) )

#### C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

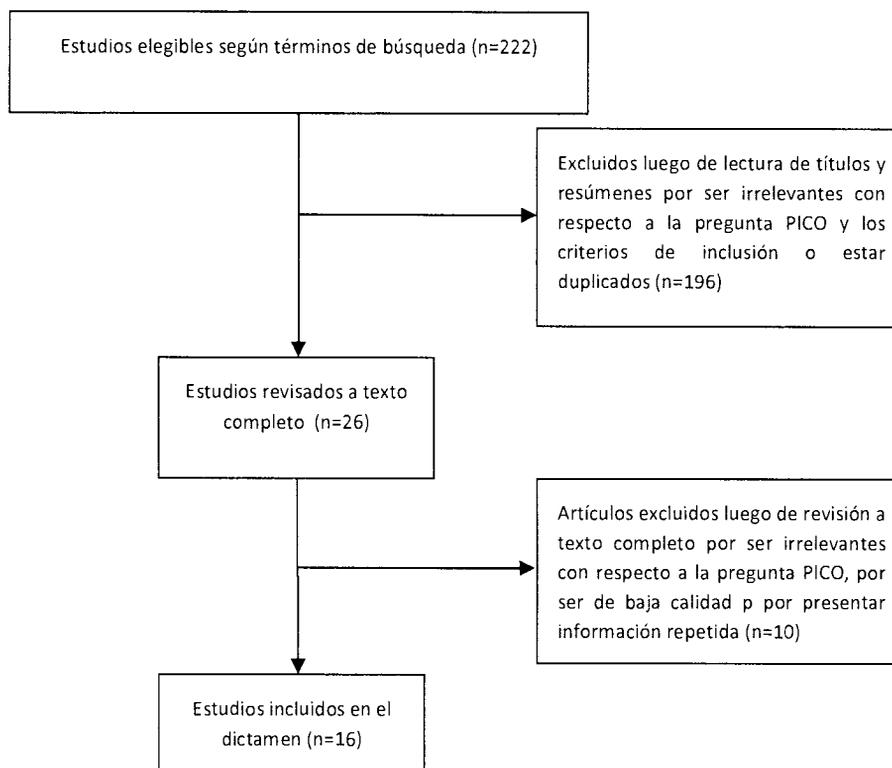
Se priorizó la selección de guías de práctica clínica (GPC), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) con o sin meta-análisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III que permitieran responder a la pregunta PICO formulada, cuando no se encontraron ECA de fase III, se seleccionaron los ECA fase II. Asimismo, se realizó una revisión de los ensayos clínicos incluidos dentro de las RS

y/o MA encontrados para así corroborar que el presente dictamen incluyera todos los ensayos clínicos que pudieran responder a la pregunta PICO de interés. En el caso que las RS y/o MA identificados en la presente evaluación fueran de baja calidad o no solo incluyeran ensayos clínicos de fase III, se optó extraer y evaluar de forma independiente los ensayos clínicos identificados en dichas RS. Para el presente dictamen, al no encontrarse amplia información que responda a la pregunta PICO, se tuvo que incluir además estudios observacionales.



## IV. RESULTADOS

### FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFIA ENCONTRADA



#### A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó búsqueda bibliográfica y de evidencia científica para el sustento del uso de buprenorfina para dolor crónico oncológico que no tolera tratamiento previo. Se presenta la evidencia disponible según el tipo de publicación priorizada en los criterios de inclusión (i.e., GP, ETS, RS y ECA fase III).

**Guías Clínicas:** Se identificaron las guías realizadas por la NCCN, ESMO, NICE, GAIN, SIGN (11-13, 29)

**Evaluación de tecnologías Sanitarias:** No se encontraron evaluaciones de tecnologías sanitarias relevantes a la pregunta PICO.

**Revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis:** Se identificaron 7 revisiones sistemáticas, de las cuales cuatro estaban enfocadas en la eficacia y una en seguridad (13–17). Dos revisiones sistemáticas, una de eficacia y otra de seguridad, (15,18) no se detallan en este dictamen porque se usó como comparador un medicamento que tampoco se encuentra en el petitorio, por lo que no responde directamente a la pregunta PICO. Además, se incluyó una revisión sistemática de la European

Association of palliative care (19), se evaluó el uso de opioides en pacientes con dolor oncológico e insuficiencia renal.

**Ensayos clínicos:** Según la revisión realizada en la literatura se identificaron 8 ensayos clínicos aleatorizados (20–27). Uno se excluyó porque en el brazo de buprenorfina era en una dosis mayor a la evaluada en el presente dictamen (24), Wirz se excluyó porque los comparadores no se encuentran en el petitorio (hidromorfona, fentanilo). Otro ensayo se excluyó porque no encajaba con la pregunta PICO del presente dictamen (22). Además, se identificaron algunos estudios prospectivos, de los cuales se describieron dos (39-40) y se excluyó uno (29).

## B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

### i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

#### Adult Cancer Pain- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (12)

Los medicamentos que se usan con mayor frecuencia para el tratamiento del dolor oncológico son los agonistas puros, como la morfina, la oxicodona, la oxymorfona, y el fentanilo). Los opioides de vida media corta (morfina, hidromorfona, fentanilo y oxicodona) son los preferidos, porque son más fáciles de titular que los analgésicos de vida media larga (metadona y levorfanol). En los pacientes que no han recibido opioides previamente la morfina vía oral es la droga inicial de elección. En el tratamiento de cáncer la oxicodona tiene similar efecto analgésico y similar efectos adversos que la morfina, por lo que pueden ser usados de forma intercambiable, como tratamiento de primera línea para el dolor oncológico. En los pacientes con función renal deteriorada, se deben usar con precaución la morfina, hidromorfona, hidrocodone, oxymorfone y codeína, debido al potencial acumulo de metabolitos que se eliminan por vía renal, que pueden causar toxicidad neurológica.

De acuerdo, a la NCCN, la buprenorfina transdérmica, ha sido aprobada para el tratamiento del dolor crónico, a pesar que la data sobre la buprenorfina para tratar dolor oncológico es limitada, hay varias series de casos, estudios no controlados prospectivos, y muy pocos estudios aleatorizados que apoyan su uso en dolor relacionado al cáncer. Sin embargo, los estudios de buprenorfina sugieren que tiene techo analgésico. La revisión Cochrane dice que es potencialmente útil como 4ta línea de tratamiento después de la morfina, oxicodona y fentanilo. La buprenorfina es adecuada para tratar a pacientes con cáncer selectos como pacientes con IRC (29). Puede precipitar síntomas de abstinencia si se administra a individuos que actualmente toman dosis elevadas de opioides. Las FDA recomiendan limitar el uso a un máximo de 20ug por hora por la preocupación que existe de la prolongación del QT.

## Manejo del Dolor Oncológico (Management of Cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines) (30)

En esta guía el medicamento de elección para el tratamiento del dolor oncológico crónico moderado a severo continúa siendo la morfina. Se plantea que no hay evidencia de alta calidad que otros opioides sean superiores a la morfina en términos de eficacia y tolerabilidad. Además es de fácil administración y es poco costoso.

Con respecto a los parches de buprenorfina, se recomienda para pacientes con requerimiento de dosis de opioides estable. Usualmente, son el tratamiento de elección para pacientes que no pueden deglutir, con poca tolerancia a la morfina y pacientes con pobre adherencia. Asimismo, la buprenorfina tiene un rol importante como terapia analgésica en pacientes con insuficiencia renal y en los que se someten a hemodiálisis, pues no es necesaria una reducción de la dosis dado que se metaboliza en el hígado. Buprenorfina y fentanilo transdérmico o endovenoso son las opciones de opioides más seguros para pacientes con insuficiencia renal en estadios 4 o 5.

## Cuidados paliativos en adultos: opioides Fuertes para el alivio del dolor (NICE- Palliative care for adults: strong opioids for pain relief - Clinical Guideline) (31)

Esta guía da lineamientos de mejores prácticas para el cuidado de personas adultas con enfermedad avanzada y progresiva (como cáncer, enfermedad cardíaca, enfermedad hepática, enfermedad pulmonar, enfermedad renal, VIH y condiciones neurodegenerativas o neuromusculares terminales), que requieren opioides fuertes para el control del dolor. Estos pacientes se definen como aquellos con dolor severo, que pueden nunca haber recibido opioides, o cuyo dolor ha sido controlado de manera inadecuada en el escalón 2 de la escalera del dolor de la OMS.

La primera recomendación de la guía es, al ofrecer tratamiento con opioides fuertes, preguntar al paciente sobre preocupaciones como: adicción, tolerancia, efectos adversos, y temores de que el tratamiento implique estadios finales de vida. Al iniciar opioides fuertes, se debe ofrecer a estos pacientes morfina oral de liberación sostenida o morfina oral de liberación inmediata (dependiendo de la preferencia del paciente), con dosis de rescate de morfina oral de liberación inmediata para dolor intercurrente. El tratamiento de mantenimiento de primera línea en estos pacientes es morfina oral de liberación sostenida. No se debe ofrecer de manera rutinaria formulaciones en parches transdérmicos como tratamiento de mantenimiento de primera línea en pacientes en los que los opioides orales son aceptables. Si el dolor permanece controlado inadecuadamente a pesar de optimizar el tratamiento de mantenimiento de primera línea, se debe revisar la estrategia de analgesia y considerar buscar asesoría de un especialista.



Si los opioides orales de primera línea no son aceptables, y los requerimientos de analgésicos son estables, se debe considerar iniciar parches transdérmicos con el menor costo de adquisición, con el apoyo de un especialista cuando sea necesario.

Se debe tener cuidado al calcular la equivalencia de opioides para parches transdérmicos. Un parche de buprenorfina transdérmica de 20 microgramos equivale a aproximadamente 30 mg de morfina oral al día.

### **Guías de cuidados generales paliativos para el manejo del dolor al final de la vida en pacientes adultos (General Palliative Care Guidelines for the Management of Pain at the End of Life in Adult Patients) (32)**

La guía se enfoca en la evaluación del dolor y estrategias farmacológicas para pacientes adultos terminales. La guía ha sido informada de evidencia robusta, que incluye la guía SIGN de control de dolor en pacientes adultos con cáncer (33), revisiones sistemáticas Cochrane, y consultas con profesionales de la salud de diversas especialidades. No se hace mención de la metodología específica para el desarrollo de la guía.

La guía recomienda la vía oral como vía de administración, y debe ser usada cuando sea posible. En cuanto a los parches de opioides transdérmicos, éstos deben ser usados sólo para dolor estable. En cuanto a buprenorfina transdérmica, existe una presentación llamada Transtec®, que corresponde al manejo de dolor moderado a severo.

La guía ofrece una tabla de conversión para Transtec® desde Morfina oral. Aún con esas tablas, hacen nota de que las tasas de conversión entre buprenorfina transdérmica y morfina oral han mostrado tener una gran variación. Para el retiro del parche, se recomienda hacerlo con cuidado, ya que una reserva de la droga aún permanece presente debajo de la piel, lo que puede contribuir a la toxicidad. La vida media es 25-36 horas.

La guía afirma evitar las formulaciones transdérmicas y de liberación lenta en insuficiencia hepática. Asimismo, existe un riesgo teórico de que la absorción de los parches transdérmicos puede estar reducida en pacientes con edema periférico significativo, y por lo tanto se debe preferir usar un área no-edematosa.

La guía hace énfasis en que no se debe iniciar opioides transdérmicos en pacientes con dolor no-controlado o en moribundos. En pacientes moribundos en quienes el dolor está bien controlado, el parche se puede continuar. En aquellos en que el dolor está mal controlado, a pesar del uso de opioides transdérmicos, se recomienda continuar el cambio del parche según las instrucciones del fabricante y adicionalmente dar opioides vía infusión subcutánea continua. La dosis de la infusión subcutánea continua se ajusta según el uso PRN y titulado según se requiera. Para calcular la



dosis condicional a dolor, se debe considerar la dosis total de opioide en 24 horas (parche y jeringa).

### **Control del dolor en adultos con cáncer: guía clínica nacional (SIGN - Control of pain in adults with cancer: a national clinical guideline) (33)**

La guía da recomendaciones basadas en evidencia para la mejor práctica en el manejo del dolor en pacientes adultos con cáncer. Incluye recomendaciones principalmente concernientes con dolor secundario a cáncer, pero muchos de los principios delineados son aplicables a condiciones coexistentes dolorosas y dolor secundario al tratamiento del cáncer. Las recomendaciones respecto a la vía de administración son:

- La vía oral debe ser usada para la administración de opioides, si es práctica y factible. Esta es una recomendación de mejor práctica basada en experiencia clínica del grupo desarrollador de la guía.
- La infusión subcutánea continua de opioides es más simple de administrar e igual de efectiva que la infusión endovenosa continua, y debe ser considerada en pacientes que no pueden tomar opioides por vía oral, por ejemplo, debido a vómitos o incapacidad de deglutir.
- En pacientes con dolor estable que no pueden deglutir medicamentos orales, la vía transdérmica es una opción que se debe considerar. Esta es una recomendación de mejor práctica basada en experiencia clínica del grupo desarrollador de la guía.

Los parches de opioides transdérmicos pueden ser una alternativa útil a las infusiones endovenosas o subcutáneas para pacientes que no pueden deglutir medicación oral. Debido a la acción de duración larga de cada parche, sólo se recomiendan para pacientes cuyo dolor sea estable. De similar manera, la buprenorfina transdérmica, en su presentación de parche de 2 veces por semana, no se recomienda su uso dentro de los Servicios de Salud Nacional (NHS) de Escocia para el tratamiento de dolor severo relacionado a cáncer y dolor severo que no responde a analgésicos no-opioides. Esto debido a que no se presentó datos comparativos con alternativas transdérmicas u opioides orales.



## ii. REVISIONES SISTEMÁTICAS

### **Buprenorfina para el tratamiento del dolor oncológico (Buprenorphine for treating cancer pain)- Cochrane Systematic Reviews (20)**

Esta revisión Cochrane se realizó con el objetivo de evaluar la efectividad y tolerancia de la buprenorfina para el dolor en pacientes adultos y niños con cáncer. La búsqueda incluyó ECAs, comparando buprenorfina (en cualquier formulación y vía de administración) contra placebo o una droga activa (incluyendo buprenorfina) para dolor relacionado a cáncer en adultos y niños. La búsqueda se realizó hasta el 20 de Junio de 2015. Para los desenlaces de intensidad de dolor y alivio de dolor, éstos debían ser reportados por los pacientes. La calidad de evidencia para cada desenlace utilizando el sistema GRADE.

Se identificaron 19 estudios con un total de 1,421 pacientes que examinaron 16 comparaciones de intervenciones.

En cuanto a buprenorfina transdérmica, se encontraron 6 estudios de 3 tipos de comparaciones, de las cuales 5 responde a la pregunta PICO de interés del presente dictamen:

- Buprenorfina transdérmica versus placebo (34–37)
- Buprenorfina transdérmica versus morfina de liberación controlada (23)

De los estudios contra placebo, 2 reportaron superioridad de buprenorfina, mientras que uno no encontró diferencia entre placebo y las diferentes dosis de buprenorfina transdérmica. Los estudios que examinaron diferentes dosis de buprenorfina transdérmica no reportaron una relación dosis-respuesta clara. La calidad de esta evidencia fue limitada por un sub-reporte de sesgo de evaluación, tamaños de muestra pequeños, datos perdidos. La evidencia para todos los desenlaces fue de muy baja calidad.

Los autores concluyen que, basados en la evidencia disponible, es difícil decir dónde encaja la buprenorfina en el tratamiento de dolor oncológico dentro de los opioides fuertes. No se encontró evidencia suficiente para hacer de la buprenorfina una opción válida como medicamento de primera línea, junto con las terapias estándares como morfina, oxicodona y fentanilo. Sin embargo, parece razonable considerarla como una opción de cuarta línea. Su uso puede ser práctico para limitados casos, debido a sus diferentes vías de administración. Los pacientes de cuidados paliativos son frecuentemente heterogéneos y complejos, de modo que tener cierto número de analgésicos disponibles, incrementan las opciones de los pacientes y médicos. En particular, las vías sublinguales e inyectables parecen tener un efecto analgésico más definido, mientras que los estudios de la vía transdérmica dejaron más preguntas a ser resueltas.



**Un meta-análisis de la eficacia y tolerabilidad de la buprenorfina para el alivio del dolor oncológico (A meta-analysis of efficacy and tolerability of buprenorphine for the relief of cancer pain) (16).**

Naing et al, realizaron una revisión sistemática y meta-análisis que resume la evidencia disponible de la eficacia analgésica y seguridad de la buprenorfina para tratar el dolor oncológico. Los desenlaces principales fueron intensidad del dolor y alivio del dolor. Se evaluaron 16 ECAS (n=1329), en los que 8 (20,21,23–27,38) eran de buprenorfina transdérmica. Pocos estudios reportaban los desenlaces de la misma manera, creando dificultad para comparar los datos. Además había riesgo de sesgo alto en los estudios. En dos estudios (n=241) (23,35), la impresión global de cambio fue significativamente diferente para la buprenorfina transdérmica comparado con la morfina (RR 1.35, 95% CI 1.14-1.59), el número-necesario-a-tratar fue de 4.9 (95% CI: 3.1-10.9). En dos estudios (n=141), la "Incidencia de náuseas" fue menor en la buprenorfina transdérmica (RR: 0.38, 95% CI: 0.2-0.71). Sin embargo, debido a los tamaños de muestra pequeños, este meta-análisis demostró que no existe suficiente evidencia que apoye el uso de buprenorfina en el tratamiento de dolor oncológico.

En dos estudios (34,37), "duración del sueño sin dolor" (>6 horas) fue significativamente diferente entre la buprenorfina transdérmica que con placebo (RR3.02, 95% CI: 1.12-8.17). En dos estudios (n=171) (23,26), la incidencia de náuseas fue significativamente menor en comparación con la morfina (RR: 0.38, 95% CI: 0.2- 0.71). Asimismo, combinando dos estudios (n=189) (36,37), la incidencia de los eventos relacionados al SNC fueron comparables entre la buprenorfina y placebo o hidromorfona (RR: 0.74, 95% CI: 0.33-1.66).

Entre las limitaciones de esta revisión, los autores mencionaron que la mayoría de estudios tenía tamaño de muestra pequeños (menor a 100 en cada brazo), por lo que el poder estadístico es inadecuado para detectar diferencias significativas. Debido al número reducido de participantes y al número reducidos de estudios, los resultados de la revisión proveen evidencia insuficiente para tener una postura adecuada sobre el uso de la buprenorfina transdérmica para el tratamiento del dolor oncológico. El desenlace de preferencia es una medición de 50% de alivio del dolor, que no fue reportada así en ningún estudio. Además, los estudios de corta duración (<6 meses) han manifestado mayores efectos en el tratamiento que los de duración más larga ( $\geq 8$  semanas). Catorce estudios de esta revisión (87.5%) fueron conducidos por un período corto de tiempo (duración menor a 15 días). Los datos se basan en grupos mixtos (dolor de oncológico y dolor no oncológico) en algunos estudios y no pudieron analizar los pacientes con cáncer en tales estudios por separado. El efecto de este sesgo de selección fue considerado con precaución. Por lo tanto, la precisión de la estimación del efecto en la presente revisión sigue siendo una preocupación.

Los autores concluyeron que, en el tratamiento del dolor oncológico, existe un bajo nivel de pruebas del beneficio de la buprenorfina en particular con la administración transdérmica. Se necesitan ECAs grandes, multicéntricos que comparen la

buprenorfina transdérmica con tratamiento analgésico estándar para posicionar la buprenorfina transdérmica en el arsenal terapéutico del tratamiento del dolor por cáncer.

**Manejo del dolor oncológico severo: el rol de la buprenorfina transdérmica: una revisión sistemática (Managing severe cancer pain: the role of transdermal buprenorphine: a systematic review) (17).**

Deandrea et al, realizaron una revisión sistemática para evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de buprenorfina transdérmica. Se identificaron 19 estudios, que describen 12 estudios clínicos (6 ensayos controlados aleatorios y 6 estudios prospectivos observacionales), con un total de alrededor de 5000 pacientes con cáncer. Dada la baja calidad de los estudios y la heterogeneidad de los métodos y resultados, no fue posible combinar los resultados para hacer un análisis estadístico. En conclusión, aunque la valoración narrativa de cada estudio sugiere un perfil positivo de riesgos y beneficios, se requieren estudios bien diseñados y con suficiente poder estadístico, controlados para confirmar que la evidencia preliminar.



**Una revisión sistemática del uso de medicación opioide para aquellos con dolor oncológico moderado a severo y con insuficiencia renal: proyecto de guías del Grupo Europeo de Investigación en cuidados paliativos (A systematic review of the use of opioid medication for those with moderate to severe cancer pain and renal impairment: a European Palliative Care Research Collaborative opioid guidelines project) (19)**

La European Palliative Care Research Collaborative realizó una revisión sistemática con el objetivo de identificar la literatura relevante con respecto al uso de opioides en pacientes con insuficiencia renal y dolor oncológico, con el objetivo final de dar recomendaciones.

Se incluyeron 15 estudios que reportaban algún evento clínico relevante en relación al uso de opioides seleccionados (morphine, diamorphine, codeine, dextropropoxyphene, dihydrocodeine, oxycodone, hydromorphone, buprenorphine, tramadol, alfentanil, fentanyl, sufentanil, remifentanil, pethidine and methadone) para el tratamiento de dolor oncológico en pacientes con insuficiencia renal.

El uso de opioides tiene un impacto en la función renal pues los metabolitos se pueden acumular y causar toxicidad. Sin embargo, no todos los opioides actúan de la misma manera.

Los estudios identificados tenían riesgo de sesgo en la metodología del estudio y eran de muy baja calidad Ocho estudios prospectivos y 7 retrospectivos. No se identificaron ensayos clínicos aleatorizados. Todos de muy baja calidad. No existe evidencia clínica directa para formular recomendaciones y pero si es sugestiva.

Los estudios de buprenorfina e insuficiencia renal, mostraron que la buprenorfina no se acumula en los pacientes quirúrgicos con insuficiencia renal, comparado con los que



tenía función renal normal (39). Filitz et al (40), realizaron un estudio de 10 pacientes donde midieron la buprenorfina y sus metabolitos antes de la diálisis, donde los niveles no se elevaban con el parche transdérmico. Existen algunas revisiones en donde se recomienda que la buprenorfina es segura en pacientes con insuficiencia renal, sin embargo, la experiencia en pacientes con dolor oncológico es poco, lo que limita su potencial para esta indicación específica.

**Efectos adversos de los opioides transdérmicos en el tratamiento del dolor oncológico moderado-severo en comparación a la morfina de acción prolongada: un meta-análisis y revisión sistemática de la literatura (Adverse effects of transdermal opiates treating moderate-severe cancer pain in comparison to long-acting morphine: a meta-analysis and systematic review of the literatura) (41).**

Tassirini et al, realizaron una revisión sistemática de eventos adversos de los opioides transdérmicos en el tratamiento de dolor oncológico moderado a severo en comparación con la morfina de liberación lenta.

El desenlace primario fue el OR de cualquier evento adverso, los secundarios fueron cualquier evento gastrointestinal, incluyendo estreñimiento, náuseas, somnolencia las preferencias del paciente y abandonar el ensayo.

Se seleccionaron cuatro ensayos clínicos. La seguridad de los opioides transdérmicos (fentanilo y buprenorfina) y la morfina oral de liberación lenta fueron analizados en 425 pacientes. Hubo una diferencia significativa a favor de los opioides transdérmicos para estreñimiento (OR=0.38,  $p<0.001$ ), y la preferencia de los pacientes (OR=0.43,  $p=0.014$ ).

Los autores concluyeron que no había diferencias significativas en los perfiles de efectos adversos entre los opioides transdérmicos y la morfina de liberación lenta, la diferencia en algunos eventos adversos, mayormente estreñimiento, parece favorecer a los opiáceos transdérmicos en los pacientes con dolor oncológico moderado a severo.



### iii. ESTUDIOS PRIMARIOS

#### **Buprenorfina en un sistema terapéutico transdérmico- una nueva opción (Buprenorphine in a transdermal therapeutic system -a new option) (20).**

En el año 2002, se realizaron tres estudios doble ciego, controlados con placebo, de grupos paralelos con el objetivo de demostrar la eficacia analgésica de la buprenorfina transdérmica en pacientes con dolor oncológico y no oncológico, moderado a severo. Se les hizo seguimiento por un máximo de 15 días.

La eficacia se midió en términos de número de tabletas de buprenorfina sublinguales consumidas (medicación de rescate), la intensidad de dolor fue evaluada en una escala del 1 al 5 (no dolor, leve, moderado, severo, muy severo), reporte de alivio del dolor, duración del sueño no interrumpido por dolor (desde más de seis horas hasta menos de 2 horas)

De un total de 445 pacientes, el 73% fue asignado a recibir una de las tres dosis de buprenorfina transdérmica y 27% a recibir placebo transdérmico.

Se encontró mayor alivio del dolor en los pacientes tratados con buprenorfina transdérmica que en los tratados con placebo. El beneficio de la buprenorfina transdérmica se refleja también en el mayor número de pacientes que dormían durante más de 6 horas noche, que es una manera de medir calidad de vida.

Los eventos adversos relacionados con los opioides típicos fueron reportados con una baja incidencia e intensidad leve. Los eventos adversos más reportados fueron náuseas (16.7%), vómitos (9.3%), mareos (6.8%), cansancio (5.6%), estreñimiento (5.3%) y sudoración (3.7%). En cuanto a los eventos adversos asociados lugar de aplicación, reportaron 25.4% de eritema y 22% de prurito.

En general, el autor concluye que la buprenorfina presenta un beneficio clínico, junto con alto nivel de adherencia del paciente y una mejoría de la calidad de vida, con lo que se confirma la utilidad de buprenorfina transdérmica en la práctica clínica.

Las limitaciones de este estudio, incluyen que el dolor oncológico y no oncológico estaban incluidos en un mismo grupo, el tiempo de seguimiento de la parte doble ciego, controlado con placebo es muy corto (máximo 15 días). No se detalla cómo fue la asignación aleatoria y no se explican en detalle los criterios de inclusión y exclusión. El tamaño de muestra no es muy grande, teniendo menos de 100 participantes por brazo.

#### **Eficacia analgésica y tolerabilidad de la buprenorfina transdérmica en pacientes con control inadecuado de dolor crónico relacionado a cáncer y otros trastornos: un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo (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) (25).**

Sittl R et al, realizaron un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, con el objetivo de comparar la eficacia analgésica y la



tolerabilidad de buprenorfina transdérmica versus placebo, en pacientes con dolor oncológico crónico severo, con control inadecuado del dolor con opioides débiles. Los pacientes (n=157) fueron aleatoriamente asignados a recibir una de las 3 dosis de buprenorfina transdérmica (35.0, 52.5, y 70.0 mcg / h) o placebo, durante 15 días. Se aplicó un parche cada 72 horas, hasta un total de 5 parches. Durante el primer día del estudio, los pacientes pudieron continuar con su medicación basal pues el autor describe que la buprenorfina tardaría entre 13 y 30 horas en alcanzar concentraciones plasmáticas equivalentes a la dosis mínima requerida de analgesia (>100pg/mL). Se les permitió el uso de tratamiento de rescate con buprenorfina sublingual 0.2mg en caso de dolor irruptivo.

En cuanto a los criterios de elegibilidad, se incluyeron a pacientes adultos con dolor severo oncológico y no oncológico, con inadecuado tratamiento previo con analgésicos opioides débiles. Los criterios de exclusión fueron pacientes embarazadas, pacientes con presión intracraneal elevada, con historia de abuso de sustancias o de convulsiones, con lesiones en piel o con insuficiencia respiratoria clínicamente relevante, con hipersensibilidad a opioide conocida, con insuficiencia renal o hepática o con alteración de la conciencia, o que estaban recibiendo inhibidores de la monoamino oxidasa.

La buprenorfina transdérmica se asoció con tasas de respuesta significativamente mayores que el placebo en la dosificaciones de 35.0 y 52.5-microg / h (36,6% y 47,5%, respectivamente, frente a 16,2%,  $P = 0,032$  y  $P = 0,003$ , respectivamente). La diferencia en la tasa de respuesta al 70,0 mcg/ h (33,3%) no alcanzó significación estadística.

Los pacientes tratados con buprenorfina transdérmica experimentaron una reducción del 56,7% en el uso de analgésicos de rescate sublingual durante el estudio en comparación con una reducción del 8% con el parche placebo. Un total de 43,5% de los pacientes tratados con buprenorfina transdérmica informó alivio del dolor en comparación con 32.4% en el grupo placebo.

La intensidad del dolor se redujo de una manera dependiente de la dosis con buprenorfina transdérmica, y la duración del sueño ininterrumpido por el dolor se ha mejorado por el final del estudio. Más de tres cuartas partes (78,8%) de los pacientes en los grupos placebo y buprenorfina transdérmica informó de al menos un evento adverso (AE) durante el estudio.

Los eventos adversos más comunes fueron síntomas neurológicos y síntomas gastrointestinales. La mayoría de los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento fueron leves o moderadas en intensidad y eran típicos de los que se producen al comienzo de la terapia con un opioide fuerte.

Los autores concluyeron que la buprenorfina transdérmica ha demostrado ser un analgésico eficaz en el tratamiento del dolor crónico severo en esta población de estudio. Los pacientes tratados con esta nueva formulación de buprenorfina mostraron una mejor duración del sueño y menor necesidad de analgésicos orales adicionales.

Las limitaciones de este estudio, incluyen que el dolor oncológico y no oncológico estaban incluidos en un mismo grupo y el tiempo de seguimiento es muy corto (máximo 15 días). El tamaño de muestra no es muy grande, teniendo menos de 50



participantes por brazo. El diseño del estudio, en el que se permitía una tableta de buprenorfina sublingual sin ser considerados no respondedores podría sesgar la medición de la eficacia de la buprenorfina transdérmica.

**Buprenorfina transdérmica en el tratamiento del dolor crónico: resultados de un estudio fase III, multicéntricos, aleatorizados, doble-ciego, controlado con placebo (Transdermal buprenorphine in the treatment of chronic pain: results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study) (27)**

Sorge y Sittl, realizaron un estudio fase III, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, con el objetivo de comparar la eficacia analgésica y la tolerabilidad de buprenorfina transdérmica de 35 mcg / h con buprenorfina sublingual y el placebo, en pacientes con dolor oncológico (n=45) o dolor crónico no oncológico (n=92) severo o muy severo.

Durante los seis primeros días, los pacientes recibieron buprenorfina sublingual de 0,8 a 1,6 mg/día según fue necesario y luego siguió una fase de doble ciego en el que 137 pacientes fueron asignados al azar para recibir 3 parches secuenciales de buprenorfina transdérmica 35 mcg/ h (n=90) o placebo (n=47), con una duración de 72 horas. La analgesia de rescate fue buprenorfina sublingual de 0.2 mg. Las principales medidas de resultado fueron: (1) el número de tabletas de buprenorfina sublingual usadas como medicación de rescate durante la fase de doble ciego en comparación con el grupo placebo y comparado con el número de tabletas de buprenorfina sublingual usados en la primeros 6 días; (2) evaluaciones de la intensidad del dolor, alivio del dolor, y la duración del sueño ininterrumpido por dolor.

Los resultados mostraron que la buprenorfina transdérmica reduce significativamente el consumo de tabletas de buprenorfina SL en la fase de doble ciego en comparación con los pacientes que recibieron placebo (reducción de 0,6 [0,4] mg vs 0,4 [0,4] mg; P = 0,03). No hubo diferencias entre las evaluaciones de la intensidad del dolor y el alivio del dolor de los pacientes con buprenorfina transdérmica que con placebo. La proporción de pacientes que informaron dormir durante > 6 horas ininterrumpidas por dolor en la fase doble ciego en comparación con el período en la fase inicial aumentó un 6,4% en el grupo de buprenorfina transdérmica (35,6% frente a 29,2%, respectivamente), en comparación con una disminución de 5,9% en el grupo placebo (40,4% frente a 46,3%).

La incidencia de eventos adversos sistémicos en la fase de doble ciego fue similar en los 2 grupos de tratamiento (28,9% buprenorfina transdérmica, un 27,6% con placebo), con los efectos adversos más comunes son náuseas, mareos y vómitos. Después del retiro del parche se observaron reacciones en la piel (principalmente prurito leve o moderado y eritema) en el 35,6% del grupo de buprenorfina transdérmica y el 25,5% del grupo placebo.

Los autores concluyeron que en la población estudiada, la buprenorfina transdérmica proporcionó un alivio adecuado del dolor, así como mejoras en la intensidad del dolor y la duración del sueño. Se puede considerar una opción terapéutica para el tratamiento de dolor crónico moderado a severo.



## **Buprenorfina en el control del dolor crónico en pacientes con cáncer (Buprenorphine in long-term control of chronic pain in cancer patients) (23).**

Pace et al, realizó un estudio prospectivo, aleatorizado, no ciego, para evaluar la actividad analgésica de la buprenorfina transdérmica comparado con morfina de liberación sostenida en el tratamiento de dolor oncológico, en ambos casos combinado con tramadol oral. Un grupo recibió buprenorfina transdérmica 35mcg/hora, otro grupo recibió 60mg/día de morfina de liberación prolongada. En ambos grupos el tramadol oral fue administrado hasta una dosis máxima de 200mg diaria si era necesario. La buprenorfina transdérmica versus la morfina resultó significativamente diferentes en intensidad del dolor ( $p=0.01$ ), y en vitalidad ( $p=0.001$ ). Este estudio mostró que el grupo de buprenorfina transdérmica mostró una mejoría en el dolor y un efecto positivo en la calidad de vida.

## **Efectividad y tolerabilidad del sistema de buprenorfina transdérmico en pacientes con dolor crónico moderado a severo: un estudio multicéntrico, no ciego, no controlado, prospectivo, observacional (Effectiveness and tolerability of the buprenorphine transdermal system in patients with moderate to severe chronic pain: a multicenter, open-label, uncontrolled, prospective, observational clinical study) (42).**

Muriel et al, realizaron un estudio no ciego, multicéntrico, controlado, prospectivo que evaluó la eficacia y la tolerabilidad de la buprenorfina transdérmica para el alivio del dolor crónico, oncológico y no oncológico, moderado a severo en la práctica clínica habitual. Realizaron un seguimiento de tres meses de los pacientes que estaban tratamiento con buprenorfina. Los parches debían ser cambiados cada 72 horas. Los pacientes fueron evaluados a 1 y 3 meses después del inicio del tratamiento. El alivio del dolor fue evaluada en una escala de 5 categorías y la calidad de vida se evaluó mediante el cuestionario Europeo de Calidad de Vida 5D (EQ-5D). La tolerabilidad se determina en base a eventos adversos registrados durante el período de seguimiento.

El estudio reclutó a 1223 pacientes, la mayoría de los cuales eran pacientes ambulatorios. En los 1175 pacientes con datos sobre la etiología del dolor, el 82,4% tenían dolor no oncológico. Seiscientos ochenta y ocho (56,3%) pacientes completaron el período de seguimiento de 3 meses. La cantidad diaria media de buprenorfina transdérmica recibida en el inicio del estudio fue de 0,8 mg (correspondientes a 35 mcg / h). Durante el período de estudio, hubo un aumento significativo en la proporción de pacientes que informaron muy buen o buen alivio del dolor ( $P < 0,001$ ), desde el 3,6% al inicio del estudio a 63,2% después de 1 mes; y 56,8% después de 3 meses. La calidad de vida también mejoró, de un EQ-5D promedio de 40,6 al inicio del estudio a 56,8 a los 3 meses ( $p < 0,001$ ). El 42,3% experimentó eventos adversos. Los eventos adversos más comunes fueron náuseas (11,0%), vómitos (9,2%) y estreñimiento (7,8%); los eventos adversos locales más comunes fueron el prurito (1,4%), dermatitis

(1,3%), y eritema (1,3%). Los autores concluyeron que en la población estudiada, la buprenorfina transdérmica fue efectiva en aliviar el dolor y bien tolerada.

**Buprenorfina transdérmica en el tratamiento del dolor oncológico y no oncológico- resultados de estudios multicéntricos en Polonia (Transdermal buprenorphine in the treatment of cancer and non-cancer pain – the results of multicenter studies in Poland) (28).**

Przeklasa-Muszyńska y Dobrogowski J, realizaron un estudio multicéntrico, el estudio, post-marketing que tuvo como objetivo evaluar la efectividad analgésica y seguridad de la buprenorfina transdérmica (Transtec 35, 52,5 y 70 mg / h) en el tratamiento dolor moderado a severo, oncológico y no oncológico. En el estudio participaron 4.030 pacientes ambulatorios de medicina general, de los centros de terapia del dolor, de la clínica de consulta externa especializada, así como los pacientes tratados en unidades de pacientes hospitalizados. Este estudio multicéntrico ha confirmado alta eficacia y buena tolerabilidad de la buprenorfina y, por lo tanto, confirmado su utilidad en el tratamiento del dolor moderado a severo, oncológico y no oncológico, que no pueden ser tratados eficazmente con analgésicos no opioides.



## V. DISCUSIÓN

La presente evaluación de tecnología sanitaria muestra una descripción y análisis de la evidencia sobre la eficacia y seguridad del uso la buprenorfina transdérmica en pacientes con dolor oncológico moderado a severo, que han recibido tratamiento analgésico previo con opioides, y que no los toleran por vía oral por problemas de deglución, o por presentar vómitos persistentes secundarias a los opioides, o que presentan toxicidad a opioides por la acumulación de metabolitos como en el caso de los pacientes con insuficiencia renal. Los resultados corresponden a las GPC de la NCCN, ESMO, NICE, GAIN, SIGN; cinco RS, tres ensayos clínicos de fase III, y tres estudios prospectivos.

Basados en la evidencia disponible encontrada, el rol de la buprenorfina transdérmica en el tratamiento del dolor crónico moderado a severo, no es claro. De acuerdo a las GPC identificadas, la morfina continúa siendo el estándar de oro para el manejo de pacientes con dolor crónico oncológico y en pacientes terminales. En los pacientes que no pueden tolerar un aumento de dosis del opioide que se encuentran usando actualmente por presentar eventos adversos, se debe considerar rotar a otro opioide. La buprenorfina transdérmica es de utilidad como una siguiente línea de tratamiento para pacientes selectos: 1) en casos en que no es posible la administración vía oral; 2) en pacientes con insuficiencia renal pues la buprenorfina transdérmica tiene acumulación mínima o clínicamente irrelevante de metabolitos activos. En general, las recomendaciones internacionales están basadas en información de limitada calidad y en la experiencia clínica de los grupos desarrolladores de las guías.

Otras recomendaciones adicionales de las guías incluyen que la conversión de opioides orales a buprenorfina transdérmica debe ser calculada con ayuda de un especialista; que se debe considerar la existencia de un riesgo teórico de que la absorción de los parches transdérmicos puede estar reducida en pacientes con edema periférico significativo, y que por lo tanto se debe preferir usar un área no-edematosa. Asimismo, las guías hacen énfasis en que el uso de buprenorfina transdérmica se limita a pacientes dolor estable o controlado. Además, se recomienda que el paciente sea evaluado para factores de riesgo de abuso de opioides. Los pacientes con riesgo potencial de abuso incluyen a los pacientes con historia de abuso de drogas de prescripción, de drogas ilícitas, de abuso o dependencia de alcohol, pacientes con historia de consumo episódico excesivo de alcohol, historia familiar de abuso de sustancias, tener ansiedad, depresión, trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), que tienen historia de abuso sexual. Finalmente, se debe hacer seguimiento, en donde se debe evaluar el dolor en cada contacto con el paciente, monitorizar el uso de los analgésicos tal y como fueron prescritos especialmente en los pacientes que tienen factores de riesgo o historia de abuso.

En cuanto a los estudios primarios, se encontraron 3 ECAs de buprenorfina transdérmica controlados con placebo. De los 3 estudios, 2 reportaron superioridad de



buprenorfina, mientras que el tercero no encontró diferencia entre placebo y las diferentes dosis de buprenorfina transdérmica. Los estudios que examinaron diferentes dosis de buprenorfina transdérmica no reportaron una relación dosis-respuesta clara. La calidad de esta evidencia fue limitada por sesgo de medición, tamaños de muestra pequeños, y datos perdidos, llevando incluso a que en una revisión sistemática Cochrane sobre el tema, califique la evidencia para todos los desenlaces de estos estudios como de muy baja calidad. Además, los estudios de corta duración (<6 meses) han manifestado mayores efectos en el tratamiento que los de duración más larga ( $\geq 8$  semanas). Ningún estudio tiene como desenlace el aumento del alivio del dolor en un 50%, que en teoría, debería ser el desenlace principal que se mida en los ensayos clínicos. Otra limitación de los estudios es que la severidad del dolor podría aumentar conforme progresa de la enfermedad oncológica. En general, los estudios de tratamiento para dolor oncológico presentan limitaciones éticas y metodológicas que dificultan obtener evidencia de alta calidad en esta población (19).

Por otro lado, los opioides de duración extendida son más efectivos en la prevención del dolor irruptivo. Un porcentaje de los pacientes con dolor crónico, que recibe medicamentos de forma horaria experimenta un aumento del dolor al final de cada dosis programada. Una revisión sistemática para evaluar los estudios publicados en pacientes con dolor crónico oncológico o no oncológico donde se haya identificado dolor al final cada dosis programada. Usaron como marcador subrogado el dolor irruptivo, y determinaron si cualquier opioide está asociado con más frecuencia al dolor irruptivo, el uso de medicación de rescate para dolor irruptivo y la frecuencia de dolor al final de cada dosis programada. Concluyeron que los opioides de duración extendida fueron más efectivos en la prevención del dolor irruptivo. Los opioides estudiados con mayor frecuencia fueron hidromorfona (26%), seguido de morfina (23%), y la buprenorfina transdérmica (23%). En general, la mayoría de los estudios mostraron que los pacientes que utilizan preparaciones de liberación prolongada experimentaron menos episodios de dolor irruptivo en comparación con los pacientes tratados con placebo o un comparador activo (43).

Los ancianos frágiles a menudo tienen un mayor riesgo clínicamente relevante de interacciones medicamentosas, de una respuesta menos predecible a los fármacos, de aumento de sensibilidad a los fármacos, y de potenciales efectos adversos. Como resultado, los médicos se enfrentan a una tarea compleja en la prescripción de medicamentos a pacientes de edad avanzada. En una revisión, concluyó que el tratamiento del dolor crónico en ancianos frágiles, los opioides de primera elección son la buprenorfina, fentanilo, hidromorfona, morfina y la oxicodona. En cuanto a la vía de administración, las formulaciones transdérmicas representan una ventaja para los pacientes de edad avanzada (46).

En términos generales, la evidencia existente es muy limitada para hacer una recomendación amplia de la buprenorfina transdérmica como parte del arsenal de medicamento analgésicos para el dolor oncológico. Las limitaciones de la información existente son que los estudios son muy pequeños, hay muy pocos ECAs controlados



doble ciego, la medición de los resultados en los estudios es muy heterogénea, la duración de los estudios es muy corta, la mayoría de estudios se basa en grupos mixtos de dolor oncológico y no oncológico, por lo que cuando se quieren obtener conclusiones por separado la estimación del efecto es menos precisa.

Aun así, debemos tener en cuenta que el dolor oncológico crónico es complejo, con consecuentes desafíos para su evaluación y manejo, tanto en ensayos clínicos como en la práctica clínica. En primer lugar, se debe tomar en cuenta la intensidad y las características del dolor, la etiología y la fisiopatología del dolor, e identificar los objetivos específicos de alivio del dolor y de funcionalidad que se buscan alcanzar. Luego, se debe tomar en cuenta el tratamiento previo con opioides, o si el paciente será sometido a procedimientos o a eventos dolorosos. Se debe tomar en cuenta la titulación de la dosis, el mantenimiento, anticipar y tratar los efectos adversos. De esta manera, se busca que el tratamiento del dolor pueda optimizar la analgesia, minimizar los efectos adversos, y evitar el uso aberrante de los fármacos. El manejo del dolor es parte esencial del manejo oncológico, pues existe evidencia que contribuye a maximizar los resultados del tratamiento, a mejorar la calidad de vida y la funcionalidad de los pacientes con cáncer (17). Para ello, es importante que los médicos tratantes puedan contar con un arsenal de medicamentos apropiados para hacer la elección del mejor tratamiento posible.

En ese sentido, y concordancia con lo encontrado en la literatura, la buprenorfina ofrece una serie de beneficios que incluyen: 1) opción de tratamiento para pacientes con problemas de deglución e intolerancia oral (por ejemplo por vómitos persistentes) pacientes con vómitos persistentes; 2) opción segura para pacientes con insuficiencia renal; 3) niveles de dosis constantes, por lo que los pacientes no presentan pérdida del efecto analgésico al final de cada toma horaria como sucede con otros medicamentos opioides por vía oral; 4) mejora la adherencia por la comodidad de la vía de administración; 5) tiene perfil de seguridad y tolerabilidad similar a otros opioides.

Además, ante la escasez de evidencia científica de calidad que respalde la eficacia de la buprenorfina transdérmica, se acude a la opinión de expertos especialistas en tratamiento del dolor de la institución. Éstos refieren que basados en su experiencia clínica, la buprenorfina transdérmica mejora el alivio del dolor en los pacientes con dolor oncológico. Además, refieren que se requiere esta opción de tratamiento para pacientes selectos en los que no es posible usar otros opioides dentro del petitorio, por lo que de no contar con esta opción de tratamiento, los pacientes con dolor oncológico quedarían sin un tratamiento analgésico apropiado.



## VI. CONCLUSIONES

- La presente evaluación de tecnología sanitaria tuvo por objetivo la evaluación de la 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. Fueron incluidos 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 dolor, 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, según lo establecido en el anexo1. El presente dictamen tiene vigencia de 1 año a partir de la fecha de publicación.



## VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda que luego de usado el tratamiento con buprenorfina el médico tratante reporte los resultados clínicos obtenidos al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI. Cada informe debe incorporar la siguiente información:

Desenlaces clínicos a reporta por paciente (según Anexo N°1):

1. Medición de intensidad del dolor en escala visual análoga a los 15 días, a los 6 meses.
2. Uso de morfina o de otros opioides
3. Frecuencia mensual de dolor irruptivo
4. Evaluar adicción a opioides (Criterios DSM-5 de Trastorno por consumo de opiáceos)
5. Comorbilidades (Índice de comorbilidad de Charlson)
6. Valoración de funcionalidad (Índice de Karnofsky)
7. Valoración de número de horas que duerme sin dolor
8. Frecuencia de eventos adversos asociados al uso de buprenorfina transdérmica



## VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. van den Beuken-van Everdingen MHJ, Hochstenbach LMJ, Joosten EAJ, Tjan-Heijnen VCG, Janssen DJA. Update on Prevalence of Pain in Patients With Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain Symptom Manage*. 2016 Jun;51(6):1070–1090.e9.
2. Greco MT, Roberto A, Corli O, Deandrea S, Bandieri E, Cavuto S, et al. Quality of cancer pain management: an update of a systematic review of undertreatment of patients with cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2014 Dec 20;32(36):4149–54.
3. Pergolizzi J, Boger RH, Budd K, Dahan A, Erdine S, Hans G, et al. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Pract Off J World Inst Pain*. 2008 Aug;8(4):287–313.
4. Dworkin RH, Turk DC, Katz NP, Rowbotham MC, Peirce-Sandner S, Cerny I, et al. Evidence-based clinical trial design for chronic pain pharmacotherapy: a blueprint for ACTION. *Pain*. 2011 Mar;152(3 Suppl):S107-115.
5. Dworkin RH, Turk DC, Peirce-Sandner S, Baron R, Bellamy N, Burke LB, et al. Research design considerations for confirmatory chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain*. 2010 May;149(2):177–93.
6. McQuay HJ, Derry S, Moore RA, Poulain P, Legout V. Enriched enrolment with randomised withdrawal (EERW): Time for a new look at clinical trial design in chronic pain. *Pain*. 2008 Apr;135(3):217–20.
7. WHO | WHO's cancer pain ladder for adults [Internet]. WHO. [cited 2016 Oct 24]. Available from: <http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/>
8. Ventafridda V, Tamburini M, Caraceni A, De Conno F, Naldi F. A validation study of the WHO method for cancer pain relief. *Cancer*. 1987 Feb 15;59(4):850–6.
9. 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 Jul;25(5):478–87.
10. Pergolizzi JVJ, Mercadante S, Echaburu AV, Van den Eynden B, Fragoso RM de F, Mordarski S, et al. The role of transdermal buprenorphine in the treatment of cancer pain: an expert panel consensus. *Curr Med Res Opin*. 2009 Jun;25(6):1517–28.
11. Mercadante S, Caraceni A. Conversion ratios for opioid switching in the treatment of cancer pain: a systematic review. *Palliat Med*. 2011 Jul;25(5):504–15.
12. NCCN.org. NCCN Guidelines Version 2.2016 Adult Cancer Pain [Internet]. 2016. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/pain.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pain.pdf)
13. Schmidt-Hansen M, Bromham N, Taubert M, Arnold S, Hilgart JS. Buprenorphine for treating cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(3):CD009596.



14. Tassinari D, Drudi F, Carloni F, Castellani C, Scarpi E, Maltoni M. [Transdermal opiates in the treatment of moderate-severe cancer pain. Recommendations for clinical practice]. *Recenti Prog Med*. 2009 Dec;100(12):551–8.
15. Wolff RF, Aune D, Truyers C, Hernandez AV, Misso K, Riemsma R, et al. Systematic review of efficacy and safety of buprenorphine versus fentanyl or morphine in patients with chronic moderate to severe pain. *Curr Med Res Opin*. 2012 May;28(5):833–45.
16. Naing C, Yeoh PN, Aung K. A meta-analysis of efficacy and tolerability of buprenorphine for the relief of cancer pain. *SpringerPlus*. 2014;3:87.
17. Deandrea S, Corli O, Moschetti I, Apolone G. Managing severe cancer pain: the role of transdermal buprenorphine: a systematic review. *Ther Clin Risk Manag*. 2009 Oct;5(5):707–18.
18. Wolff RF, Reid K, di Nisio M, Aune D, Truyers C, Hernandez AV, et al. Systematic review of adverse events of buprenorphine patch versus fentanyl patch in patients with chronic moderate-to-severe pain. *Pain Manag*. 2012 Jul;2(4):351–62.
19. King S, Forbes K, Hanks GW, Ferro CJ, Chambers EJ. A systematic review of the use of opioid medication for those with moderate to severe cancer pain and renal impairment: a European Palliative Care Research Collaborative opioid guidelines project. *Palliat Med*. 2011 Jul;25(5):525–52.
20. Böhme K. Buprenorphine in a transdermal therapeutic system--a new option. *Clin Rheumatol*. 2002 Feb;21 Suppl 1:S13-16.
21. Aurilio C, Pace MC, Pota V, Sansone P, Barbarisi M, Grella E, et al. Opioids switching with transdermal systems in chronic cancer pain. *J Exp Clin Cancer Res CR*. 2009 May 7;28:61.
22. Likar R, Lorenz V, Korak-Leiter M, Kager I, Sittl R. Transdermal buprenorphine patches applied in a 4-day regimen versus a 3-day regimen: a single-site, Phase III, randomized, open-label, crossover comparison. *Clin Ther*. 2007 Aug;29(8):1591–606.
23. Pace MC, Passavanti MB, Grella E, Mazzariello L, Maisto M, Barbarisi M, et al. Buprenorphine in long-term control of chronic pain in cancer patients. *Front Biosci J Virtual Libr*. 2007 Jan 1;12:1291–9.
24. Poulain P, Denier W, Douma J, Hoerauf K, Samija M, Sopata M, et al. Efficacy and safety of transdermal buprenorphine: a randomized, placebo-controlled trial in 289 patients with severe cancer pain. *J Pain Symptom Manage*. 2008 Aug;36(2):117–25.
25. 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 Jan;25(1):150–68.
26. Wirz S, Wittmann M, Schenk M, Schroeck A, Schaefer N, Mueller M, et al. Gastrointestinal symptoms under opioid therapy: a prospective comparison of oral



sustained-release hydromorphone, transdermal fentanyl, and transdermal buprenorphine. *Eur J Pain Lond Engl*. 2009 Aug;13(7):737–43.

27. 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 Nov;26(11):1808–20.
28. Przeklasa-Muszyńska A, Dobrogowski J. Transdermal buprenorphine in the treatment of cancer and non-cancer pain - the results of multicenter studies in Poland. *Pharmacol Rep PR*. 2011;63(4):935–48.
29. Apolone G, Corli O, Negri E, Mangano S, Montanari M, Greco MT, et al. Effects of transdermal buprenorphine on patients-reported outcomes in cancer patients: results from the Cancer Pain Outcome Research (CPOR) Study Group. *Clin J Pain*. 2009 Oct;25(8):671–82.
30. Ripamonti CI, Santini D, Maranzano E, Berti M, Roila F, ESMO Guidelines Working Group. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2012 Oct;23 Suppl 7:vii139-154.
31. NICE. Palliative care for adults: strong opioids for pain relief - Clinical Guideline. 2012 [cited 2015 Dec 12]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23285502>
32. GAIN. General Palliative Care Guidelines for the Management of Pain at the End of Life in Adult Patients. Guidelines and Audit Implementation Network; 2011.
33. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Control of pain in adults with cancer: a national clinical guideline. 2008.
34. Bohme K. Buprenorphine in a transdermal therapeutic system--a new option. *Clin Rheumatol*. 2002 Feb;21 Suppl 1:S13-16.
35. Poulain P, Denier W, Douma J, Hoerauf K, Samija M, Sopata M, et al. Efficacy and safety of transdermal buprenorphine: a randomized, placebo-controlled trial in 289 patients with severe cancer pain. *J Pain Symptom Manage*. 2008 Aug;36(2):117–25.
36. 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 Jan;25(1):150–68.
37. 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 Nov;26(11):1808–20.
38. Likar R, Lorenz V, Korak-Leiter M, Kager I, Sittl R. Transdermal buprenorphine patches applied in a 4-day regimen versus a 3-day regimen: a single-site, Phase III, randomized, open-label, crossover comparison. *Clin Ther*. 2007 Aug;29(8):1591–606.
39. Hand CW, Sear JW, Uppington J, Ball MJ, McQuay HJ, Moore RA. Buprenorphine disposition in patients with renal impairment: single and continuous dosing, with special reference to metabolites. *Br J Anaesth*. 1990 Mar;64(3):276–82.



40. Filitz J, Griessinger N, Sittl R, Likar R, Schüttler J, Koppert W. Effects of intermittent hemodialysis on buprenorphine and norbuprenorphine plasma concentrations in chronic pain patients treated with transdermal buprenorphine. *Eur J Pain Lond Engl*. 2006 Nov;10(8):743–8.
41. Tassinari D, Sartori S, Tamburini E, Scarpi E, Raffaelli W, Tombesi P, et al. Adverse effects of transdermal opiates treating moderate-severe cancer pain in comparison to long-acting morphine: a meta-analysis and systematic review of the literature. *J Palliat Med*. 2008 Apr;11(3):492–501.
42. Muriel C, Failde I, Micó JA, Neira M, Sánchez-Magro I. Effectiveness and tolerability of the buprenorphine transdermal system in patients with moderate to severe chronic pain: a multicenter, open-label, uncontrolled, prospective, observational clinical study. *Clin Ther*. 2005 Apr;27(4):451–62.
43. Zimmermann M, Richarz U. End-of-dose pain in chronic pain: does it vary with the use of different long-acting opioids? *Pain Pract Off J World Inst Pain*. 2014 Nov;14(8):757–69.
44. Jones T, Lookatch S, Grant P, McIntyre J, Moore T. Further validation of an opioid risk assessment tool: the Brief Risk Interview. *J Opioid Manag*. 2014 Oct;10(5):353–64.



A handwritten signature in black ink, appearing to be 'F. Piestas S.', located below the third stamp.

## ANEXO N° 1: Condiciones de uso

La persona a ser considerada para recibir buprenorfina debe cumplir con los siguientes criterios (acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación al Comité farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico):

<p>Diagnóstico/condición de salud</p>	<p>Pacientes adultos con dolor crónico oncológico, moderado a severo, en quienes continuar con el tratamiento opioide previo (vía oral, endovenosa o subcutánea) no es una alternativa por presentar vómitos persistentes* o problemas de deglución o insuficiencia renal.</p>
<p>Grupo etario</p>	<p>Adultos</p>
<p>Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico aprueba el uso del medicamento</p>	<p>1 año</p>
<p>Condición clínica del paciente para ser apto de recibir</p>	<p>El médico solicitante*** deben acreditar los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Paciente con dolor oncológico moderado a severo según la escala visual análoga (Medición de intensidad del dolor en escala visual análoga con el tratamiento analgésico antes de iniciar buprenorfina transdérmica que sea <math>\geq 4/10</math>)</li> <li>- Paciente con dolor estable (no dolor irruptivo)</li> <li>- Paciente con:             <ul style="list-style-type: none"> <li>o insuficiencia renal crónica (presentar la depuración de creatinina en orina de 24 horas o depuración calculada de creatinina (<math>&lt; 90\text{ml/min}</math>) y la creatinina sérica mayor a rango normal) ó</li> <li>o que no pueden recibir tratamiento vía oral por problemas de deglución ó</li> <li>o que el tratamiento opioide previo o la enfermedad oncológica per sé le ha producido vómitos persistentes (documentar tratamiento previo) ó</li> <li>o que no se le puede aumentar la dosis de opioide por efectos adversos intolerables (documentar tratamiento previo)</li> </ul> </li> <li>- Pacientes con función hepática dentro de límites normales (Transaminasas en valores normales)</li> </ul>



<p>Presentar la siguiente información adicional debidamente documentada en el expediente del paciente de solicitud del medicamento</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Factores de riesgo de adicción **</li> <li>- Comorbilidades (Índice de comorbilidad de Charlson)</li> <li>- Valoración de funcionalidad (Índice de Karnofsky)</li> <li>- Valoración de número de horas que duerme sin dolor (Escala de Pittsburgh)</li> </ul>
<p>Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo 07 de la directiva 003-IETSI-ESSALUD-2016</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Medición de intensidad del dolor en escala visual análoga a los 15 días, a los 6 meses.</li> <li>- Uso adicional de morfina o de otros opioides</li> <li>- Frecuencia mensual de dolor irruptivo</li> <li>- Evaluar adicción a opioides (Criterios DSM-5 de Trastorno por consumo de opiáceos)</li> <li>- Comorbilidades (Índice de comorbilidad de Charlson)</li> <li>- Valoración de funcionalidad/calidad de vida (Índice de Karnofsky)</li> <li>- Valoración de número de horas que duerme sin dolor (Escala de Pittsburgh)</li> <li>- Frecuencia de eventos adversos asociados al uso de buprenorfina transdérmica</li> </ul>



\*Definición de vómitos persistentes para el presente dictamen: Vómitos que persisten a pesar del tratamiento anti-emético.

\*\* Realizar y documentar una entrevista breve de factores de riesgo (basado en Brief Risk Interview (44)) que incluya:

- Historial de prescripción de opioides, incluyendo uso aberrante de medicamentos opioides.
- Historial de uso excesivo de medicamentos analgésicos
- Historial de uso de medicamentos analgésicos sin prescripción
- Preferencia excesiva por un medicamento, es decir que no acepta que se le rote a otra alternativa
- Síntomas de depresión o ansiedad
- Diagnóstico previo de bipolaridad o trastorno por déficit de atención
- Historial de abuso de sustancias, incluyendo alcohol
- Grado de instrucción

\*\*\*La buprenorfina transdérmica podrá ser recetada por médicos oncólogos, médicos de Control Post-Hospitalario Especializado (COPHOES), y por unidades de dolor.