

Tapentadol (DCI)



No valorable. Información insuficiente: La bibliografía disponible sobre la novedad es insuficiente, poco concluyente o no se dispone de ensayos clínicos de calidad frente a comparadores adecuados, lo que no permite identificar su grado de aportación terapéutica.

NUEVO PRINCIPIO ACTIVO	
DENOMINACIÓN	
Tapentadol (DCI)	
MARCA REGISTRADA (LABORATORIO)	
Palexia retard® (Grünenthal Pharma)	
GRUPO TERAPÉUTICO	
N02AX - Otros opioides	
COSTE TRATAMIENTO/DÍA COMPARATIVO	
Principio Activo (*)	Coste diario en €
Tapentadol	5,53 €
Oxicodona	4,00 €
Morfina	1,44 €

Fuente: Subdirección de Prestaciones. Servicio Andaluz de Salud.

Ver informe completo

RESUMEN

- Tapentadol es un analgésico opioide potente, autorizado –en comprimidos de liberación prolongada– para el tratamiento en adultos del dolor crónico intenso que sólo se pueden tratar adecuadamente con un analgésico opioide. Su dispensación precisa receta médica de estupefacientes.
- Su eficacia y seguridad se ha evaluado en ensayos clínicos, de corta duración, en pacientes con osteoartritis, lumbalgia crónica y dolor neuropático diabético.
- Tapentadol se ha mostrado más eficaz que placebo en la reducción de la intensidad del dolor moderado-grave. La validez y relevancia clínica de estos resultados se encuentra limitada por los restrictivos criterios de inclusión y exclusión de los pacientes y por elevadas tasas de abandonos de los ensayos clínicos.
- Su perfil de reacciones adversas es similar al de otros analgésicos opioides.
- El coste es superior al de otros opioides potentes de liberación prolongada como morfina u oxicodona.

RECOMENDACIONES CLAVE:

- La ausencia de ensayos clínicos aleatorios que comparen tapentadol con otros opioides de referencia y la limitada validez interna y externa de sus ensayos clínicos constituyen una **información insuficiente** y poco concluyente, para establecer el grado de aportación terapéutica de tapentadol en el tratamiento del dolor crónico intenso.
- Cuando se requiera un opioide potente, la morfina continúa siendo el analgésico de elección.

Clasificación



No valorable. Información insuficiente: La bibliografía disponible sobre la novedad es insuficiente, poco concluyente o no se dispone de ensayos clínicos de calidad frente a comparadores adecuados, lo que no permite identificar su grado de aportación terapéutica.



Modesta mejora terapéutica: La novedad aporta ventajas relacionadas con la comodidad posológica y/o el coste del tratamiento.



No supone avance terapéutico: La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizado.



Importante mejora terapéutica: La novedad representa una clara ventaja en términos de eficacia y/o seguridad frente a las alternativas terapéuticas disponibles para la misma indicación o condición clínica.



Aporta en situaciones concretas: La novedad puede ser de utilidad en alguna situación clínica y/o en un grupo determinado de pacientes.



La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Las **fichas de novedades terapéuticas**, editadas por el CADIME, informan sobre nuevos principios activos introducidos en España y/o nuevas indicaciones de medicamentos ya comercializados, con especial interés en el ámbito de la Atención Primaria de Salud, con el objetivo de fomentar el uso racional de los medicamentos entre los profesionales de la salud de Andalucía. La **clasificación de cada medicamento ha sido asignada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Navarra y País Vasco.**

Se recuerda la gran importancia de notificar al Centro Andaluz de Farmacovigilancia las sospechas de reacciones adversas de los nuevos medicamentos.

Centro Andaluz de Información de Medicamentos
CADIME. EASP.

Campus Universitario de Cartuja, Cuesta del Observatorio, 4
Ap. Correos 2070, 18080 Granada. Telf.: 958 027 400, Fax: 958 027 505

e-mail: cadime.easp@juntadeandalucia.es
www.cadime.es



¿QUÉ ES TAPENTADOL?

Tapentadol (TA) es un analgésico opioide potente, autorizado –en comprimidos de liberación prolongada– para controlar, en adultos, el dolor crónico intenso que sólo se puede tratar adecuadamente con un analgésico opioide (1). La dispensación de TA precisa receta médica de estupefacientes.

¿QUÉ ALTERNATIVAS TENEMOS?

Los opioides potentes ocupan el tercer escalón de la escala analgésica de la OMS, recomendándose para el dolor moderado-grave o intenso (2,3). La morfina oral constituye el opioide de primera elección en el dolor oncológico (2-4). Cuando no sea posible utilizar la vía oral, se recomiendan las formulaciones de liberación transdérmica (parches de fentanilo o buprenorfina) o los preparados para administración subcutánea (3,4). Los opioides constituyen una opción de segunda o tercera línea en el tratamiento del dolor crónico no oncológico (5-8).

En el inicio del tratamiento con opioides se recomiendan los preparados de liberación rápida y, una vez controlado el dolor, las formulaciones de liberación prolongada, como tratamiento de mantenimiento en el dolor crónico (5).

En la neuropatía diabética periférica, se recomienda utilizar tramadol como paso previo a los opioides potentes (8). El tramadol pertenece al mismo grupo terapéutico que TA pero a diferencia de éste, el tramadol no se considera un opioide potente, está indicado en el tratamiento del dolor leve-moderado y no precisa receta de estupefacientes (9).

¿QUÉ EVIDENCIAS LO APOYAN?

No se dispone de ensayos clínicos aleatorios que comparen directamente TA con otros opioides potentes (morfina, fentanilo, oxycodona), ni con tramadol en neuropatía diabética periférica.

El informe de autorización de tapentadol de liberación prolongada (TA-LP) (10) incluye 4 ensayos clínicos aleatorios (uno no publicado), doble ciego en fase III, que evalúan la eficacia analgésica y seguridad de TA en osteoartritis de rodilla (11), lumbalgia (12) y neuropatía diabética (13), frente a placebo. También se dispone de un estudio abierto de seguridad de un año de duración (14) y de un análisis de datos agrupados de los tres estudios en osteoartritis y lumbalgia (15).

En los estudios de osteoartritis y lumbalgia se incluyó un grupo de control activo con oxycodona de liberación prolongada (OX-LP), aunque sin comparación directa frente a ésta. Se incluyeron pacientes con puntuación media de la intensidad del dolor ≥ 5 puntos (escala de 11), en su mayoría ($\geq 80\%$) con dolor intenso (≥ 6 puntos) y con antecedentes de 3 o más meses de uso de analgésicos. La variable principal de eficacia fue la reducción en la intensidad media del dolor en el periodo de mantenimiento, respecto al basal. Como variables secundarias: proporción de pacientes con mejora $\geq 30\%$ o $\geq 50\%$ en intensidad media del dolor; mejora de la calidad de vida y funcionalidad (11,12).

El estudio en pacientes con neuropatía diabética evaluó la eficacia de TA-LP en pacientes que, tras una fase abierta de ajuste de dosis con TA-LP, obtuvieron una reducción ≥ 1 en intensidad del dolor (13).

El objetivo principal del análisis de datos agrupados fue probar si la tolerabilidad gastrointestinal de TA-LP era superior a OX-LP y el segundo, establecer la no inferioridad de TA-LP frente a OX-LP (15).

¿CUÁL ES SU EFICACIA?

En osteoartritis y lumbalgia (11,12), tanto TA-LP como el comparador activo OX-LP resultaron superiores a placebo en la reducción de la escala de intensidad del dolor. Siendo, respectivamente, las diferencias para TA-LP de -0,7 (IC 95%: -1,00 a -0,33 $p < 0,001$) (11) y -0,7 (IC 95%: -1,06 a -0,35; $p < 0,001$) (12); y, para OX-LP de -0,3 (IC 95%: -0,67 a -0,0 $p = 0,049$) (11) y -0,8 (IC 95%: -1,16 a -0,46; $p < 0,001$) (12). Sin embargo, en el estudio no publicado, ninguno de ellos presentó diferencias significativas frente a placebo (10).

En las variables secundarias, TA-LP fue significativamente superior a placebo en la proporción de pacientes que lograban una mejoría $\geq 30\%$ y/o $\geq 50\%$ en intensidad media del dolor, en los dos estudios publicados (11,12), aunque con resultados algo divergentes: en uno, TA-LP fue superior en ambas variables ($\geq 30\%$ y $\geq 50\%$) (12) y en el otro, sólo en una de ellas ($\geq 50\%$) (11). Los porcentajes de mejoría con OX-LP fueron significativamente inferiores a placebo en los dos estudios, debido al mayor porcentaje de abandonos del tratamiento (11,12).

El análisis de datos agrupados muestra una eficacia analgésica de TA-LP (diferencia con placebo: -0,5 IC 95%: -0,73 a -0,34; $p < 0,001$) no inferior a OX-LP (diferencia con placebo: -0,3 IC 95%: -0,52 a -0,14; $p < 0,001$) (15).

En neuropatía diabética TA-LP fue superior a placebo en la reducción media de la intensidad del dolor: -1,3 (IC 95%, -1,70 a -0,91; $p < 0,001$) (13).

Los resultados sobre la calidad de vida y la funcionalidad de los pacientes, son variables y poco consistentes entre los diferentes grupos de tratamiento (11-13).

Todos los resultados de los estudios comentados, deben interpretarse con precaución, debido a la presencia de criterios de inclusión y exclusión de pacientes muy restrictivos, lo que llevó a que sólo el 65,3% (11), 61,6% (12) y 52,3% (13) de los pacientes susceptibles de utilizar el tratamiento, quedaran al final representados en los ensayos. Así mismo, las tasas de abandonos en todos los estudios fueron muy elevadas y desequilibradas entre los diferentes grupos de tratamiento: 39%-52% con placebo (11,12); 32% (13), 40,6% (15) y 43%-48% con TA-LP (11,12); y, 32% (13), 43,5% (15), 60%-65% (11,12) y 61,7% (15) con OX-LP. Todo ello, limita la validez interna y externa de los resultados y la relevancia clínica de sus conclusiones (16).

¿Y SU SEGURIDAD?

Los efectos adversos de TA-LP dependen principalmente de su actividad opioide, incluyendo el potencial de dependencia y abuso. Los más frecuentes ($\geq 10\%$) son: gastrointestinales (náuseas, vómitos y estreñimiento) y del sistema nervioso (mareos, somnolencia y cefalea) (1).

En los ensayos realizados, destaca el alto porcentaje de efectos adversos en todos los grupos: TA-LP (70,9%-85,7%), OX-LP (84,8%-90,6%) y placebo (51,8%-

61,1%), que causó una elevada tasa de abandonos, mayor con OX-LP (31,7%-42,7%) que con TA-LP (16,7-19,2%) (11,12).

El análisis de datos agrupados, resultó una mejor tolerabilidad gastrointestinal de TA-LP frente a OX-LP (43% vs 66%; $p < 0,001$) (15).

En el estudio de seguridad a largo plazo, tanto la incidencia de efectos adversos, como las diferencias entre TA-LP y OX-LP, se mantuvieron a lo largo de los 12 meses del estudio (14).

En cualquier caso, todos estos resultados deben interpretarse también con cautela, debido a las limitaciones comentadas en el apartado de eficacia.

¿CUÁNTO NOS CUESTA?

El coste medio del tratamiento al mes con TA-LP alcanzaría los 172 €, superior al de otros opioides disponibles en formulaciones de liberación prolongada como morfina (43,2 €) u oxycodona (120 €).

¿CUÁL ES SU LUGAR EN TERAPÉUTICA?

El TA-LP está indicado para tratar el dolor crónico intenso; si bien, solo ha mostrado, en ensayos clínicos de corta duración (12 semanas), ser más eficaz que placebo en la reducción de la intensidad del dolor moderado-grave en pacientes con osteoartritis, lumbalgia crónica y neuropatía diabética periférica (10-13).

Su perfil de seguridad es similar al de otros opioides potentes; si bien, en un análisis de datos agrupados, mostró menos efectos gastrointestinales que OX-LP.

Los restrictivos criterios de inclusión y exclusión de los pacientes en los estudios y las elevadas tasas de abandono en todos los grupos limitan la validez interna, la externa y la relevancia clínica de estos resultados.

No se dispone de ensayos clínicos aleatorios que comparen directamente TA-LP con otros opioides potentes de referencia (morfina, oxycodona, fentanilo); ni con tramadol, en neuropatía diabética. Por tanto, esta información es insuficiente para poder establecer la aportación terapéutica de TA-LP –en términos de eficacia y seguridad– en el tratamiento del dolor crónico intenso, para el que se dispone de alternativas de liberación prolongada mejor conocidas y con menor coste.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Ficha técnica de Palexia retard® (tapentadol). Grünenthal Pharma. Disponible en URL: <http://www.amps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
- 2- Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Cuidados Paliativos. Guía de Práctica Clínica sobre Cuidados Paliativos. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: Osteba N° 2006/08. Disponible en URL: <http://www.guiasalud.es/>
- 3- NICE clinical guideline 140. Opioids in palliative care: safe and effective prescribing of strong opioids for pain in palliative care of adults. Issue date: May 2012. Disponible en URL: <http://guidance.nice.org.uk/CG140>
- 4- Guerra de Hoyos JA, coordinador. Uso seguro de opioides en pacientes en situación terminal: guía de práctica clínica. Sevilla: Consejería de Salud; 2010. Disponible en URL: <http://www.csalud.junta-andalucia.es/>
- 5- Bajwa ZH et al. Overview of the treatment of chronic pain. UptoDate 2011; 19.2 (junio). Disponible en URL: <http://www.uptodate.com>
- 6- NICE clinical guideline 88. Low back pain. Early management of persistent non-specific low back pain. Issue date: May 2009. Disponible en URL: <http://guidance.nice.org.uk/CG88>
- 7- NICE clinical guideline 59. Osteoarthritis. The care and management of osteoarthritis in adults. Issue date: February 2008. Disponible en URL: <http://publications.nice.org.uk/osteoarthritis-cg59>
- 8- NICE clinical guideline 96. Neuropathic pain. The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. Issue date: March 2010. Disponible en URL: <http://guidance.nice.org.uk/CG96>

- 9- Ficha técnica de Adolonta retard® (tramadol). Grünenthal Pharma. Disponible en URL: <http://www.amps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
- 10- Decentralised Procedure. Public Assessment Report: Palexia retard 50, 100, 150, 200, 250 mg prolonged-release tablets. BfArM DE/H/2020-2021/004-008DC. Disponible en URL: <http://www.hma.eu/>
- 11- Afíllalo M et al. Efficacy and safety of Tapentadol extended release compared with oxycodone controlled release for the management of moderate to severe chronic pain related to osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III study. Clin Drug Investig 2010; 30(8): 489-505.
- 12- Buynak R et al. Efficacy and safety of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled Phase III study. Expert Opin Pharmacother 2010; 11(11): 1787-804.
- 13- Schwartz S et al. Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. Curr Med Res Opin 2011; 27(1): 151-62.
- 14- Wild JE et al. Long-term safety and tolerability of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain or osteoarthritis pain. Pain Pract 2010; 10(5): 416-27.
- 15- Lange B et al. Efficacy and safety of tapentadol prolonged release for chronic osteoarthritis pain and low back pain. Adv Ther 2010; 27(6): 381-99. Epub 2010 Jun 11.
- 16- Tapentadol Common Drug Review. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2011 (September). Disponible en URL: <http://www.cadth.ca/>