



PERÚ

Ministerio  
de Trabajo  
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud  
EsSalud

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



**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA  
N° 087-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016  
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE BUPRENORFINA PARCHÉ  
TRANSDÉRMICO EN PACIENTES CON DOLOR NEUROPÁTICO**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y OTRAS  
TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFyOTS**

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

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

**SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD**

*Junio, 2017*



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

### EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
3. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD
4. Paula Alejandra Burela Prado - Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
5. Jessica Beltrán Puerta - Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
6. Elizabeth Che Hidalgo – Médico especialista en medicina familiar con experiencia en cuidados paliativos, COPHOES, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins- ESSALUD
7. Graciela Takemi Ángeles- Médico especialista en geriatría con experiencia en cuidados paliativos, COPHOES, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins-ESSALUD
8. Vilma Siu Delgado- Médico especialista en medicina interna con experiencia en cuidados paliativos, COPHOES, 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 en pacientes con dolor neuropático. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 087–SDEPFYOTS-DETS IETSI-2016. Lima, Perú. 2017

## LISTA DE ABREVIATURAS

ATC	Antidepresivos tricíclicos
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
NGC	The National Guideline of Clearinghouse
NPH	Neuralgia post-herpética
NDD	Neuropatía diabética dolorosa
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas - Perú
PICO	Población, Intervención, Comparación, Desenlaces
RS	Revisión Sistemática
SMC	Scottish Medicines Consortium
TVM	Traumatismo vertebro medular






## CONTENIDO

<b>I. RESUMEN EJECUTIVO .....</b>	<b>5</b>
<b>II. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>7</b>
A. ANTECEDENTES .....	7
B. ASPECTOS GENERALES .....	11
C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS .....	12
<b>III. METODOLOGIA .....</b>	<b>14</b>
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	14
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	14
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	14
<b>IV. RESULTADOS.....</b>	<b>15</b>
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA .....	16
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA .....	20
i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	20
ii. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS .....	22
iii. REVISIONES SISTEMÁTICAS.....	23
iv. ESTUDIOS PRIMARIOS .....	24
<b>V. DISCUSIÓN .....</b>	<b>37</b>
<b>VI. CONCLUSIONES.....</b>	<b>42</b>
<b>VII. RECOMENDACIONES .....</b>	<b>44</b>
<b>VIII. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>45</b>
<b>ANEXO N°1: Condiciones de uso .....</b>	<b>50</b>



## I. RESUMEN EJECUTIVO

- 
- 
- 
- El dolor neuropático es consecuencia de un "daño" al sistema somato sensorial, que puede ocurrir por una variedad de etiologías entre las que se encuentran traumatismo vertebro medular, neuropatía diabética, neuralgia post-herpética, neuropatía post-quirúrgica, radiculopatía lumbar, dolor neuropático asociado a cáncer, neuropatía relacionada al virus de inmunodeficiencia humana, dolor fantasma, neuralgia del trigémino, entre otros. A nivel global, la prevalencia del dolor neuropático oscila entre 7% y 10% en población general.
  - El dolor neuropático posee particularidades que implican un desafío para su manejo. Así, éste puede desencadenarse por algún estímulo sensorial o producirse espontáneamente; también puede presentar variaciones de acuerdo al tipo de paciente y la condición específica de fondo, debido a los diferentes mecanismos que operan en cada individuo. Todo ello, dificulta la elección del analgésico, por lo que existe más de un algoritmo de tratamiento para el dolor neuropático, que incluye el uso de medicamentos antiepilépticos, antidepresivos y opioides. En EsSalud, se dispone de medicamentos antiepilépticos y antidepresivos para el tratamiento del dolor neuropático como gabapentina y amitriptilina, entre otros. En caso de requerir el uso de opioides para el control del dolor neuropático se cuenta con tramadol y en el caso de dolor neuropático oncológico, se cuenta además con oxicodona y morfina. Sin embargo, los pacientes que suscitaron la solicitud de uso de buprenorfina transdérmica a ser evaluada en el presente dictamen, poseen condiciones clínicas particulares que dificultan el uso de las opciones de tratamiento incluidas actualmente en el Petitorio Farmacológico de la institución. Por lo que, existe la necesidad de contar con una alternativa eficaz y segura, dentro del grupo de medicamentos opioides, para el tratamiento del dolor neuropático en dicho grupo de pacientes. Así, el presente dictamen tiene como objetivo evaluar la eficacia y seguridad del uso de buprenorfina transdérmica en parches para el tratamiento del dolor neuropático.
  - De acuerdo a lo revisado, no hay evidencia disponible que sugiera que la buprenorfina transdérmica sea más eficaz y segura, comparado con otras opciones de tratamiento incluidas en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, para el tratamiento del dolor neuropático.
  - Sin embargo, existe alguna evidencia del uso de buprenorfina transdérmica en pacientes que presentan eventos adversos o condiciones concomitantes que ameritarían la suspensión o disminución de la dosis del opioide (por ejemplo, insuficiencia renal concomitante); o que presentan pobre acceso a la vía de administración del medicamento analgésico (i.e. vía oral, vía de acceso para bloqueo neural). Así, dentro de la búsqueda realizada se identificó un estudio

observacional que evaluó el uso de buprenorfina transdérmica para dolor neuropático, publicado por Filitz et al. Adicionalmente, también se identificó evidencia indirecta en torno al uso de buprenorfina transdérmica en pacientes que presentan dificultad para otras vías de administración. Esta evidencia proviene de dos guías de práctica clínica en pacientes con dolor oncológico, las guías de Scottish Intercollegiate Guidelines Network del 2013 y la guía de European Society for Medical Oncology 2012. Asimismo, debido a la escasez de evidencia científica sólida proveniente de ensayos clínicos aleatorizados y controlados; se incluyó también la opinión de expertos, cuya opinión se condice con la evidencia encontrada.

- En conclusión, la evidencia encontrada en torno a la eficacia y seguridad del uso de buprenorfina transdérmica como opción de analgésico para pacientes con dolor neuropático no ha probado que este sea más eficaz que otros tratamientos analgésicos actualmente aprobados en el Petitorio Farmacológico de la institución. Sin embargo, existe un grupo de pacientes, los cuales presentan insuficiencia renal concomitante o dificultad para otras vías de administración que requieren una alternativa de analgésico distinta. La evidencia de uso de buprenorfina transdérmica en estos pacientes proviene de estudios observacionales o evidencia indirecta, que de acuerdo con la opinión de expertos supondría una opción de tratamiento válida.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación- IETSI, aprueba el uso de buprenorfina transdérmica en pacientes con dolor neuropático que presentan insuficiencia renal concomitante o dificultad para otras vías de administración, y que por lo tanto no puedan utilizar las alternativas incluidas en el Petitorio Farmacológico de EsSalud; según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a los resultados obtenidos de los pacientes que se beneficien con dicho tratamiento y a nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.



## II. INTRODUCCIÓN

### A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad del uso de buprenorfina 35mcg/hr parche transdérmico para el tratamiento del dolor neuropático. Así, las médicas anestesiólogas, Sonia Patricia Inga Huamán, Roxana de los Milagros Sayaverdi Rondón y Kathy del Pilar Díaz Coronado, y la médica geriatra Graciela Takami Ángeles del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins; y las médicas anestesiólogas Gladys Aguilar Fierro y Martha Lavado Salinas del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, en concordancia con la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envían al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del Petitorio del producto farmacéutico a ser evaluado, según las siguientes preguntas PICO iniciales:

#### Red Asistencial Rebagliati:

<b>P</b>	Paciente adulto mayor, con dolor neuropático difuso en extremidades inferiores y columna dorso lumbar
<b>I</b>	Buprenorfina 35mcg/h, parches transdérmicos
<b>C</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 40mg Oxidona vía oral al día</li> <li>• 150mg Tramadol vía oral al día</li> <li>• 900mg Gabapentina vía oral al día</li> <li>• 500mg Paracetamol terapia de rescate</li> </ul>
<b>O</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Produce el mejor control del dolor neuropático</li> <li>• Menor riesgo de inmunosupresión</li> <li>• Sus concentraciones plasmáticas son estables y buenas para un buen control de dolor</li> <li>• Eficaz en el manejo de dolor neuropático.</li> <li>• Disminuye las complicaciones porque su eliminación por heces, menor riesgo de interacciones medicamentosas</li> </ul>

<b>P</b>	En pacientes adultos con dolor crónico no oncológico somático- neuropático, por traumatismo vertebro medular e insuficiencia renal
<b>I</b>	El uso de buprenorfina 35mcg/h, administrada por vía transdérmica cada 72 horas
<b>C</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 400mg Tramadol vía oral</li> <li>• 40mg Oxidona vía oral</li> <li>• 80 mg Morfina vía oral</li> </ul>
<b>O</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Produce mejor control del dolor</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sus concentraciones plasmáticas son estables y buenas para un buen control de dolor</li> <li>No requiriendo de ajustes para dosis en pacientes con Insuficiencia Renal y Hemodiálisis.</li> <li>Eficaz en el manejo de dolor neuropático.</li> <li>Disminuye las complicaciones porque su eliminación por heces, menor riesgo de interacciones medicamentosas</li> <li>Menor riesgo de inmunosupresión</li> </ul>
--	--

<b>P</b>	Paciente varón de 73 años, con dolor neuropático crónico severo, alérgico a Gabapentina y Tramadol, que no responde a fármacos convencionales e infusiones de Lidocaína
<b>I</b>	Buprenorfina 35mcg/h, administrada por vía transdérmica
<b>C</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tramadol 400mg por día (paciente alérgico)</li> <li>Gabapentina 900-1800mg/día (paciente alérgico)</li> <li>Morfina 60mg/día (reacciones adversas medicamentosas)</li> <li>Infusión endovenosa de Lidocaína (sin respuesta al tratamiento)</li> </ul>
<b>O</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Produce el mejor control del dolor neuropático</li> <li>Sus concentraciones plasmáticas son estables y buenas para un buen control de dolor</li> <li>Disminuye las complicaciones porque su eliminación por heces, menor riesgo de interacciones medicamentosas</li> <li>Adecuado en el manejo del dolor del paciente adulto mayor</li> </ul>

<b>P</b>	En pacientes adultos mayores con dolor neuropático. Polineuropatía diabética, insuficiencia renal y hemodiálisis
<b>I</b>	El uso de buprenorfina 35mcg/h, administrada por vía transdérmica
<b>C</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>400mg Tramadol vía oral</li> <li>40mg Oxidodona vía oral</li> <li>80mg Morfina vía oral</li> </ul>
<b>O</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Produce el mejor control del dolor</li> <li>Buenas concentraciones plasmáticas, son estables para un buen control de dolor</li> <li>No requiriendo de ajustes para dosis en pacientes con insuficiencia renal y hemodiálisis</li> <li>Eficaz en el manejo de dolor neuropático</li> <li>Disminuye las complicaciones porque su eliminación por heces, menor riesgo de interacciones medicamentosas</li> <li>Menor riesgo de inmunosupresión</li> </ul>







P	Paciente mujer 34 años de edad con cuadriparesia + dolor neuropático con secuela de traumatismo vertebral medular por accidente de tránsito.
I	Parche transdérmico de buprenorfina 35mcg/h, cada 72 horas
C	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oxycodona de 20mg- 40-60 mg diarios</li> <li>• Morfina sulfato 30mg- 01 cada 8 horas</li> </ul>
O	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Buen control del dolor</li> <li>• Adherencia al tratamiento</li> <li>• Mejor tolerabilidad</li> <li>• Calidad de vida</li> </ul>



P	Paciente adulto mayor con rotoescoliosis dorsolumbar con dolor severo y mal control con tramadol VO
I	Uso de buprenorfina 35mcg/h, vía transdérmica cada 72 horas
C	Uso de dosis máximas de tramadol 400mg VO, sin control de dolor y aumento de efectos adversos por deformación importante en columna, no se pueden realizar procedimientos invasivos por dolor
O	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Control adecuado del dolor en paciente anciano</li> <li>• Eficaz para el manejo de dolor neuropático y lumbar</li> <li>• Menores efectos secundarios</li> <li>• Menor interacción medicamentosa</li> </ul>



**Red Asistencial Sabogal:**

P	Paciente adulto con enfermedad renal, dolor neuropático sin respuesta a tratamiento convencional
I	El uso de buprenorfina 35mcg/h, administrada por vía transdérmica cada 72 horas
C	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oxycodona 20mg cada 12 horas vía oral</li> <li>• Tramadol 50mg cada 8 horas- vía oral, en dosis corregidas para pacientes renales tuvo mala tolerancia (náuseas y vómitos)</li> <li>• Gabapentina 300mg cada 12 horas vía oral- marcados efectos adversos</li> <li>• Amitriptilina 25mg vía oral, marcados eventos adversos</li> </ul>
O	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mejora la calidad de vida</li> <li>• Menor presencia de efectos adversos</li> <li>• Reduce el valor del EVA</li> </ul>



<b>P</b>	Paciente adulto mayor con enfermedad renal crónica terminal en hemodiálisis, dolor neuropático intratable refractario por neuralgia post herpes zoster, sin respuesta al tratamiento convencional.
<b>I</b>	El uso de buprenorfina 35mcg/h, administrada por vía transdérmica cada 72 horas
<b>C</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 50mg Tramadol cada 8 horas- vía oral, en dosis corregidas para pacientes renales tuvo mala tolerancia (náuseas y vómitos)</li> <li>• 300mg Gabapentina vía oral- marcados efectos adversos</li> <li>• 25 mg Amitriptilina, marcados eventos adversos</li> </ul>
<b>O</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mejora la calidad de vida</li> <li>• Menos efectos adversos</li> <li>• Reduce el valor del EVA</li> </ul>

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



<b>P</b>	Pacientes adultos con dolor neuropático
<b>I</b>	Buprenorfina 35mcg/h transdérmica
<b>C</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gabapentina</li> <li>• Amitriptilina</li> <li>• Tramadol</li> <li>• Carbamazepina</li> <li>• Ac. Valproico</li> <li>• Fluoxetina</li> <li>• Sertralina</li> </ul>
<b>O</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mejoría del dolor*</li> <li>• Calidad de Vida</li> <li>• Eventos adversos</li> <li>• Suspensión del tratamiento por eventos adversos</li> </ul>

\*En cualquier escala de medición del dolor.

## B. ASPECTOS GENERALES

De acuerdo a la Sociedad Internacional para el Estudio del Dolor (IASP, por sus siglas en inglés), el dolor neuropático es consecuencia de un “daño” al sistema somato sensorial (IASP 2016). El dolor neuropático puede ser central, cuando se origina por una lesión o enfermedad del sistema somato sensorial central, como por ejemplo, en casos de traumatismo vertebro medular (TVM), esclerosis múltiple o accidentes cerebrovasculares; o periférico cuando el dolor es causado por una lesión o enfermedad del sistema somato sensorial periférico, como la neuropatía diabética dolorosa (NDD), dolor neuropático oncológico, neuralgia post-herpética, neuropatía relacionada al virus de inmunodeficiencia humana (VIH), dolor fantasma, complicaciones post-quirúrgicas, neuralgia del trigémino y neuropatías por atrapamiento (Gilron, Baron, and Jensen 2015; NICE 2016; CENETEC 2016).

A nivel global, la prevalencia del dolor neuropático oscila entre 7% y 10% en población general (van Hecke et al. 2014). En cuanto al dolor neuropático según condiciones específicas, la NDD ocurre en un 16% a 26% de los pacientes con neuropatía diabética periférica, que a su vez corresponde al 47% de los pacientes diabéticos (Barrett et al. 2007). En el caso de la neuralgia post-herpética (NPH), aproximadamente 20% de los pacientes que reportan herpes zoster reportan algún dolor a los 3 meses después del inicio de los síntomas, y 15% reporta dolor a los 2 años. Además, la incidencia de neuralgia post-herpética aumenta desde 8% a los 50-54 años hasta un 21% a los 80-84 años (Gauthier et al. 2009). Asimismo, el dolor neuropático tiene un impacto negativo en la calidad de vida y de la funcionalidad, la salud mental y en el bienestar social y económico, pues las personas que lo padecen presentan un nivel de discapacidad importante que persiste por varios años (Doth et al. 2010).

De acuerdo a las guías internacionales, existe más de un algoritmo o secuencia estándar de fármacos para el manejo del dolor neuropático, pues la elección del tratamiento, como monoterapia o en combinación, dependerá de las características del dolor, la etiología, la respuesta del paciente y de la elección del médico tratante. En general, el tratamiento inicial para el dolor neuropático es con los llamados analgésicos no convencionales como los antidepresivos (i.e. duloxetina y la amitriptilina) o antiepilépticos (i.e. gabapentina o la pregabalina) (NICE 2016). Las guías recomiendan, también, el tratamiento analgésico tópico (i.e. ungüentos y parches). Asimismo, los opiáceos débiles y fuertes se usan con frecuencia para tratar el dolor neuropático (Hall et al. 2013), como tercera o cuarta línea de tratamiento. De acuerdo a la “escalera del dolor” de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que, aunque fue desarrollada y validada para dolor oncológico se utiliza para otros tipos de dolor crónico, la elección del analgésico se determina de acuerdo a la potencia del analgésico y del tipo y causa del dolor. En ese sentido, la OMS recomienda el uso de opioides fuertes para el manejo del crónico severo no relacionado a cáncer, con la



precaución que el uso continuo de opioides por tiempo prolongado puede llevar a dependencia y tolerancia ("WHO 2017; Ventafridda et al. 1987).

En EsSalud se cuenta con medicamentos para el tratamiento del dolor neuropático como la gabapentina y la amitriptilina, entre otros. En caso de requerir el uso de opioides para el control del dolor neuropático se cuenta con tramadol y en el caso de dolor neuropático oncológico, se cuenta además con oxycodona y morfina. Es de notar que, el uso de buprenorfina en pacientes con dolor oncológico ha sido evaluado previamente en el dictamen preliminar N°077-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016. Por lo tanto, este dictamen se enfocará en la evidencia del dolor neuropático de origen no oncológico.

A pesar de que existen diferentes alternativas de analgésicos dentro del Petitorio Farmacológico de la institución, los pacientes que suscitaron la solicitud de uso de buprenorfina transdérmica a ser evaluada en el presente dictamen, poseen condiciones clínicas particulares que dificultan el uso de las opciones de tratamiento incluidas actualmente en dicho Petitorio. Estas condiciones incluyen insuficiencia renal concomitante y dificultad para otras vías de administración (i.e. vía oral, vía de acceso para bloqueo neural). Por lo que, existe la necesidad de contar con una alternativa eficaz y segura, dentro del grupo de medicamentos opioides, para el tratamiento del dolor neuropático en dicho grupo de pacientes.

### C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS

La buprenorfina es un opioide fuerte con propiedades mixtas agonistas y antagonistas. La actividad agonista opioide se da en los receptores opioides  $\mu$  y ORL-1, mientras que las propiedades antagonistas se dan en los receptores kappa y delta (Lewis and Husbands 2004). Se administra vía transdérmica (parche), inyección o vía mucosa oral (sublingual). Se metaboliza principalmente en el hígado, para ser excretado en la bilis. 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. La presentación que se estudia en este dictamen es la de 35  $\mu\text{g}/\text{hora}$  durante 72 horas. Está indicado para el tratamiento de dolor severo relacionado a cáncer y dolor severo que no responde a analgésicos no-opioides ("Transtec 35, 52.5 and 70 mcg/h Transdermal Patch - Patient Information Leaflet (PIL) - (eMC)" 2015).

En cuanto a la seguridad y la tolerabilidad, varios estudios se han centrado en efectos respiratorios, donde la buprenorfina muestra un "efecto techo" en su capacidad para causar depresión respiratoria, por lo que reduce la posibilidad de eventos adversos de depresión respiratoria (Dahan 2006). En contraste con la morfina, la buprenorfina no tiene efecto inmunosupresor y es seguro para el uso de pacientes inmunosuprimidos (Budd, 2000).

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 35mcg/h (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 búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de buprenorfina en parche transdérmico para el dolor neuropático. La búsqueda se inició revisando la información sobre el uso del medicamento de acuerdo con entidades reguladoras como la Food and Drug Administration (FDA), la European Medicines Agency (EMA) y la Dirección General de Medicamentos y Drogas (DIGEMID). Posteriormente, se revisaron las bases de datos de PubMed, TRIPDATABASE y www.clinicaltrials.gov. Adicionalmente, se realizó una búsqueda de evaluaciones de tecnologías y guías de práctica clínica en las páginas web de grupos dedicados a la investigación y educación en salud en general como The National Institute for Health and Care Excellence (NICE).

#### B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Con la finalidad de realizar una búsqueda específica pero lo suficientemente sensible (tomando en cuenta la pregunta PICO y los criterios de elegibilidad), se utilizaron los siguientes términos relacionados a la población de interés, la intervención, el fármaco comparador y los tipos de estudio priorizados:

- Dolor neuropático: "Neuralgia/therapy"[Mesh]; "Neuralgia/drug therapy"[Mesh]; "Neuralgia"[Mesh]; "Neuralgia, Postherpetic"[Mesh]; post-herpetic pain; post-herpetic neuralgia; Neuropathic Pain
- Buprenorfina: transdermal buprenorphine; buprenorphine transdermal system; buprenorphine transdermal therapeutic system; buprenorphine transdermal delivery system

Adicionalmente, se emplearon los filtros correspondientes a meta-análisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, y guías de práctica clínica en línea con los criterios de elegibilidad mencionados en la siguiente sub-sección. Los artículos producto de esta búsqueda fueron luego elegidos manualmente tal y como se presenta en el flujograma en la sección IV.

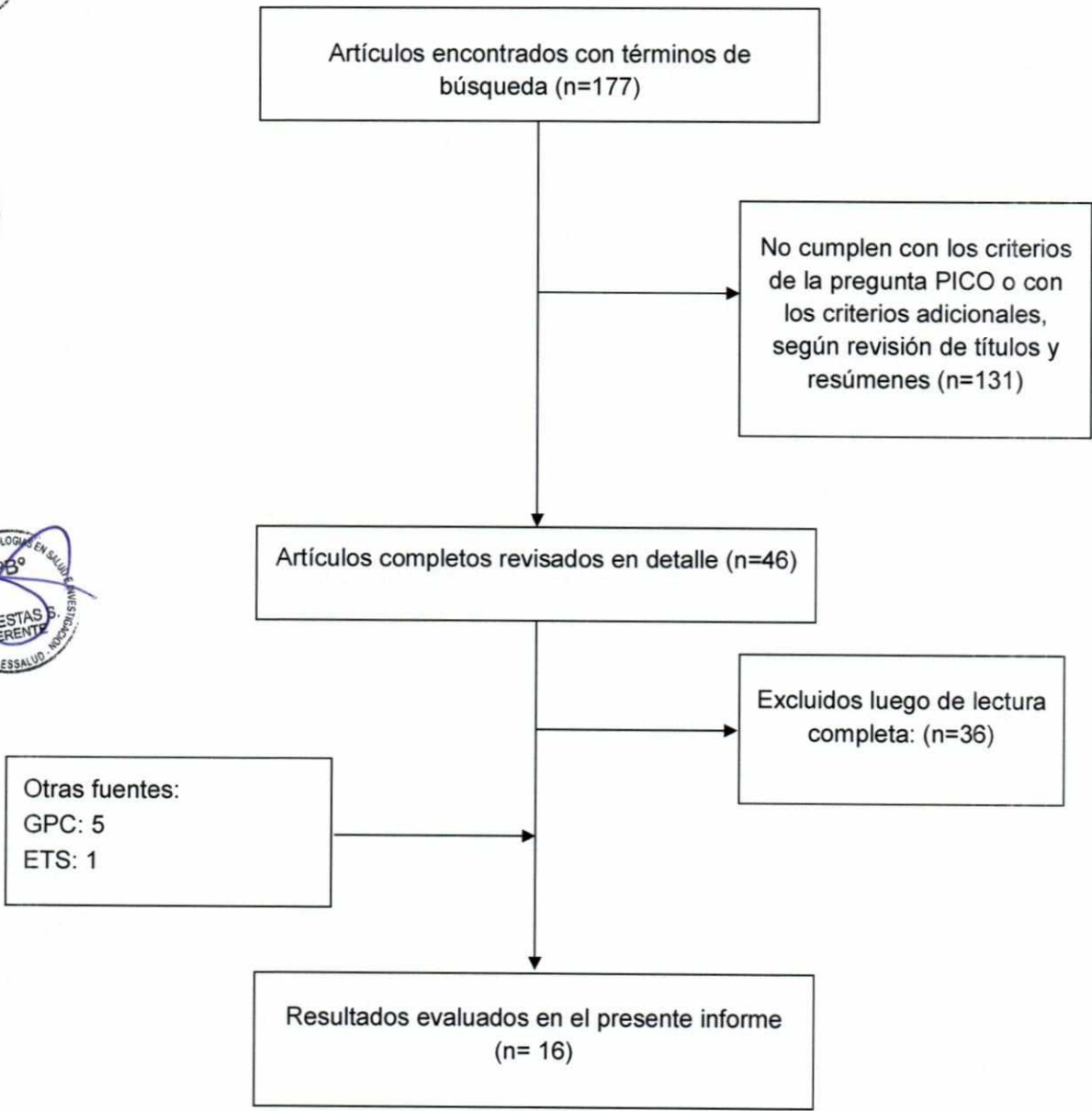
#### C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

En la selección de los estudios se priorizaron las guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS), revisiones sistemáticas (RS), meta-análisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III de acuerdo con la pregunta PICO. Adicionalmente, se revisaron los ensayos clínicos dentro de las revisiones sistemáticas o meta-análisis encontrados en el marco de la pregunta PICO como una fuente adicional de información y corroboración de los ensayos clínicos incluidos en el presente trabajo.



#### IV. RESULTADOS

##### FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA ENCONTRADA



## A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada al uso de buprenorfina transdérmica para el tratamiento de dolor neuropático. En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible:



### Guías de práctica clínica (GPC):

#### Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación

- NICE "Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings" (NICE 2016)
- Sociedad Canadiense del Dolor- "Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society" (Moulin et al. 2014)
- Federación Europea de Sociedades Neurológicas (EFNS, por sus siglas en inglés)- "EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision" (Attal et al. 2010)



### Evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS):

#### Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- CADTH – "Transdermal Buprenorphine for Non-cancer Pain: Clinical Effectiveness and Safety" ("Transdermal Buprenorphine for Non-Cancer Pain: Clinical Effectiveness and Safety | CADTH.Ca" 2016).



### Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis (RS y MA):

#### Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Wiffen PJ, et al. – "Buprenorphine for neuropathic pain in adults" (Wiffen et al. 2015)

#### Publicaciones no incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Wolff RF, et al. – "Systematic review of efficacy and safety of buprenorphine versus fentanyl or morphine in patients with chronic moderate to severe pain". (Wolff, Aune, et al. 2012)





Se excluyó porque se usó como comparador un medicamento que no se encuentra en el Petitorio Farmacológico, por lo que no responde directamente a la pregunta PICO.

- Wolff RF, et al. – “Systematic review of adverse events of buprenorphine patch versus fentanyl patch in patients with chronic moderate-to-severe pain”. (Wolff, Reid, et al. 2012)

Se excluyó porque se usó como comparador un medicamento que no se encuentra en el Petitorio Farmacológico, por lo que no responde directamente a la pregunta PICO.

- Lauche R, et al. - “Opioids in chronic noncancer pain-are opioids different? A systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety in randomized head-to-head comparisons of opioids of at least four week’s duration” (Lauche et al. 2015)

No se incluyó porque no responde a la pregunta PICO del presente dictamen al no corresponder a la población de interés.

- Sorge J, et al.- “Strong opioids for treatment of chronic pain: a meta-analysis” (J. Sorge, Werry, and Pichlmayr 1997).

No se incluyó porque la fecha de publicación es muy antigua.



#### **Estudios primarios:**

#### **Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:**

- Simpson RW et al. – “Transdermal Buprenorphine Relieves Neuropathic Pain: A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Trial in Diabetic Peripheral Neuropathic Pain” (Simpson and Włodarczyk 2016)
- Sittl R et al.- “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” (Sittl, Griessinger, and Likar 2003)
- Sorge J et al. – “Transdermal buprenorphine in the treatment of chronic pain: results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study” (Jürgen Sorge and Sittl 2004)
- Hakl M. - “Transdermal buprenorphine in clinical practice: a multicenter, postmarketing study in the Czech Republic, with a focus on neuropathic pain components” (Hakl 2012).



- Vondráčková D – “Transdermal buprenorphine in clinical practice: a multicenter, noninterventional postmarketing study in the Czech Republic”.(Vondráčková 2012)
- Przeklasa-Muszynska A, et al.- “Transdermal buprenorphine for the treatment of moderate to severe chronic pain: results from a large multicenter, non-interventional post-marketing study in Poland” (Przeklasa-Muszynska and Dobrogowski 2011).
- Likar et al- “Long-Term management of chronic Pain with transdermal buprenorphine: a multicenter, Open-label, follow-up study in patients from three Short-Term Clinical trials” (Likar, Kayser, and Sittl 2006)
- Muriel C, et al.- “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” (Muriel et al. 2005).

Publicaciones no incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Penza P, et al.- “Short and intermediate-term efficacy of buprenorphine TDS in chronic painful neuropathies” (Penza et al. 2008).

Se expone como parte de la evidencia descrita en la sección de ETS.

- Landau CJ et al. – “Buprenorphine transdermal delivery system in adults with persistent noncancer-related pain syndromes who require opioid therapy” (Landau et al. 2007)

No responden directamente a la pregunta PICO de interés.

- Griessinger N, et al. “Transdermal buprenorphine in clinical practice--a post-marketing surveillance study in 13,179 patients” (Griessinger, Sittl, and Likar 2005).

No responden directamente a la pregunta PICO de interés.

- Likar R et al. – “Transdermal buprenorphine patches applied in a 4-day regimen versus a 3-day regimen: a single-site, Phase III, randomized, open-label, crossover comparison” (Likar et al. 2007)

No responden directamente a la pregunta PICO (por ejemplo, población corresponde a pacientes con tratamiento previo con morfina o donde la dosis inicial de buprenorfina era mayor a la planteada en el presente dictamen.

- Barutell C et al (Opioid Group of the Spanish Society for the Study of Pain) – “High dose transdermal buprenorphine for moderate to severe pain in spanish



pain centres--a retrospective multicenter safety and efficacy study" (Barutell et al. 2008).

No responden directamente a la pregunta PICO (por ejemplo, población corresponde a pacientes con tratamiento previo con morfina o donde la dosis inicial de buprenorfina era mayor a la planteada en el presente dictamen

- Freye E, et al. "Opioid rotation from high-dose morphine to transdermal buprenorphine (Transtec) in chronic pain patients" (Freye et al. 2007)

No responden directamente a la pregunta PICO (por ejemplo, población corresponde a pacientes con tratamiento previo con morfina o donde la dosis inicial de buprenorfina era mayor a la planteada en el presente dictamen.

#### **Evidencia referente al uso de buprenorfina en pacientes con insuficiencia renal/hemodiálisis:**

##### Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Filitz J, et al.- "Effects of intermittent hemodialysis on buprenorphine and norbuprenorphine plasma concentrations in chronic pain patients treated with transdermal buprenorphine" (Filitz et al. 2006).

##### Publicaciones no incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Hand CW, et al.- "Buprenorphine disposition in patients with renal impairment: single and continuous dosing, with special reference to metabolites" (Hand et al. 1990)

No se detalla uno porque evalúa la buprenorfina administrada por vía endovenosa.

#### **Evidencia referente al uso de buprenorfina en pacientes con dificultades con la vía de administración:**

##### Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- ESMO Guidelines Working Group 2012 - "Management of Cancer Pain: ESMO Clinical Practice Guidelines." (Ripamonti et al. 2012).
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2008- Control of Pain in Adults with Cancer: A National Clinical Guideline (Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2008).



## B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA



En ausencia de evidencia donde se compare la eficacia y seguridad de la buprenorfina transdérmica con los tratamientos analgésicos no convencionales (i.e. antiepilépticos y antidepresivos) o con otros opioides, para el tratamiento del dolor neuropático, se ha seleccionado la mejor evidencia indirecta. Dicha evidencia incluye a los estudios donde se evalúa la eficacia y seguridad de la buprenorfina transdérmica contra placebo, estudios observacionales donde se evalúa la efectividad del uso de buprenorfina en relación al dolor neuropático y las recomendaciones internacionales del uso de buprenorfina transdérmica, aunque en poblaciones con características similares, pero con condiciones clínicas basales distintas (i.e. pacientes oncológicos o con dolor crónico).



### i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

#### **NICE “Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings”, 2016 (NICE 2016)**

Esta guía fue elaborada por NICE, con el objetivo de brindar recomendaciones basadas en la evidencia en relación al tratamiento del dolor neuropático para mejorar el manejo de dicha condición en adultos, en escenarios de atención no especializada.



Las recomendaciones se basaron en evidencia clínica y de costo efectividad. Específicamente, en cuanto a las recomendaciones del tratamiento farmacológico inicial para el dolor neuropático, considera ofrecer al paciente amitriptilina, duloxetina, gabapentina o pregabalina. Luego, en caso que el tratamiento no sea efectivo o no sea tolerado por el paciente, la GPC recomienda ofrecer cualquiera de las otras tres drogas mencionadas. Incluso, recomienda probar con las siguientes drogas si es que no funcionó con una segunda o tercera droga. En cuanto a los analgésicos opioides, recomienda el uso de tramadol solo como terapia de rescate. Para el dolor neuropático localizado y en el caso de pacientes con dificultad para la administración por vía oral, recomienda el uso de capsaicina en crema.

Esta GPC ha sido incluida en el presente dictamen por ser una importante referencia para la práctica clínica de los médicos especialistas y porque las recomendaciones se basan en un análisis crítico de la evidencia. Sin embargo, en esta guía no se menciona a la buprenorfina en las recomendaciones. Cabe resaltar que, la audiencia objetivo de esta guía corresponde a establecimientos de salud no especializados, por lo que tampoco recomiendan el uso de otros opioides fuertes como la morfina.

### **Sociedad Canadiense del Dolor- “Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society” (Moulin et al. 2014)**

Esta guía se realizó con el objetivo de revisar los ECAs y las revisiones sistemáticas relacionadas con el tratamiento farmacológico para el manejo del dolor neuropático para desarrollar una guía de consenso de expertos basada en la evidencia.

Recomiendan como primera línea la gabapentina o pregabalina, antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina; como segunda línea: tramadol y opiodes de liberación controlada para dolor moderado a severo; como tercera línea: cannabinoides; y como cuarta línea: metadona, anticonvulsivantes con menor evidencia de eficacia y toxina botulínica. Recomienda la combinación de más de un analgésico para algunas condiciones selectas.

A pesar que no evalúa ni incluye en las recomendaciones a la buprenorfina transdérmica, este consenso de expertos ha sido incluido en el presente dictamen por ser de referencia para la práctica clínica diaria.

### **Federación Europea de Sociedades Neurológicas - “EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision” (Attal et al. 2010)**

Esta GPC fue elaborada por la Federación Europea de Sociedades Neurológicas (EFNS, por sus siglas en inglés), con el objetivo de emitir recomendaciones para el tratamiento del dolor neuropático. Para ello realizaron una revisión en las bases de Cochrane y Medline. La clasificación de la evidencia y gradación de las recomendaciones se realizó de acuerdo a los estándares de la EFNS.

Recomendaron antidepresivos tricíclicos (ATC) o gabapentina/pregabalina como primera línea de tratamiento para el dolor neuropático (nivel de evidencia A). Encontraron en que los ATC eran más efectivos, superiores a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSS). En adultos mayores, el grupo elaborador de esta GPC, recomienda que la lidocaína tópica también puede considerarse como tratamiento de primera línea por su excelente tolerabilidad, especialmente si se toman en cuenta los efectos adversos del tratamiento administrado por vía oral. La segunda línea de tratamiento son los opiodes fuertes (nivel de evidencia A) y otras opciones tópicas.

En las recomendaciones, no se mencionan los parches de buprenorfina.

## ii. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

### Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) - “Transdermal buprenorphine for Non-cancer pain: clinical effectiveness and safety” , 2010 (“Transdermal Buprenorphine for Non-Cancer Pain: Clinical Effectiveness and Safety | CADTH.Ca” 2016)



Esta ETS, que corresponde a una revisión rápida, se realizó con el objetivo de evaluar la efectividad y seguridad del uso de parche de buprenorfina transdérmico para el tratamiento de dolor no oncológico. Realizaron una búsqueda de la literatura de los artículos publicados entre enero del 2000 hasta agosto del 2010, e identificaron ocho ECAs y 10 estudios no aleatorizados.



La evaluación encontró que la buprenorfina transdérmica aliviaba el dolor neuropático, así como dolor lumbar crónico, osteoartritis, dolor isquémico asociado a vasculopatía, etc. Las dosis eficaces iban desde 5 mcg/h a 70 mcg/h. La buprenorfina transdérmica fue generalmente bien tolerada, siendo los eventos adversos más comunes las náuseas, vómitos, mareos, somnolencia y reacciones en la piel.



La evidencia con respecto al dolor neuropático proviene de los estudios no aleatorizados de Penza et al (Penza et al. 2008) y Freye et al (Freye et al. 2007). Penza et al, realizaron un estudio no ciego donde se evaluó la seguridad, tolerabilidad y eficacia de la buprenorfina transdérmica en pacientes con dolor neuropático (n=30), empezando en 35mcg/h hasta una dosis máxima de 70ug/h. Se incluyeron pacientes con dolor crónico con un puntaje mayor a 5 medido con escala visual análoga. Se inició con 35mcg/h aumentando hasta 70.0mcg/h. El desenlace principal fue alivio del dolor al menos 30%, al día 42. Nueve pacientes dejaron el estudio por eventos adversos, mayormente náuseas y somnolencia durante el día, en el resto la buprenorfina fue bien tolerada. Aproximadamente, el 40% de los pacientes alcanzaron al menos 30% de reducción del dolor. La buprenorfina transdérmica fue bien tolerada. Los autores del estudio concluyeron que se requieren ensayos controlados, y sugieren el uso de la buprenorfina transdérmica como tercera línea de tratamiento. Este estudio tiene limitaciones por que fue un estudio no aleatorizado, el tamaño de muestra es pequeño, las pérdidas en el seguimiento por eventos adversos son considerables, por lo que la calidad de la evidencia es baja. Freye et al, realizaron un estudio donde los pacientes fueron rotados de dosis altas de morfina a buprenorfina transdérmica debido a los efectos adversos y por analgesia insuficiente (n=42). La buprenorfina transdérmica se administró en dosis de 52.5ug/h o más. El tratamiento tuvo una duración de 10 semanas a un año. Los pacientes experimentaron “buen” o “muy buen” alivio del dolor en un 76%. El 11.9% presentó efectos adversos (mayormente efectos en la piel) pero no discontinuaron la medicación.

Si bien una parte de la evaluación realizada por la presente ETS (pacientes con dolor neuropático) responde a nuestra pregunta PICO de interés, la evidencia utilizada corresponde a estudios observacionales, con tamaños de muestra menor a 50 pacientes, sin comparador, por lo que se consideran de baja calidad.



### iii. REVISIONES SISTEMÁTICAS

#### **Wiffen PJ et al (2015) – Buprenorphine for neuropathic pain in adults (Wiffen et al. 2015)**



Wiffen et al, realizaron una revisión sistemática Cochrane en el 2015, para evaluar la eficacia analgésica de la buprenorfina para dolor crónico neuropático en adultos, y los eventos adversos relacionados a su uso. Para ello, realizaron una búsqueda de ECAs en que la buprenorfina haya sido usada para tratar dolor neuropático en adultos, donde los criterios de inclusión fueron estudios aleatorizados, doble ciego, de dos o más semanas de duración, comparando cualquier dosis oral o formulación de buprenorfina contra placebo o contra otro tratamiento activo en dolor crónico neuropático. Los autores encontraron 10 estudios publicados, y uno con resultados en ClinicalTrials.gov. Ninguno de los 11 estudios cumplió con los criterios de inclusión. Entre las razones por las cuales se excluyeron los estudios se encuentran que dos eran revisiones sin información primaria de estudios clínicos, cinco eran ECAs en las que no se analizaban por separado los tipos de dolor, dos estudios no eran doble ciego, uno no fue aleatorizado y el último era de corta duración con el objetivo de identificar razones de conversión. Por ello, los autores concluyeron que no hay evidencia que apoye o refute la sugerencia de que buprenorfina funcione en el alivio del dolor neuropático.



Esta revisión sistemática Cochrane, muestra que la búsqueda realizada hasta junio 2015 no identificó estudios con alta calidad metodológica, lo que no permitió la evaluación de la eficacia de la buprenorfina para el tratamiento del dolor neuropático. De manera que, se requieren más estudios de calidad para poder determinar si este medicamento proporciona algún beneficio mayor o adicional al que otorgan las alternativas de tratamiento actualmente disponibles en EsSalud.

#### iv. ESTUDIOS PRIMARIOS

##### **Simpson et al., 2016- “Transdermal Buprenorphine Relieves Neuropathic Pain: A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Trial in Diabetic Peripheral Neuropathic Pain” (Simpson and Wlodarczyk 2016).**

Este ensayo clínico aleatorizado (ECA), multicéntrico, doble ciego, placebo controlado, de grupos paralelos tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de la buprenorfina transdérmica en pacientes diabéticos con dolor neuropático periférico.

En este ECA se incluyeron 186 pacientes con diagnóstico de diabetes 1 y 2, con controles de glicemia estables durante los últimos 3 meses, con dolor neuropático moderado a severo ( $\geq 4/10$ ) en tratamiento analgésico no opioide estable, por lo menos 6 meses con tratamiento convencional. Se excluyeron los pacientes en tratamiento con opioides fuertes (i.e. Oxycodona o morfina) y los que presentaban alguna patología dermatológica que impidiera el uso correcto del parche. A los pacientes se les permitió continuar con medicamentos antidepresivos y antiepilepticos, sin embargo, se les suspendió el uso de opioides débiles (i.e. codeína, tramal) y AINES en la visita de tamiz.

El estudio se dividió en tres fases: una fase de una semana de tamiz, una fase de evaluación a las 12 semanas, y una fase de tres semanas de reducción progresiva del opioide. En la fase de tamiz, los pacientes fueron evaluados y asignados aleatoriamente al grupo de tratamiento o al grupo placebo, en proporciones iguales. En la fase de evaluación, durante seis semanas se les evaluaba semanalmente, luego se les siguió cada quince días. Durante las doce semanas se permitió la titulación de la dosis.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir buprenorfina (n=93) o placebo (n=93). La dosis inicial fue de 5mcg, pero se tituló hasta un máximo de 40mg/h. Se usó paracetamol como medicación de rescate. Se les permitió continuar con las dosis previas de antidepresivos, antiepilepticos y otros fármacos contra el dolor neuropático.

El desenlace principal de eficacia fue la proporción de pacientes que alcanzó una reducción del 30% de la intensidad del dolor a la semana 12 en comparación con la línea de base, utilizando una escala numérica de dolor del 0 al 11 (donde 0 es igual a ausencia del dolor y 11 es el peor dolor posible). Los desenlaces secundarios fueron la proporción de pacientes que alcanzaron el 50% de reducción en la intensidad de dolor a la semana 12; la intensidad del dolor durante la noche; el alivio del dolor medido en una escala del 0 al 5, donde 0 equivale a alivio completo y 5 a empeoramiento del dolor; la frecuencia de uso de medicación de rescate; la interferencia del sueño por dolor, medido mediante una escala de interferencia del sueño por dolor (DSIS, por sus siglas en inglés); la depresión que se midió a través de la escala de Beck; y la calidad de vida que se midió a través del HRQOL.





Cabe resaltar que una buena proporción de pacientes no completó el estudio (buprenorfina 37 de 93, placebo 24 de 93), por eventos adversos, principalmente náuseas y vómitos en el grupo de buprenorfina.

Una tendencia no significativa favoreció al grupo de buprenorfina dentro del análisis realizado a la población por intención de tratar (intention-to-treat) en donde se observó una mayor proporción de pacientes con reducción del 30% de la intensidad del dolor a la semana 12, en comparación con placebo (51,7% vs. 41,3%,  $P=0,175$ , respectivamente). En el análisis realizado a la población por protocolo (i.e. población asignada al tratamiento que completó el estudio, que mantuvieron adherencia a la medicación asignada, y sin desviaciones mayores al protocolo), más pacientes del grupo buprenorfina (86,3%) que en el grupo placebo (56,6%,  $p < 0,001$ ) experimentaron una reducción del 30% en el dolor promedio frente al basal en la semana 12.

Este ensayo clínico responde de manera indirecta a la pregunta PICO del presente dictamen, pues no se realiza una comparación cabeza a cabeza con alguno de los medicamentos incluidos en la pregunta PICO, sino que se compara contra placebo. Los autores del estudio concluyeron que, cuando la buprenorfina transdérmica era bien tolerada, resulta en un tratamiento eficaz para el dolor neuropático en pacientes diabéticos y que podría ser una opción de manejo para esta condición. Asimismo, recalcaron que las náuseas y el estreñimiento deben ser manejados proactivamente para optimizar los resultados del tratamiento. Sin embargo, la conclusión de eficacia de este estudio proviene del análisis "por protocolo", que, aunque robusto (con un  $p < 0,001$ ), debe ser tomada en cuenta con precaución. Los autores realizaron este tipo de análisis, además del ITT debido al gran número de pacientes que discontinuaron el tratamiento por eventos adversos. Al realizar un análisis "por protocolo" se pierden las ventajas de la aleatorización, por lo que los resultados que se obtienen están sujetos a mayor sesgo y finalmente, genera resultados con un nivel de incertidumbre que no permiten conclusiones sólidas. Además, de acuerdo a los resultados del análisis por intención a tratar, en la que sí se mantiene la aleatorización, no se encuentra diferencia entre la buprenorfina transdérmica y el placebo en el tratamiento del dolor neuropático. Dada esta incertidumbre, no se podría justificar el uso de buprenorfina transdérmica en parche como tratamiento para el dolor neuropático, aunque podría reservarse para cuando ya no haya otras opciones de tratamiento y además el dolor afecte severamente la calidad de vida de las personas.

**Sittl R et al – "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" (Sittl, Griessinger, and Likar 2003).**

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 crónico, incluyendo dolor oncológico 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 (77.1%) y no oncológico incluyendo dolor neuropático (22.9%), que fracasaron a tratamiento previo con analgésicos opioides débiles. Los criterios de exclusión fueron pacientes embarazadas, 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 en las dosificaciones de 35.0 y 52.5-mcg/h se asoció con tasas de respuesta significativamente mayores que el placebo (36,6% y 47,5%, frente a 16,2%,  $P = 0,032$  y  $P = 0,003$ ; respectivamente). La diferencia en la tasa de respuesta (33,3%) entre buprenorfina transdérmica de 70,0 mcg/ h y placebo no alcanzó significancia estadística.

Los pacientes tratados con buprenorfina transdérmica experimentaron una reducción del 56,7% del uso de analgésicos de rescate sublingual con respecto al basal durante el estudio, en comparación con una reducción del 8% con el parche placebo ( $p=0.002$ ). Un total de 43,5% de los pacientes tratados con buprenorfina transdérmica informó buen o completo el alivio del dolor en comparación con 32.4% en el grupo placebo, no se reporta el valor p de dicha diferencia.

La intensidad del dolor se redujo de una manera dependiente de la dosis con buprenorfina transdérmica, y la duración del sueño nocturno ininterrumpido por dolor mejoró al 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 durante el estudio. Cabe resaltar, que no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de buprenorfina y placebo en relación a la incidencia de eventos adversos.

Los eventos adversos más comunes fueron del sistema nervioso central (i.e. mareos, náuseas, etc.) y síntomas gastrointestinales (i.e. vómitos, constipación). La mayoría de los eventos 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 es un analgésico eficaz en el tratamiento del dolor severo crónico. Los pacientes tratados con esta formulación de buprenorfina mostraron una mejor duración del sueño nocturno y menor necesidad de analgésicos de rescate.

Este estudio responde de manera indirecta a la pregunta PICO del presente dictamen, aunque con algunas limitaciones metodológicas que deben ser tomadas en cuenta. 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. De acuerdo al diseño del estudio, se permitió una tableta de buprenorfina sublingual de rescate, la cual no se consideró como un indicador de falta de respuesta, lo que podría sesgar la medición de la eficacia de la buprenorfina transdérmica, pues los pacientes estarían recibiendo mayor dosis total de buprenorfina. Este estudio, aunque con limitaciones, responde a la pregunta PICO evaluada en el presente dictamen y es considerado por la comunidad médica uno de los estudios pivotaes que sustentan el uso de buprenorfina transdérmica para el tratamiento del dolor crónico.

**Sorge y Sittl – “Transdermal buprenorphine in the treatment of chronic pain: results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study” (Jürgen Sorge and Sittl 2004)**

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 y 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), que se cambiaban cada 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 el grupo de buprenorfina transdérmica en comparación con el grupo placebo y en comparación con el número de tabletas de buprenorfina sublingual (SL) usados en los 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. Durante la fase doble ciego, la proporción de pacientes que informaron dormir durante >6 horas ininterrumpidas aumentó un 6,4% en el grupo de buprenorfina transdérmica en comparación con una disminución de 5,9% en el grupo placebo.

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

Los autores del estudio 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 sin dolor, y refieren que se puede considerar una opción terapéutica para el tratamiento de dolor crónico moderado a severo.

Este estudio responde de manera indirecta a la pregunta PICO evaluada en el presente dictamen. Este estudio ha sido considerado en el presente dictamen porque corresponde a uno de los estudios pivotaes del uso de buprenorfina transdérmica para el tratamiento del dolor crónico. El estudio presenta como principales limitaciones que, el dolor oncológico y no oncológico estaban incluidos en un mismo grupo, el tamaño de muestra es pequeño y el tiempo de seguimiento es corto.

**Hakl M. (2012) –Transdermal buprenorphine in clinical practice: a multicenter, postmarketing study in the Czech Republic, with a focus on neuropathic pain components (Hakl 2012).**

El objetivo de este estudio post-marketing, prospectivo, no ciego, de un solo brazo, realizado en la República Checa, fue evaluar la efectividad y seguridad de la buprenorfina transdérmica en parche en pacientes con dolor moderado a severo crónico oncológico o no oncológico que no responde a analgésicos no opioides. El estudio fue financiado por Grünenthal Chech s.r.o.

En este estudio los pacientes recibieron buprenorfina transdérmica en parche en dosis de 35. 52.2 o 70 ug/h, con cambio de parche dos veces por semana y se realizó el seguimiento por tres meses. La dosis inicial fue seleccionada por el médico tratante y fue modificada en casos necesarios en las visitas de seguimientos. Se permitió analgésicos concomitantes y terapia adyuvante, co-analgésicos, laxantes, etc. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con dolor crónico oncológico o no oncológico. En el caso de los pacientes con dolor no oncológico, eran pacientes con



dolor severo neuropático o musculoesquelético, que habían fallado en responder previamente a analgésicos no opioides.

Los desenlaces evaluados fueron la intensidad del dolor, que se midió usando una escala numérica del 0 al 10 (0=no dolor y 10=peor dolor posible, extremo); el alivio del dolor se midió usando una escala de 5 puntos ("muy bueno", "bueno", "satisfactorio", "pobre" y "ningún alivio"); la calidad del sueño usando una escala de 4 puntos ("mejoría significativa", "mejoría", "leve deterioro" y "deterioro").

Se evaluaron 617 pacientes, de los cuales 203 (33%), eran pacientes con dolor neuropático. Al tercer mes de seguimiento, la media de intensidad de dolor redujo significativamente, así, de un puntaje promedio de 6.8 en la línea de base a un 2.4 al tercer mes ( $p < 0.01$ ). En un análisis de subgrupo de los pacientes con dolor neuropático, el puntaje promedio de intensidad del dolor disminuyó de 7.0 en la línea de base a 3.0 al tercer mes ( $p < 0.01$ ). Además, reportaron mejora en la calidad del sueño. La terapia analgésica suplementaria permaneció sin cambios, mientras que el tratamiento con antieméticos y laxantes disminuyó (25.1% al inicio vs 17.7%). En cuanto a la seguridad 3.2% presentaron eventos adversos no serios, mayormente reacciones dérmicas locales. Es importante resaltar que los pacientes no presentaron tolerancia analgésica al tratamiento, incluyendo los pacientes con dolor neuropático.

De acuerdo a los autores, este estudio refuerza la evidencia previa de eficacia de la buprenorfina transdérmica, mostrando que puede reemplazar el tratamiento previo con otros opioides o con AINES. Además, en el sub-análisis, encontraron efectividad analgésica y seguridad en los pacientes con dolor neuropático. Observándose una reducción significativa de la intensidad del dolor, que las pérdidas en el seguimiento por falta de analgesia solo se dieron en 15 pacientes y que casi el 70% de los pacientes mostró mejoría en la calidad del sueño.

Este estudio prospectivo, responde de manera indirecta a la pregunta PICO del presente dictamen, aunque solo un tercio de la muestra correspondió a personas con dolor neuropático. Además, debido a la falta de aleatorización, los resultados deben ser interpretados con cautela. Al no ser un estudio comparativo y ciego no podemos asegurar que la disminución del dolor se deba únicamente al tratamiento por buprenorfina transdérmica. Además, los pacientes podían recibir tratamiento concomitante, lo que también podría confundir los resultados finales. Por otro lado, el tamaño de muestra es mayor en comparación a los estudios previamente mencionados en este dictamen y es el único en el que se realiza un análisis de subgrupo para dolor neuropático. En el estudio no se especifica si el análisis de subgrupo fue planeado "a priori" o si fue un hallazgo durante el análisis de los datos, lo cual es importante distinguir pues siempre cabe la posibilidad que el efecto pueda deberse al azar. Sin embargo, el efecto encontrado es consistente con otros estudios.



**Vondráčková D – “Transdermal buprenorphine in clinical practice: a multicenter, noninterventional postmarketing study in the Czech Republic”.(Vondráčková 2012)**

El objetivo de este estudio post-marketing, prospectivo, no ciego, no intervencionista, realizado en la República Checa, fue evaluar el uso de los parches de buprenorfina en la práctica clínica. Se incluyeron pacientes con dolor oncológico moderado a severo, o dolor no oncológico crónico severo con inadecuado control por no opioides, a los que se les prescribió buprenorfina transdérmica en parche 35, 52.5 o 70 mcg/h, y se les evaluó por 3 meses. En todos se permitió analgésicos concomitantes y terapia adyuvante.

Se evaluaron 630 personas, de las cuales más del 60% tenía dolor oncológico. En cuanto a los pacientes con dolor no oncológico, el 25.9% era por dolor neuropático. Comparado con la línea de base, la media de la intensidad del dolor disminuyó significativamente ( $p < 0.01$ ) al mes de tratamiento y al final del seguimiento.

Durante el estudio, los analgésicos suplementarios permanecieron sin cambios. Se redujo el uso de laxantes y antieméticos de un 30.9% a un 23.3% al final del estudio. Los eventos adversos no serios ocurrieron en un 3% de los pacientes. No se reportaron EAS.

Este estudio responde de manera indirecta a la pregunta PICO del presente dictamen. Los autores del estudio concluyeron que, en la práctica clínica, en la República Checa, los parches de buprenorfina eran eficaces y bien tolerados en pacientes con dolor crónico oncológico y no oncológico moderado a severo en pacientes con dolor o dolor crónico severos con inadecuado control por no-opioides. Sin embargo, hay algunas limitaciones a tomar en cuenta que incluyen la falta de aleatorización por lo que no está exento de efectos de confusión; y que tanto el dolor oncológico como el no oncológico donde se incluye al dolor neuropático fueron evaluados en un mismo grupo durante el análisis. No obstante, los resultados observados también guardan consistencia con los encontrados en los ensayos clínicos previos incluyendo el estudio post-marketing

**Przeklasa-Muszynska y Dobrogowski J – “Transdermal buprenorphine for the treatment of moderate to severe chronic pain: results from a large multicenter, non-interventional post-marketing study in Poland”.(Przeklasa-Muszynska and Dobrogowski 2011)**

Przeklasa-Muszynska y Dobrogowski J, evaluaron el uso de buprenorfina en parches transdérmicos en la práctica clínica. Este estudio post-marketing, prospectivo, no ciego, realizado en Polonia, incluyó pacientes con dolor oncológico moderado a severo, o dolor no oncológico crónico severo con inadecuado control por no opioides. Se les prescribió buprenorfina transdérmica en parche 35, 52.5 o 70 mcg/h, y se les

evaluó por 3 meses. En todos se permitió analgésicos concomitantes y terapia adyuvante.

Se enrolaron 4030 pacientes, el 80.7% tenía dolor oncológico. Los pacientes con dolor no oncológico eran mayormente músculo-esquelético o neuropático. La media de la intensidad del dolor, disminuyó 73.5% (de 62.3 a 16.5) a los tres meses de seguimiento. Asimismo, mejoró la calidad del sueño. El tratamiento se discontinuó en 3.3% de los casos por falta de efecto analgésico, y en un 0.8% por eventos adversos. Todos los eventos adversos que se presentaron fueron no serios, comúnmente reacciones en piel y vómitos.

Este estudio responde a la pregunta PICO del presente dictamen. Los autores concluyen, que, en la práctica clínica, la buprenorfina transdérmica fue efectiva y generalmente bien tolerada en los pacientes con dolor oncológico crónico moderado a severo o en dolor crónico severo no maligno no adecuadamente controlado con analgésicos no- opioides. Algunas de las limitaciones incluyen que, el estudio es no aleatorizado por lo que no está exento del efecto de variables de confusión y que tanto el dolor oncológico como el no oncológico donde se incluye al dolor neuropático fueron evaluados en un mismo grupo durante el análisis. De igual manera, este estudio también guarda consistencia con lo observado en los estudios descritos previamente.

**Likar et al- “Long-Term management of chronic Pain with transdermal buprenorphine: a multicenter, Open-label, follow-up study in patients from three Short-Term Clinical trials” (Likar, Kayser, and Sittl 2006)**

Este estudio multicéntrico, no ciego, de seguimiento a largo plazo tuvo como objetivo evaluar la eficacia y tolerabilidad del uso de la buprenorfina transdérmica en el manejo del dolor crónico oncológico y no oncológico, moderado a severo. Los pacientes con dolor no oncológico presentaban dolor musculo-esquelético y neuropático (i.e. miembro fantasma, polineuropatía y neuralgia post herpética). El estudio fue financiado por Grünenthal GmbH, Aachen, Alemania.

Se incluyeron a 239 pacientes de ensayos clínicos previos (Böhme and Likar 2003; Sittl, Griessinger, and Likar 2003; Jürgen Sorge and Sittl 2004) que optaron por continuar el tratamiento con buprenorfina transdérmica de 35 mcg/ h y comprimidos sublinguales de buprenorfina (0,2 mg) como medicación de rescate. Del total de pacientes 134 tenían dolor oncológico, 105 tenían dolor no oncológico, de los cuales 27 tenían dolor neuropático.

Todos los pacientes enrolados recibieron buprenorfina transdérmica 35mcg/h, cada 72 horas, y se les hacía visitas de seguimiento cada 2 semanas durante las primeras 4 semanas y cada 4 semanas durante el resto de su participación en el estudio.



Los resultados se midieron en relación al alivio del dolor se midió de manera retrospectiva durante cada visita mediante una escala verbal de 4 puntos ("no satisfactorio", "satisfactorio", "bueno" y "completo"), al número de tabletas de buprenorfina sublingual que requirió como medicación de rescate, y facilidad en el manejo de los parches, eventos adversos y número de parches usados. También calificaron la facilidad de manejo del parche utilizando una escala de puntuación de 3 puntos ("sin problemas", "problemas menores" y "dificultad que requería ayuda"). Los patrones de aumento de la dosis y la estabilidad de la dosis se controlaron con el tiempo. La adherencia al tratamiento se determinó en base al número de pacientes que cumplieron con el esquema de dosificación. Los eventos adversos fueron documentados por tipo, intensidad, ubicación (sistémica o local) y relación con la medicación del estudio. Se midió adherencia como el reporte del cumplimiento del esquema de dosis asignado y el cambio de parche cada 72 horas.

En el manejo del dolor crónico son importantes los patrones de escalamiento de la dosis y de la estabilización de la dosis. El escalamiento de la dosis podría significar que la enfermedad está progresando o podría significar que se está desarrollando tolerancia analgésica. Para evaluar la estabilidad de la dosis, se calculó el total de dosis de buprenorfina diaria, incluyendo la buprenorfina de los parches como de las tabletas sublinguales durante 30 días. Así se calculó la media de dosis diaria usada durante un mes. Se consideró que la dosis era estable cuando la media de la dosis diaria usada por mes no variaba más de  $\pm 0.2\text{mg}$ , es decir el equivalente a la dosis de una tableta sublingual.

La duración media de la participación fue de 7,5 meses, y 37 (15,5%) pacientes participaron durante más de 12 meses. El alivio del dolor fue reportado como "completo" por 2,9%, "bueno" por 38,1% y como "satisfactorio" por 53,3% de los pacientes con dolor no oncológico. Del total de pacientes, la mayoría (65,9%) de los pacientes manejó su dolor sólo con el parche o no tomó más de 1 tableta sublingual por día para el dolor irruptivo. El parche de buprenorfina fue generalmente bien tolerado y 188 (78,7%) pacientes fueron considerados adherentes al tratamiento.

En cuanto a la estabilidad de la dosis administrada, en los pacientes que continuaron el tratamiento por más de 12 meses, la dosis fue estable por más de 7 meses en el 17,2% de los pacientes y por más de 11 meses en el 13,8% de los pacientes.

Las reacciones adversas sistémicas más frecuentes fueron náuseas (9,2%), mareos (4,6%), vómitos (4,2%), estreñimiento (3,8%) y cansancio (2,9%), mientras que las reacciones adversas locales más frecuentes fueron eritema 12,1%, prurito (10,5%) y exantema (8,8%).

Cabe resaltar que hubo un número importantes de pacientes ( $n=72$ , 30,1%) de pacientes que descontinuaron el estudio por control insuficiente del dolor.

Limitaciones del estudio son que es no ciego y la ausencia de grupo control o brazo comparador. Los pacientes no fueron una muestra aleatoria, sino pacientes voluntarios





de los ensayos clínicos anteriores (Böhme and Likar 2003; Sittl, Griessinger, and Likar 2003; Jürgen Sorge and Sittl 2004) por lo que existe la posibilidad que los pacientes que no alcanzaron alivio aceptable del dolor en los estudios originales escogieron no entrar en este estudio de seguimiento. Lo que puede sesgar los resultados del estudio a favor de la buprenorfina. Hay sesgo de recuerdo porque los pacientes reportaban retrospectivamente el alivio del dolor y podría estar influenciado por el estado actual en el momento de la visita. Teniéndose en cuenta que la valoración del dolor es subjetiva.

En cuanto a la tolerancia del dolor, en este estudio el 44% de los pacientes usó una dosis estable de buprenorfina a lo largo del estudio.

El estudio concluye que los parches de buprenorfina proveen una adecuada analgesia con un perfil de tolerabilidad aceptable y estuvo asociado a una alta tasa de adherencia a largo plazo.

Este estudio responde a la pregunta PICO de interés. A pesar de ser un estudio observacional ha sido incluido en este dictamen porque aporta información adicional a los ensayos clínicos. Es un estudio a largo plazo, donde se ha podido extraer información sobre la eficacia a largo plazo, sobre la tolerabilidad y seguridad, y sobre el desarrollo de la tolerancia analgésica. La tolerancia analgésica es importante en el contexto del dolor neuropático porque este tipo de dolor crónico puede requerir tratamiento por tiempo prolongado, por lo que el mejor tratamiento para esta droga debe tomar en cuenta que sea una droga con la mayor estabilidad de dosis posible por el mayor tiempo posible.

**Muriel et al – “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” (Muriel et al. 2005).**

Muriel et al, realizaron un estudio no ciego, multicéntrico, no 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 evaluado en una escala de 5 categorías y la calidad de vida se evaluó mediante la Escala Europea sobre 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 TDS 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 del estudio concluyeron que, en la población estudiada, la buprenorfina TDS fue efectiva en aliviar el dolor y bien tolerada.

Este estudio responde a la pregunta PICO de interés, sin embargo, este es un estudio observacional no aleatorizado, por lo que la calidad de la evidencia es baja.

### **USO DE BUPRENORFINA TRANSDÉRMICA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL**

**Filitz et al – “Effects of intermittent hemodialysis on buprenorphine and norbuprenorphine plasma concentrations un chronic pain patients treated with transdermal buprenorphine” (Filitz et al. 2006)**

En una cohorte prospectiva, Filitz et al. evaluaron el impacto de la hemodiálisis administrada intermitentemente en el tratamiento con buprenorfina transdérmica en pacientes con dolor crónico y con enfermedad renal terminal.

En una muestra pequeña ( $n=10$ ) de pacientes con dolor crónico que requería tratamiento con opioides fuertes e insuficiencia renal terminal en hemodiálisis, recibieron buprenorfina transdérmica durante al menos una semana. En ellos, se midieron las concentraciones plasmáticas de la buprenorfina y su metabolito norbuprenorfina, antes y después de la hemodiálisis. Asimismo, se midió la intensidad del dolor mediante una escala numérica del 0 al 10 (0=no dolor; 10=peor dolor imaginable), antes y después de la hemodiálisis. Antes de realizar las mediciones, se ajustaron las dosis de buprenorfina hasta que los pacientes alcanzaran una intensidad del dolor estable menor a cuatro.

Las concentraciones plasmáticas de la droga y la intensidad del dolor se compararon antes y después de la hemodiálisis utilizando la prueba de Wilcoxon y las correlaciones se calcularon usando el coeficiente R de Spearman.

La mediana de la concentración plasmática de buprenorfina fue de 0.16 ng/ml 80.10 – 0.52 ng/ml) antes de la hemodiálisis y 0.23 ng/ml (0.12- 0.56mg/ml) después de la hemodiálisis. Hubo una correlación significativa entre los niveles plasmáticos y las dosis administradas de buprenorfina ( $R= 0.74$ ,  $p<0.05$ ). No hubo diferencias en cuanto a la intensidad del dolor antes ( $2.4 \pm 0.5$ ) y después ( $2.3 \pm 0.7$ ) de la hemodiálisis.

Adicionalmente, en este estudio se recalca que la buprenorfina transdérmica es particularmente útil en pacientes que no pueden deglutir, que tienen trastornos gastrointestinales o náuseas/vómitos pre-existentes.

Los autores concluyeron que, no hubo concentraciones plasmáticas elevadas de buprenorfina o su metabolito norbuprenorfina en los niveles de plasma de los pacientes con insuficiencia renal que utilizaban parche transdérmico de 35mcg/h, 52.5 mcg/h y 70 mcg/h. Además, la hemodiálisis no afectó los niveles plasmáticos de buprenorfina, los que llevó a un efecto analgésico estable durante el tratamiento.

Este estudio, responde a la pregunta PICO de interés del dictamen para la población de pacientes con insuficiencia renal, especialmente porque es el único que estudia el efecto de la insuficiencia renal y la hemodiálisis en la eficacia y seguridad del tratamiento analgésico con buprenorfina transdérmica. Cabe resaltar, que entre las limitaciones del estudio se encuentran que no es un ensayo clínico aleatorizado y que es una muestra muy pequeña.



### **EVIDENCIA REFERENTE AL USO DE BUPRENORFINA EN PACIENTES CON DIFICULTADES CON LA VÍA DE ADMINISTRACIÓN:**

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

#### **ESMO Guidelines Working Group 2012 - "Management of Cancer Pain: ESMO Clinical Practice Guidelines" (Ripamonti et al. 2012).**

Esta GPC fue elaborada por el grupo ESMO, con el objetivo de emitir recomendaciones para el manejo del dolor oncológico.

En relación a la evidencia identificada, la GPC refiere que a pesar que se ha evidenciado un aumento en el uso de opioides fuertes en parches transdérmicos, no existen estudios comparativos de alta calidad que demuestren que dichos opioides son mejores que la morfina en términos de eficacia y seguridad.

Por otro lado, señala que la buprenorfina transdérmica debe reservarse para pacientes que usen dosis estables de opioides, y que generalmente son el tratamiento de elección para pacientes que no pueden deglutir, que tienen poca tolerancia a la morfina y pacientes con pobre adherencia. Asimismo, recalca que la buprenorfina tiene un rol en el tratamiento analgésico de pacientes con insuficiencia renal o en hemodiálisis, dado que en estos casos no requiere una disminución de la dosis y que es excretada principalmente a través del metabolito norbuprenorfina. En ese sentido, la GPC recomienda que la buprenorfina es uno de los opioides más seguros en pacientes con insuficiencia renal crónica estadios 4 y 5, es decir con una tasa de filtración glomerular menor a 30ml/min.



Cabe resaltar que esta GPC abarca una población distinta a la población de interés en la pregunta PICO en relación a la condición clínica de fondo, por lo que corresponde a evidencia indirecta. Sin embargo, se ha tomado en cuenta porque emite recomendaciones del uso de buprenorfina para pacientes con características particulares (i.e. insuficiencia renal, dificultad de la vía de administración oral).



**Scottish Intercollegiate Guidelines Network. 2013. Management of Chronic Pain: A National Clinical Guideline. Healthcare Improvement Scotland (Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2013)**

Esta guía provee recomendaciones basadas en evidencia actual para la mejor práctica en la evaluación y manejo de adultos con dolor crónico no-maligno en establecimientos de salud no especializados.



En relación a la buprenorfina transdérmica, manifiestan que es de utilidad si se presentan problemas con la administración vía oral, y que tiene acumulación mínima de metabolitos activos en falla renal. Para la conversión de morfina oral a buprenorfina transdérmica, recomiendan buscar asesoría de un especialista. Enfatizan que su manejo debe enfocarse tanto en estrategias no-farmacológicas como en drogas analgésicas. En esta vía, los opioides fuertes, como la buprenorfina, deben ser considerados sólo después de una evaluación completa y como parte de un plan de manejo más amplio, en vez de agentes independientes.

Las guías SIGN (red de guías de Escocia) son producidas utilizando una metodología estándar que ha sido evaluada y acreditada por el Servicio Nacional de Salud del Reino Unido (NHS).



## V. DISCUSIÓN

El presente dictamen expone la evidencia en relación a la eficacia y seguridad del uso de buprenorfina transdérmica para el tratamiento del dolor neuropático.

De acuerdo a lo revisado, no hay suficiente evidencia disponible que sugiera que la buprenorfina transdérmica sea eficaz para el tratamiento del dolor neuropático, en comparación con los otros medicamentos incluidos en la pregunta PICO. En ese sentido, las GPC evaluadas recomiendan como tratamientos de primera, segunda y tercera línea, medicamentos distintos a la buprenorfina (i.e. gabapentina, amitriptilina, carbamazepina, ácido valproico, fluoxetina, sertralina, tramadol), las cuales se encuentran disponibles en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.

Sin embargo, en algunos grupos de pacientes específicos el uso de medicamentos actualmente disponibles para el tratamiento del dolor neuropático está asociado a eventos adversos que requerirían la suspensión del tratamiento o disminución de la dosis (i.e. insuficiencia renal concomitante) o a condiciones clínicas basales que dificultan la administración del tratamiento (i.e. dificultad para el uso de la vía de administración oral o difícil acceso para bloqueo neural). Considerando estos escenarios, el presente dictamen expone la evidencia acerca del uso de buprenorfina transdérmica como una alternativa en el tratamiento del dolor neuropático por tener una vía de administración distinta y por el perfil de seguridad favorable en dichos grupos de pacientes.

Así, por ejemplo, en el caso de los pacientes que requieren opioides como tratamiento para el dolor neuropático, y que presentaban además insuficiencia renal, se presentan algunos desafíos que se explican a continuación. La mayoría de los opioides tienen metabolitos activos, que son eliminados por vía renal. Por ende, cuanto menor sea la tasa de filtración glomerular, mayor es la vida media de estos opioides y los pacientes están en mayor riesgo de tener eventos adversos relacionados a la posible acumulación de la droga o de sus metabolitos. Consecuentemente la dosificación debe ser dada cuidadosamente de acuerdo a las vidas medias de los opioides y a los efectos clínicos de la acumulación de metabolitos, teniendo en cuenta las propiedades farmacológicas y clínicas de cada opioide. Por otro lado, los opioides generalmente se eliminan durante la hemodiálisis llevando a que los efectos de la analgesia sean poco predecibles, más aún si se considera que, la eficacia analgésica del opioide depende de la frecuencia de la dosis y de un estado constante de las concentraciones plasmáticas. Así, la principal evidencia, en relación al uso de buprenorfina para pacientes con insuficiencia renal concomitante, proviene de un estudio observacional que evaluó el uso de buprenorfina transdérmica para dolor neuropático, publicado por Filitz et al., donde la buprenorfina aparece como opioide de elección ya que se encuentra entre las drogas más seguras en casos de falla renal y hemodiálisis (Filitz et al. 2006), dado que hay menor acumulación de metabolitos y porque las concentraciones plasmáticas se mantienen más estables a pesar de la hemodiálisis (Niscola et al. 2010). A diferencia de otros opioides con los que hay mayor riesgo de

presentar eventos adversos debido a la acumulación de los metabolitos, la farmacocinética de la buprenorfina no se altera por disfunción renal o por la hemodiálisis, por lo que es posible usarla sin la necesidad de ajustar las dosis. Esta conclusión se encuentra en concordancia con otras revisiones en donde se resalta que la buprenorfina es segura y tolerable para el manejo de pacientes en riesgo, incluyendo pacientes con insuficiencia renal/hemodiálisis, diabéticos y ancianos (Tassinari et al. 2011; Kress 2009).

Asimismo, se han considerado a los pacientes que presentaban intolerancia oral o falta de acceso para el abordaje para bloqueos neurales, donde la buprenorfina transdérmica podría ser una opción válida por la vía de administración transdérmica. En cuanto el uso de la vía transdérmica como alternativa (por ejemplo, en casos de intolerancia oral, problemas de deglución, vómitos, etc.) la evidencia encontrada es indirecta, pues proviene básicamente de GPC para el tratamiento de pacientes con dolor crónico oncológico y dolor crónico en general. Estas guías refieren que, se pueden considerar los parches transdérmicos como el tratamiento de elección en pacientes con dolor estable que no pueden deglutir medicamentos orales, con poca tolerancia a la morfina y pacientes con pobre adherencia (Ripamonti et al. 2012), aunque recalca que es una recomendación de mejor práctica basada en la experiencia clínica del grupo desarrollador de la guía (Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2008). Además, ésta recomendación se condice con lo encontrado en ensayos clínicos donde se ha evaluado la buprenorfina contra placebo.

Por otro lado, el único ensayo fase III realizado exclusivamente en población con dolor neuropático (Simpson et al., 2016) se encontró que la buprenorfina transdérmica era eficaz en un grupo de pacientes. No obstante, el estudio mostró incongruencias entre los resultados de eficacia obtenidos por el análisis por intención a tratar y el análisis por protocolo. Sin embargo, se debe tener en cuenta que esto se podría explicar por la alta proporción de pérdidas en el seguimiento, la cual fue mayor en los pacientes que recibían buprenorfina transdérmica principalmente secundarias a náuseas y vómitos no tratadas. A pesar de ello, los resultados favorables en torno a la eficacia de buprenorfina (provenientes de análisis por protocolo de Simpson et al., 2016), se condicen con otros ensayos clínicos aleatorizados también incluidos en el presente dictamen (i.e., Sittl R et al y Sorge y Sittl). Sin embargo, es de notar que todos los ensayos clínicos incluidos presentan limitaciones importantes, por lo cual éstos resultados deben ser tomados con cautela. Así, el ensayo publicado por Simpson et al., 2016 solo incluyó a pacientes con diabetes como condición causante del dolor neuropático; mientras que los otros ensayos mencionados, además de no solo incluir a pacientes con dolor neuropático, presentaron una muestra pequeña, corto tiempo de seguimiento, y sus resultados no se diferenciaron según el tipo de dolor (ya sea oncológico o no oncológico).

Del mismo modo, los estudios postmarketing y los estudios observacionales también mostraron efectividad de la buprenorfina transdérmica en el control del dolor neuropático, sin embargo, la falta de un grupo placebo como comparador no permitiría



afirmar que el efecto observado se deba efectivamente al uso de la buprenorfina transdérmica. A pesar de ello, se incluye este tipo de estudios debido a que aportan información adicional sobre el efecto analgésico de la buprenorfina a largo plazo, así como sobre la tolerabilidad y seguridad.

Asimismo, se tomó en cuenta la evidencia presentada en la ETS de tipo revisión rápida de CADTH, donde los autores de la ETS concluyen que la buprenorfina transdérmica es eficaz en el alivio del dolor, incluyendo el dolor neuropático. Esta ETS, en relación a dolor neuropático, utiliza evidencia proveniente de dos estudios observacionales, uno de los cuales sugiere que la buprenorfina transdérmica podría ser usada como una tercera línea de tratamiento luego de que se encuentre respuesta insuficiente con antiepilépticos y anticonvulsivantes. Además, ambos estudios reportan que la buprenorfina transdérmica fue bien tolerada. Sin embargo, la calidad de la información es baja pues son estudios observacionales y los mismos autores recalcan la necesidad de ensayos clínicos controlados.

La revisión sistemática Cochrane incluida es no concluyente por falta de evidencia que cumpla con sus criterios de inclusión. Ello muestra que el diseño y la calidad de los estudios actualmente existentes dificultan la evaluación de la eficacia de la buprenorfina para el tratamiento del dolor neuropático. Por lo que, se hace evidente la falta de mayor estudio de la buprenorfina transdérmica para el tratamiento dicha condición. Sin embargo, cabe resaltar que, diseñar e implementar estudios experimentales con rigor metodológico alto para evaluar el tratamiento del dolor neuropático es un desafío por cuestiones metodológicas (por ejemplo, dificultad de usar placebo por cuestiones éticas, dificultad de realizar mediciones no sesgadas de dolor porque es una valoración subjetiva del paciente; generalmente no es posible un gran tamaño de muestra y las pérdidas en el seguimiento son frecuentes, etc.). Ante ello, la evidencia incluida en el presente dictamen supone la única evidencia disponible a la fecha que puede ayudar a valorar el uso de buprenorfina en pacientes en quienes otras alternativas de tratamiento no son posibles debido a la vía de administración o a la insuficiencia renal concomitante.

Por otro lado, en cuanto a los eventos adversos, en términos generales es una droga bien tolerada. Así, a diferencia de la morfina y el fentanilo, la buprenorfina no tendría efecto inmunosupresor en rangos de dosis terapéuticas, presenta baja incidencia de eventos adversos del SNC y de constipación (Kress 2009). En cuanto a la dependencia o tolerancia a opioides, en un sistema de vigilancia (RADARS, por sus siglas en inglés), se evaluó la proporción de abuso de la buprenorfina transdérmica en comparación a otros productos de buprenorfina (i.e. buprenorfina sublingual, endovenosa), a parches de fentanilo, a opioides de liberación extendida y a tramadol de liberación extendida, encontrando que la buprenorfina transdérmica tenía proporciones más bajas de abuso (i.e. 16 casos de abuso reportados) comparado con los otros opioides (i.e. 1419 casos de abuso con otras formas de buprenorfina y 5346 casos con opioides de liberación extendida)(Wiegand et al. 2016). En cuanto a la depresión respiratoria, la buprenorfina es el único opioide que a altas dosis tiene un



efecto antagonista sobre los receptores  $\mu$ , por lo que se une a estos, pero sólo los activa débilmente, por lo que es menos posible que cause depresión respiratoria en comparación con otros opioides (i.e. efecto de techo). Así, aún en usuarios previos de opioides, no causa depresión respiratoria a dosis 70 veces mayores que las utilizadas para analgesia



Asimismo, debido a que a la fecha no existe evidencia sólida proveniente de ensayos clínicos aleatorizados y controlados que sean de buena calidad metodológica que incluyan a la población con dolor neuropático con insuficiencia renal concomitante o dificultad por la vía de administración; se recurre a la opinión de expertos. Así, las Dras. Elizabeth Che Hidalgo, Graciela Takemi Ángeles y Vilma Siu Delgado, médicos de COPHOES del hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, señalan que en el contexto de ausencia de otras alternativas aprobadas dentro del contexto de EsSalud para el tratamiento de dolor neuropático con insuficiencia renal o con contraindicaciones en términos de la vía de administración para el uso de otros opioides, la buprenorfina transdérmica sería una alternativa promisoriosa según su experiencia clínica y a la luz de lo que sugiere la escasa evidencia actualmente disponible. Por lo tanto, la opinión de los expertos mencionados es que el uso de buprenorfina transdérmica es una opción válida en los casos de pacientes en que la vía transdérmica es la única vía de administración disponible para el tratamiento del dolor neuropático. Así como en el caso de pacientes con insuficiencia renal concomitante. Por último, las especialistas recalcan el gran impacto del dolor neuropático en la calidad de vida del paciente, lo que obliga a que se consideren alternativas, de entre las disponibles en el mercado peruano, que tengan evidencia aceptable de eficacia y seguridad.



Es de tener en cuenta que el manejo de los pacientes con dolor neuropático es complejo. Es por ello que a la fecha no existe un tratamiento curativo, dejando como alternativa solo tratamientos analgésicos paliativos (e.g., analgésicos tópicos, antiepilépticos, antidepresivos y opioides). Sin embargo, estos tratamientos analgésicos paliativos, suelen tener una respuesta insuficiente y su eficacia es impredecible, ya que solo una minoría de individuos experimenta un beneficio clínico relevante frente a cualquier intervención. A esto se suma, que debido a la cronicidad del dolor estos tratamientos suelen darse por períodos prolongados, dificultando la adherencia. Por lo tanto, el beneficio del tratamiento analgésico en el dolor neuropático es modesto, incluso con el más eficaz de los fármacos disponibles (Finnerup et al. 2015). Esto ha llevado a que, el uso de opioides sea cada vez más aceptado por los expertos para el tratamiento del dolor neuropático (Pergolizzi et al. 2008), incluyendo a la buprenorfina (Kusnik, Likar, and Sittl 2008).

En resumen, no se encontró suficiente evidencia que apoye el uso del parche de buprenorfina en el control de dolor neuropático, ante la existencia de otras alternativas dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud, las cuales son recomendadas como líneas de tratamiento por las guías de práctica clínica internacionales. Estas alternativas incluyen antiepilépticos, antidepresivos y algunos opioides. Sin embargo,



es de notar que existen algunos pacientes con características específicas en los cuales las alternativas de tratamiento en el Petitorio Farmacológico de la institución no supondrán una alternativa debido a dificultades en la vía de administración o a presencia de insuficiencia renal concomitante. Por ello, es necesario buscar otros medicamentos que puedan ser de utilidad en dicho contexto de escasez de tratamientos en una condición de fuerte impacto en la calidad de vida. Así, la poca evidencia encontrada en conjunto con la opinión de expertos, sugeriría que el parche de buprenorfina sería una opción válida para cubrir esta necesidad. En ese sentido, la buprenorfina podría ofrecer una serie de beneficios que incluyen: 1) opción válida de tratamiento para pacientes con problemas de deglución e intolerancia oral; 2) opción segura para pacientes con insuficiencia renal y en hemodiálisis; 3) niveles séricos 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.



## VI. CONCLUSIONES

- El presente dictamen tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad del uso de buprenorfina transdérmica en parches para el tratamiento del dolor neuropático. Como parte de la evaluación se prestó especial atención a los pacientes con enfermedad renal crónica concomitante o que no tienen una vía de administración alternativa para el medicamento analgésico.
- De acuerdo a lo revisado, no hay evidencia disponible que sugiera que la buprenorfina transdérmica sea más eficaz, comparado con otras opciones de tratamiento incluidas en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, para el tratamiento del dolor neuropático.
- Sin embargo, existe alguna evidencia del uso de buprenorfina transdérmica en pacientes que presentan eventos adversos, los cuales llevan a la suspensión o disminución de la dosis del opioide, o que presentan pobre acceso a la vía de administración del medicamento analgésico, condiciones que incluyen a la insuficiencia renal concomitante y dificultad para otras vías de administración (i.e. vía oral, vía de acceso para bloqueo neural). Así, dentro de la búsqueda realizada se identificó un estudio observacional que evaluó el uso de buprenorfina transdérmica para dolor neuropático, publicado por Filitz et al. Adicionalmente, también se identificó evidencia indirecta en torno al uso de buprenorfina transdérmica en pacientes que presentan dificultad para otras vías de administración. Esta evidencia proviene de dos guías de práctica clínica en pacientes con dolor oncológico, las guías de Scottish Intercollegiate Guidelines Network del 2013 y la guía de European Society for Medical Oncology 2012. Asimismo, debido a la escasez de evidencia científica sólida proveniente de ensayos clínicos aleatorizados y controlados; se incluyó también la opinión de expertos, cuya opinión se condice con la evidencia encontrada.
- En conclusión, la evidencia encontrada en torno a la eficacia y seguridad del uso de buprenorfina transdérmica como opción de analgésico para pacientes con dolor neuropático no ha probado que este sea más eficaz que otros tratamientos analgésicos actualmente aprobados en el Petitorio Farmacológico de la institución. Sin embargo, existe un grupo de pacientes, los cuales presentan insuficiencia renal concomitante o dificultad para otras vías de administración que requieren una alternativa de analgésico distinta. La evidencia de uso de buprenorfina transdérmica en estos pacientes proviene de estudios observacionales o evidencia indirecta, que de acorde con la opinión de expertos supondría una opción de tratamiento válida.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación- IETSI, aprueba el uso de buprenorfina transdérmica en pacientes



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 087-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016  
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE BUPRENORFINA PARCHE TRANSDÉRMICO EN PACIENTES CON DOLOR NEUROPÁTICO

con dolor neuropático que presentan insuficiencia renal concomitante o dificultad para otras vías de administración, y que por lo tanto no puedan utilizar las alternativas incluidas en el Petitorio Farmacológico de EsSalud; según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a los resultados obtenidos de los pacientes que se beneficien con dicho tratamiento y a nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.



## VII. RECOMENDACIONES


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

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

- Medición de intensidad del dolor en escala visual análoga a los 15 días, a los 6 meses, y a los 12 meses
- Frecuencia de uso adicional de otros opioides como medicación de rescate
- Frecuencia mensual de dolor irruptivo
- Evaluar adicción a opioides (criterios DSM-5 de trastorno por consumo de opiáceos)
- Comorbilidades (Índice de comorbilidad de Charlson)
- Valoración de funcionalidad/calidad de vida (Índice de Karnofsky)
- Valoración de número de horas que duermen sin dolor (Escala de Pittsburg)
- Frecuencia de eventos adversos asociados al uso de buprenorfina transdérmica




## VIII. BIBLIOGRAFÍA




Attal, N., G. Cruccu, R. Baron, M. Haanpää, P. Hansson, T. S. Jensen, T. Nurmikko, and European Federation of Neurological Societies. 2010. "EFNS Guidelines on the Pharmacological Treatment of Neuropathic Pain: 2010 Revision." *European Journal of Neurology* 17 (9): 1113-e88. doi:10.1111/j.1468-1331.2010.02999.x.

Barrett, Amy M., Melanie A. Lucero, Trong Le, Rebecca L. Robinson, Robert H. Dworkin, and Amy S. Chappell. 2007. "Epidemiology, Public Health Burden, and Treatment of Diabetic Peripheral Neuropathic Pain: A Review." *Pain Medicine (Malden, Mass.)* 8 Suppl 2 (September): S50-62. doi:10.1111/j.1526-4637.2006.00179.x.



Barutell, Carlos, Alberto Camba, José-Ramón González-Escalada, Manuel Rodríguez, and Opioid Group of the Spanish Society for the Study of Pain. 2008. "High Dose Transdermal Buprenorphine for Moderate to Severe Pain in Spanish Pain Centres--a Retrospective Multicenter Safety and Efficacy Study." *Pain Practice: The Official Journal of World Institute of Pain* 8 (5): 355-61. doi:10.1111/j.1533-2500.2008.00205.x.

Böhme, K., and R. Likar. 2003. "Efficacy and Tolerability of a New Opioid Analgesic Formulation, Buprenorphine Transdermal Therapeutic System (TDS), in the Treatment of Patients with Chronic Pain. A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study." *The Pain Clinic* 15 (2): 193-202. doi:10.1163/156856903321579334.



Dahan, Albert. 2006. "Opioid-Induced Respiratory Effects: New Data on Buprenorphine." *Palliative Medicine* 20 Suppl 1: s3-8.

Doth, Alissa H., Per T. Hansson, Mark P. Jensen, and Rod S. Taylor. 2010. "The Burden of Neuropathic Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis of Health Utilities." *Pain* 149 (2): 338-44. doi:10.1016/j.pain.2010.02.034.

Filitz, Jörg, Norbert Griessinger, Reinhard Sittl, Rudi Likar, Jürgen Schüttler, and Wolfgang Koppert. 2006. "Effects of Intermittent Hemodialysis on Buprenorphine and Norbuprenorphine Plasma Concentrations in Chronic Pain Patients Treated with Transdermal Buprenorphine." *European Journal of Pain (London, England)* 10 (8): 743-48. doi:10.1016/j.ejpain.2005.12.001.

Finnerup, Nanna B., Nadine Attal, Simon Haroutounian, Ewan McNicol, Ralf Baron, Robert H. Dworkin, Ian Gilron, et al. 2015. "Pharmacotherapy for Neuropathic Pain in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis." *The Lancet. Neurology* 14 (2): 162-73. doi:10.1016/S1474-4422(14)70251-0.

Freye, Enno, Astrid Anderson-Hillemacher, Ingrid Ritzdorf, and Joseph Victor Levy. 2007. "Opioid Rotation from High-Dose Morphine to Transdermal Buprenorphine (Transtec) in Chronic Pain Patients." *Pain Practice: The Official Journal of World Institute of Pain* 7 (2): 123-29. doi:10.1111/j.1533-2500.2007.00119.x.

Gauthier, A., J. Breuer, D. Carrington, M. Martin, and V. Rémy. 2009. "Epidemiology and Cost of Herpes Zoster and Post-Herpetic Neuralgia in the United Kingdom." *Epidemiology and Infection* 137 (1): 38–47. doi:10.1017/S0950268808000678.

Gilron, Ian, Ralf Baron, and Troels Jensen. 2015. "Neuropathic Pain: Principles of Diagnosis and Treatment." *Mayo Clinic Proceedings* 90 (4): 532–45. doi:10.1016/j.mayocp.2015.01.018.

Griessinger, Norbert, Reinhard Sittl, and Rudolf Likar. 2005. "Transdermal Buprenorphine in Clinical Practice—a Post-Marketing Surveillance Study in 13,179 Patients." *Current Medical Research and Opinion* 21 (8): 1147–56. doi:10.1185/030079905X53315.

Hakl, Marek. 2012. "Transdermal Buprenorphine in Clinical Practice: A Multicenter, Postmarketing Study in the Czech Republic, with a Focus on Neuropathic Pain Components." *Pain Management* 2 (2): 169–75. doi:10.2217/pmt.11.92.

Hall, Gillian C., Steve V. Morant, Dawn Carroll, Zahava L. Gabriel, and Henry J. McQuay. 2013. "An Observational Descriptive Study of the Epidemiology and Treatment of Neuropathic Pain in a UK General Population." *BMC Family Practice* 14 (February): 28. doi:10.1186/1471-2296-14-28.

Hand, C. W., J. W. Sear, J. Uppington, M. J. Ball, H. J. McQuay, and R. A. Moore. 1990. "Buprenorphine Disposition in Patients with Renal Impairment: Single and Continuous Dosing, with Special Reference to Metabolites." *British Journal of Anaesthesia* 64 (3): 276–82.

Hecke, O. van, Sophie K. Austin, Rafi A. Khan, B. H. Smith, and N. Torrance. 2014. "Neuropathic Pain in the General Population: A Systematic Review of Epidemiological Studies." *Pain* 155 (4): 654–62. doi:10.1016/j.pain.2013.11.013.

"IASP Taxonomy - IASP." 2016. Accessed November 29. <http://www.iasp-pain.org/Taxonomy?navItemNumber=576#Neuropathicpain>.

Kress, Hans G. 2009. "Clinical Update on the Pharmacology, Efficacy and Safety of Transdermal Buprenorphine." *European Journal of Pain (London, England)* 13 (3): 219–30. doi:10.1016/j.ejpain.2008.04.011.

Kusnik, Stefan, Rudolf Likar, and Reinhard Sittl. 2008. "Transdermal Buprenorphine in Chronic Pain: Indications and Clinical Experience." *Expert Review of Clinical Pharmacology* 1 (6): 729–36. doi:10.1586/17512433.1.6.729.

Landau, Craig J., William D. Carr, Albert J. Razzetti, Nelson E. Sessler, Catherine Munera, and Steven R. Ripa. 2007. "Buprenorphine Transdermal Delivery System in Adults with Persistent Noncancer-Related Pain Syndromes Who Require Opioid Therapy: A Multicenter,." *Clinical Therapeutics* 29 (10): 2179–93. doi:10.1016/j.clinthera.2007.10.010.



Lauche, R., P. Klose, L. Radbruch, P. Welsch, and W. Häuser. 2015. "[Opioids in chronic noncancer pain-are opioids different? A systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety in randomized head-to-head comparisons of opioids of at least four week's duration]." *Schmerz (Berlin, Germany)* 29 (1): 73–84. doi:10.1007/s00482-014-1432-4.

Lewis, John W., and Stephen M. Husbands. 2004. "The Orvinols and Related Opioids--High Affinity Ligands with Diverse Efficacy Profiles." *Current Pharmaceutical Design* 10 (7): 717–32.

Likar, Rudolf, Hubertus Kayser, and Reinhard Sittl. 2006. "Long-Term Management of Chronic Pain with Transdermal Buprenorphine: A Multicenter, Open-Label, Follow-up Study in Patients from Three Short-Term Clinical Trials." *Clinical Therapeutics* 28 (6): 943–52. doi:10.1016/j.clinthera.2006.06.012.

Likar, Rudolf, Violetta Lorenz, Maria Korak-Leiter, Ingo Kager, and Reinhard Sittl. 2007. "Transdermal Buprenorphine Patches Applied in a 4-Day Regimen versus a 3-Day Regimen: A Single-Site, Phase III, Randomized, Open-Label, Crossover Comparison." *Clinical Therapeutics* 29 (8): 1591–1606. doi:10.1016/j.clinthera.2007.08.001.

Moulin, Dwight, Aline Boulanger, A. J. Clark, Hance Clarke, Thuan Dao, G. A. Finley, Andrea Furlan, et al. 2014. "Pharmacological Management of Chronic Neuropathic Pain: Revised Consensus Statement from the Canadian Pain Society." *Pain Research & Management* 19 (6): 328–35.

Muriel, Clemente, Inmaculada Failde, Juan A. Micó, Marta Neira, and Isabel Sánchez-Magro. 2005. "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." *Clinical Therapeutics* 27 (4): 451–62. doi:10.1016/j.clinthera.2005.04.007.

NICE. 2016. "Neuropathic Pain in Adults: Pharmacological Management in Non-Specialist Settings | Guidance and Guidelines | NICE." Accessed December 12. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg173?unlid=8592546892015728112738>.

Nicola, Pasquale, Laura Scaramucci, Gisella Vischini, Marco Giovannini, Michele Ferrannini, Pasquale Massa, Paola Tatangelo, Massimo Galletti, and Roberto Palumbo. 2010. "The Use of Major Analgesics in Patients with Renal Dysfunction." *Current Drug Targets* 11 (6): 752–58.

Penza, Paola, Angela Campanella, Alfredo Martini, Giorgia Melli, Raffaella Lombardi, Francesca Camozzi, Grazia Devigili, and Giuseppe Lauria. 2008. "Short- and Intermediate-Term Efficacy of Buprenorphine TDS in Chronic Painful Neuropathies." *Journal of the Peripheral Nervous System: JPNS* 13 (4): 283–88. doi:10.1111/j.1529-8027.2008.00194.x.



Pergolizzi, Joseph, Rainer H. Boger, Keith Budd, Albert Dahan, Serdar Erdine, Guy Hans, Hans-Georg Kress, et al. 2008. "Opioids and the Management of Chronic Severe Pain in the Elderly: Consensus Statement of an International Expert Panel with Focus on the Six Clinically Most Often Used World Health Organization Step III Opioids (Buprenorphine, Fentanyl, Hydromorphone, Methadone, Morphine, Oxycodone)." *Pain Practice: The Official Journal of World Institute of Pain* 8 (4): 287–313. doi:10.1111/j.1533-2500.2008.00204.x.

Przeklasa-Muszynska, Anna, and Jan Dobrogowski. 2011. "Transdermal Buprenorphine for the Treatment of Moderate to Severe Chronic Pain: Results from a Large Multicenter, Non-Interventional Post-Marketing Study in Poland." *Current Medical Research and Opinion* 27 (6): 1109–17. doi:10.1185/03007995.2011.569017.

Ripamonti, C. I., D. Santini, E. Maranzano, M. Berti, F. Roila, and ESMO Guidelines Working Group. 2012. "Management of Cancer Pain: ESMO Clinical Practice Guidelines." *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 23 Suppl 7 (October): vii139-154. doi:10.1093/annonc/mds233.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network. 2008. *Control of Pain in Adults with Cancer: A National Clinical Guideline*.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network. 2013. *Management of Chronic Pain: A National Clinical Guideline*. Healthcare Improvement Scotland.

Simpson, Richard W., and John H. Wlodarczyk. 2016. "Transdermal Buprenorphine Relieves Neuropathic Pain: A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Trial in Diabetic Peripheral Neuropathic Pain." *Diabetes Care* 39 (9): 1493–1500. doi:10.2337/dc16-0123.

Sittl, Reinhard, Norbert Griessinger, and Rudolf Likar. 2003. "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." *Clinical Therapeutics* 25 (1): 150–68.

Sorge, J., C. Werry, and I. Pichlmayr. 1997. "[Strong opioids for treatment of chronic pain: a meta-analysis]." *Schmerz (Berlin, Germany)* 11 (6): 400–410. doi:10.1007/s004829700004.

Sorge, Jürgen, and Reinhard Sittl. 2004. "Transdermal Buprenorphine in the Treatment of Chronic Pain: Results of a Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study." *Clinical Therapeutics* 26 (11): 1808–20. doi:10.1016/j.clinthera.2004.11.008.

Tassinari, Davide, Fabrizio Drudi, Marta Rosati, and Marco Maltoni. 2011. "Transdermal Opioids as Front Line Treatment of Moderate to Severe Cancer Pain: A Systemic Review." *Palliative Medicine* 25 (5): 478–87. doi:10.1177/0269216311404274.





"Transdermal Buprenorphine for Non-Cancer Pain: Clinical Effectiveness and Safety | CADTH.Ca." 2016. Accessed November 25. <https://www.cadth.ca/transdermal-buprenorphine-non-cancer-pain-clinical-effectiveness-and-safety-0>.

"Transtec 35, 52.5 and 70 Micrograms Transdermal Patch - Patient Information Leaflet (PIL) - (EMC)." 2015. Accessed December 22. <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/8839>.

"Tratamiento Farmacológico Del Dolor Neuropático En Mayores de 18 Años." 2016. Accessed December 2. [http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/441\\_GPC\\_DolorNeuropatico/GER\\_Dolor\\_Neuropatico.pdf](http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/441_GPC_DolorNeuropatico/GER_Dolor_Neuropatico.pdf).

Ventafriida, V., M. Tamburini, A. Caraceni, F. De Conno, and F. Naldi. 1987. "A Validation Study of the WHO Method for Cancer Pain Relief." *Cancer* 59 (4): 850–56.

Vondráčková, Dana. 2012. "Transdermal Buprenorphine in Clinical Practice: A Multicenter, Noninterventional Postmarketing Study in the Czech Republic." *Pain Management* 2 (2): 163–68. doi:10.2217/pmt.11.93.

"WHO | WHO's Cancer Pain Ladder for Adults." 2017. WHO. Accessed January 4. <http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/>.

Wiegand, Timothy J., Marie-Claire Le Lait, Becki Bucher Bartelson, Richard C. Dart, and Jody L. Green. 2016. "Analysis of the Abuse and Diversion of the Buprenorphine Transdermal Delivery System." *The Journal of Pain: Official Journal of the American Pain Society* 17 (6): 745–52. doi:10.1016/j.jpain.2016.02.015.

Wiffen, Philip J., Sheena Derry, R. Andrew Moore, Cathy Stannard, Dominic Aldington, Peter Cole, and Roger Knaggs. 2015. "Buprenorphine for Neuropathic Pain in Adults." In *Cochrane Library*. John Wiley & Sons, Ltd. <http://onlinelibrary.wiley.com.proxygw.wrlc.org/doi/10.1002/14651858.CD011603.pub2/abstract>.

Wolff, Robert F., Dagfinn Aune, Carla Truyers, Adrian V. Hernandez, Kate Misso, Rob Riemsma, and Jos Kleijnen. 2012. "Systematic Review of Efficacy and Safety of Buprenorphine versus Fentanyl or Morphine in Patients with Chronic Moderate to Severe Pain." *Current Medical Research and Opinion* 28 (5): 833–45. doi:10.1185/03007995.2012.678938.

Wolff, Robert F., Kim Reid, Marcello di Nisio, Dagfinn Aune, Carla Truyers, Adrian V. Hernandez, Kate Misso, Rob Riemsma, and Jos Kleijnen. 2012. "Systematic Review of Adverse Events of Buprenorphine Patch versus Fentanyl Patch in Patients with Chronic Moderate-to-Severe Pain." *Pain Management* 2 (4): 351–62. doi:10.2217/pmt.12.22.



**ANEXO N°1: Condiciones de uso**

El paciente a ser considerado para recibir buprenorfina parche transdérmico 35mcg/h – 20mg debe cumplir con los siguientes criterios clínicos acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico, o en el Anexo 07 de la Directiva-003-IETSI-ESSALUD-2016:

<b>Diagnóstico/ condición de salud</b>	Paciente con dolor neuropático, moderado a severo, en quienes continuar con tratamiento analgésico opioide previo a través de la vía oral, endovenosa, subcutánea no son una alternativa (por presentar vómitos persistentes*, problemas de deglución) o en quienes el abordaje para bloqueo neural es inaccesible, o presentan insuficiencia renal; y que además hayan fracasado a tratamiento con un antidepresivo y un antiepiléptico.
<b>Grupo etario</b>	Adultos
<b>Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente</b>	1 año
<b>Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento</b>	<p>El médico solicitante** debe acreditar los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Paciente con dolor neuropático moderado a severo según escala visual análoga (medición de la intensidad del dolor en escala visual análoga con el tratamiento analgésico previo al inicio de buprenorfina transdérmica que sea <math>\geq 4/10</math>).</li> <li>• Paciente con dolor estable (no dolor irruptivo)</li> <li>• Haber recibido tratamiento previo al menos con un antidepresivo y un antiepiléptico durante 02 semanas o más por cada uno de este tipo de medicamentos y no haber reducción del dolor medido por EVA <math>\geq 4/10</math>.</li> <li>• Paciente con:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 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>○ Que no pueden continuar recibiendo tratamiento analgésico opioide previo por vómitos persistentes; o</li> <li>○ Que no se le puede aumentar la dosis de opioide por</li> </ul> </li> </ul>





	<p>efectos adversos intolerables documentado con Ficha RAM; o</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Que la única vía de administración disponible para el paciente sea la vía transdérmica, ya que no es posible la vía oral, y la vía subcutánea o endovenosa sean no apropiadas por la extensión del uso crónico con que se va a requerir el tratamiento opioide, o que el abordaje para bloqueo neural sea inaccesible.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes con función hepática dentro de límites normales (transaminasas en valores normales)</li> </ul>
<p><b>Presentar la siguiente información ADICIONAL debidamente documentada en el expediente del paciente de solicitud del medicamento.</b></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/calidad de vida (Índice de Karnofsky)</li> <li>• Valoración de número de horas que duermen sin dolor (Escala de Pittsburg)</li> </ul>
<p><b>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-ESALUD-2016.</b></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, y a los 12 meses</li> <li>• Frecuencia de uso adicional de otros opioides como medicación de rescate</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 duermen sin dolor (Escala de Pittsburg)</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.

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

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

- Historial de prescripción de opioides, incluyendo uso aberrante de medicamentos opioides o de uso de medicamentos analgésicos sin prescripción
- Historial de uso excesivo de medicamentos analgésicos
- Preferencia excesiva por un medicamento, es decir, que no acepta que se le rote a otro tratamiento alternativo
- 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