INFORME D'AVALUACIÓ COMPARADA I DICTAMEN
PHF-APC*
N.4/2013

Naproxèn/ esomeprazole

Indicació avaluada: tractament simptomàtic de l'artrosi, artritis reumatoide i espondilitis anquilosant en pacients amb risc de desenvolupar úlceres gàstriques i/o duodenals associades a medicaments antiinflamatoris no esteroïdals (AINE) en els quals no es considera suficient el tractament amb dosis menors de naproxèn o d'altres AINE

COMPARADORS: naproxèn+omeprazole; ibuprofèn+omeprazole

NOM COMERCIAL I PRESENTACIONS
VIMOVO® 500 mg/20 mg, 60 comprimits d'alliberament modificat (Astrazeneca Farmacéutica)
EXCIPIENTS DE DECLARACIÓ OBLIGATÒRIA
Parahidroxibenzoat de metil i de propil
CODI ATC
M01AE52
PROCEDIMENT D'AUTORITZACIÓ
Reconeixement mutu (Estat membre de referència: Holanda)
DATA D'AUTORITZACIÓ
Juliol 2011
CONDICIONS DE DISPENSACIÓ
Amb recepta
DATA D'AVALUACIÓ
Desembre 2012

Punts clau

- No s'ha realitzat cap estudi en què es compari l'administració de l'associació a dosis fixes naproxèn/esomeprazole amb la dels dos components en formulacions separades i a les dosis adequades.
- La utilització de l'associació comporta l'administració del doble de la dosi d'esomeprazole indicada per a la profilaxi de gastropatia per AINE. Es desconeix l'efecte que aquest augment de la dosi pugui tenir sobre la seguretat a llarg termini.
- La possible millora del compliment no ha estat específicament avaluada amb aquesta associació.

Paraules clau: antiinflamatoris no esteroïdals (AINE), gastroprotecció, inhibidors de la bomba de protons (IBP), artritis, artrosi

* Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària del Servei Català de la Salut

Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

CatSalut
Servei Català de la Salut

Lloc en la terapèutica

L'ús d'AINE (antiinflamatoris no esteroïdals) a llarg termini s'associa amb un increment del risc d'efectes adversos gastrointestinals, incloses úlceres gàstriques, perforacions i sagnat. Per això es recomana que els pacients que prenen AINE de forma prolongada, especialment aquells amb factors de risc gastrointestinal, rebin a més un IBP[1,2].

Tanmateix, és necessari recordar que l'ús d'IBP, especialment en tractaments prolongats, no està exempt de riscos i s'ha associat amb efectes adversos poc freqüents, però potencialment greus (dèficit de vitamina B12, ferro, calci i magnesi, infeccions per *C. difficile*, pneumònies…)[3,4-6] i, a més, en alguns casos aquests efectes s'han relacionat amb la dosi (increment del risc de fractures)[4,6].

La selecció de l'IBP ha de fer-se amb criteris d'eficiència, ja que no hi ha evidència que suggereixi diferències entre els diferents IBP en termes d'eficàcia i seguretat. En el nostre mitjà, l'omeprazole seria, per tant, l'IBP d'elecció. Quant a la selecció de l'AINE, les guies recomanen els AINE amb menor risc cardiovascular i gastrointestinal[1], com ibuprofèn a dosis baixes o naproxèn.

L'alternativa més segura i eficient quan és necessari administrar AINE a llarg termini com a tractament simptomàtic de l'artrosi, artritis reumatoide i espondilitis anquilosant en pacients amb risc de desenvolupar úlceres gàstriques i/o duodenals, és la utilització d'ibuprofèn o naproxèn més omeprazole administrats en formulacions separades. L'associació naproxèn/esomeprazole no ofereix cap avantatge enfront del tractament actualment disponible.

Resum de les principals característiques farmacològiques del medicament avaluat

Indicacions aprovades[7]

Tractament simptomàtic de l'artrosi, artritis reumatoide i espondilitis anquilosant, en pacients amb risc de desenvolupar úlceres gàstriques i/o duodenals associades a medicaments AINE, en els quals no es considera suficient el tractament amb dosis menors de naproxèn o d'altres AINE.

Mecanisme d'acció[7]

El naproxèn és un AINE que té propietats analgèsiques i antipirètiques. El mecanisme d'acció dels anions de naproxèn, com el d'altres AINE, no es coneix totalment, però podria estar relacionat amb la inhibició de la síntesi de prostaglandines.

Esomeprazole és l'enantiòmer-S d'omeprazole i redueix la secreció d'àcid gàstric a través d'un mecanisme d'acció específic selectiu. Actua a nivell de les cèl·lules parietals, on inhibeix l'enzim H+ K+ -ATPasa, la bomba de protons, i inhibeix tant la secreció àcida basal com l'estimulada.

Dades farmacocinètiques[7]

L'associació es presenta com una formulació en comprimits d'alliberament seqüencial que combina una capa de esomeprazole magnèsic d'alliberament immediat i un nucli de naproxèn amb recobriment entèric d'alliberament retardat. L'esomeprazole s'allibera en l'estómac abans de la dissolució del naproxèn en l'intestí prim.

S'ha demostrat la bioequivalència entre l'associació i naproxèn amb recobriment entèric, basada en l'àrea sota la corba de la concentració plasmàtica enfront del temps i en la concentració plasmàtica màxima de naproxèn. En canvi en el cas d'esomeprazole tant l'exposició mitjana com la concentració màxima van ser més elevades en el cas de l'associació.

L'administració de l'associació naproxèn/esomeprazole juntament amb aliments retarda l'absorció de naproxèn aproximadament 8 hores i en disminueix la concentració plasmàtica màxima un 12%. A més, redueix significativament l'absorció d'esomeprazole, disminuint un 52% l'àrea sota la corba de la concentració plasmàtica enfront del temps i un 75% la concentració plasmàtica màxima.

Tant naproxèn como esomeprazole s'uneixen a les proteïnes plasmàtiques en una proporció elevada.

Posologia i forma d'administració[7]

La dosi és d'1 comprimit (500 mg/20 mg), dues vegades al dia.

El comprimit s'ha d'empassar sencer, amb aigua, sense partir-lo, mastegar-lo ni triturar-lo. Es recomana prendre'l almenys 30 minuts abans de la ingesta d'aliments.

Els efectes adversos del naproxèn poden minimitzar-se emprant la dosi efectiva més baixa durant el mínim temps possible. En pacients no tractats anteriorment amb AINE, s'haurà de considerar una dosi diària inferior de naproxèn o d'altres AINE. Quan no es consideri apropiada la dosi diària total de 1.000 mg de naproxèn, s'han d'utilitzar règims terapèutics alternatius (per exemple, en pacients d'edat avançada amb funció renal alterada o baix pes corporal).

A causa de l'alliberament retardat del naproxèn de la formulació amb recobriment entèric, aquesta associació no està indicada per al tractament de processos de dolor agut (tals com dolor dental o gota).

Dades d'eficàcia

L'informe d'avaluació realitzat per l'European Medicines Agency (EMA)[3] per l'autorització de naproxèn/esomeprazole recull els assajos clínics fase III següents: dos pivotals, conjuntament[8] publicats, en els quals es compara l'associació a dosis fixes naproxèn/esomeprazole davant naproxèn sol; dos assajos de su-

Taula 1. Característiques dels assajos clínics inclosos

Estudis	Disseny	Objectiu principal	Població	Intervenció
Goldstein 2010 (AC 301 i 302)	Cegament doble Multicèntric	Comparar la incidència d'úlceres gàstriques en pacients de risc entre l'associació Na/E i Na CE	Pacients en tractament diari amb AINE (>6 mesos) i antecedents d'úlcera gàstrica o duodenal	**Intervenció:** Na/E 500 mg/20 mg c/12h; N=428 **Comparació:** Na CE 500 mg c/12h; N=426
Hochberg 2011 (AC 307 i 309)	Cegament doble Multicèntric No-inferioritat	Avaluar l'eficàcia, seguretat i tolerabilitat d' Na/E vs. CEL i PBO	Pacients amb artrosi de genoll simptomàtic en tractament (AINE, COX-e o altres analgèsics)	**Intervenció:** Na/E 500 mg/20 mg c/12; N=487 **Comparació:** CEL 200 mg c/24h;N=486 i PBO; N=246

CE: coberta entèrica; CEL: celecoxib; AC: assaig clínic; Na: naproxèn monoteràpia; Na/E: associació naproxèn més esomeprazole; PBO; placebo

port que comparen l'associació davant celecoxib[9,10] i un assaig sense cegament per valorar l'eficàcia a llarg termini (Taula 1, Annex I).

No s'ha realitzat cap estudi comparant l'administració de l'associació a dosis fixes naproxèn/esomeprazole amb la dels dos components en formulacions separades i en les dosis adequades.

Els dos estudis pivotals[8], de disseny similar, comparaven l'associació a dosis fixes naproxèn/esomeprazole 500 mg/20 mg, dues vegades al dia, amb naproxèn 500 mg, dues vegades al dia, durant 6 mesos en pacients amb artrosi, artritis reumatoide o espondilitis anquilosant, majors de 50 anys (o menors, però amb història d'úlcera gàstrica o duodenal en els últims 5 anys). La variable principal va ser la incidència acumulada d'úlceres gàstriques detectades per endoscòpia (≥3 mm de diàmetre). En ambdós estudis la incidència d'úlceres gàstriques va ser menor en el grup de naproxèn/esomeprazole que en el de naproxèn sol: 4,1% vs. 23,1% (p<0,001) i 7,1% vs. 24,3% (p<0,001). Aquesta menor incidència també es va reflectir tant en el subgrup de pacients en tractament amb AAS a dosis baixes com en el subgrup que no rebia AAS. La incidència d'úlceres duodenals (variable secundària) també va ser menor en el grup de naproxèn/esomeprazole.

Els dos estudis de suport, de disseny similar, de tres mesos de durada, en els quals es comparava l'associació naproxèn/esomeprazole 500 mg/20 mg, dues vegades al dia, davant celecoxib 200 mg, una vegada al dia, i placebo en pacients majors de 50 anys amb artrosi de genoll, s'han publicat a dos articles que recullen separadament els resultats d'eficàcia (variables principals)[9] i de tolerabilitat (variables secundàries)[10].

La variable principal va ser el canvi a l'índex WOMAC (*Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index*), subescales de dolor i funció, i en l'escala PGA-VAS (*Patient Global Assesment-Visual Analogue Scale*), totes de 100 mm. El marge de no-inferioritat es va establir en 10 mm en aquestes escales. Aquests estudis van demostrar la no-inferioritat de l'associació comparada amb celecoxib en les tres variables principals[9]. Com a variables secundàries, no hi va haver diferències significatives en la gravetat de la dispèpsia ni en la incidència d'efectes adversos gastrointestinals, encara que sí que hi va haver significativament més dies lliures d'acidesa amb l'associació comparada amb celecoxib[10]. No hi ha dades comparatives respecte a la reducció de complicacions gastrointestinals (úlceres, sagnat, perforació) ni cardiovasculars.

Es desconeix el significat clínic dels resultats d'ambdós estudis perquè tant les úlceres endoscòpiques com els símptomes dispèptics no són bons predictors de les complicacions gastrointestinals.

Es pot destacar que la dosi d'esomeprazole en aquesta associació (40 mg/dia) és el doble de la dosi recomanada per a esomeprazole en monoteràpia (en comprimits de coberta entèrica) quan s'empra per a la prevenció de gastropaties per AINE (20 mg/dia). Això es justifica perquè en un estudi fase I de recerca de dosis[11], es va observar que amb l'associació de naproxèn 500/esomeprazole 20 mg (esomeprazole d'alliberament immediat) cada 12 h es va aconseguir un increment del pH gàstric (pH >4) comparable a l'obtingut amb els comprimits de coberta entèrica d'esomeprazole 20 mg administrats cada 24 h. Tanmateix, una vegada assolit l'estat estacionari, el manteniment del pH >4 va ser més prolongat en el temps amb l'as-

sociació enfront d'esomeprazole (71% del dia davant el 57% del dia, respectivament), amb una mitjana de 2-5 hores/dia més de supressió àcida[3].

Es desconeix quins riscos pot comportar a llarg termini aquest augment en el temps de supressió àcida gàstrica, ja que és sabut que l'ús d'IBP, especialment en tractaments prolongats, s'ha associat amb efectes adversos poc freqüents, però potencialment greus (dèficit de vitamina B12, ferro, calci i magnesi, infeccions per *C. difficile*, pneumònies…)[3,46] i, a més, en alguns casos aquests efectes s'han relacionat amb la dosi (increment del risc de fractures)[4,6].

Dades de seguretat

Reaccions adverses[7]

La reacció adversa més freqüent en pacients tractats amb naproxèn/esomeprazole va ser dispèpsia.

A més, s'han notificat altres reaccions adverses:

- RAM freqüents (≥ 1/100 a <1/10): mareig, cefalea, alteració del gust, hipertensió, dolor abdominal, restrenyiment diarrea, esofagitis, flatulència, úlceres gàstriques/duodenals, gastritis, nàusees, vòmits, erupció cutània, artràlgia i edema.
- RAM poc freqüents (≥ 1/1.000 a <1/100): infecció, trastorns de la gana, ansietat, depressió, insomni, parestèsia, síncope, acúfens, vertigen, arítmia, palpitacions, asma, broncospasme, dispnea, sequedat de boca, eructes, sagnat gastrointestinal, estomatitis, dermatitis, hiperhidrosi, pruïja, urticària, miàlgia, astènia, fatiga, febre, anomalies en els assajos de la funció hepàtica i elevació de la creatinina sèrica.
- RAM rares (≥ 1/10.000 a <1/1.000): diverticulitis, eosinofília, leucopènia, reaccions d'hipersensibilitat, retenció de fluids, hiperpotassèmia, hiperuricèmia, confusió, somnis anòmals, somnolència, tremolor, infart de miocardi, taquicàrdia, glossitis, hematèmesi, sagnat rectal, alopècia, equimosi, proteïnúria, insuficiència renal i trastorns menstruals.

Contraindicacions[7]

- Hipersensibilitat coneguda a naproxèn, esomeprazole, benzimidazoles substituïts o a algun dels excipients.
- Antecedents d'asma, urticària o reaccions de tipus al·lèrgic induïdes per l'administració d'àcid acetilsalicílic o altres AINE.
- Tercer trimestre de l'embaràs.
- Insuficiència hepàtica greu (p. ex. estadi C de Child-Pugh).
- Insuficiència cardíaca greu.
- Insuficiència renal greu.
- Ulceració pèptica activa.
- Sagnat gastrointestinal, cerebrovascular o altres trastorns hemorràgics.
- No administrar conjuntament amb atazanavir i nelfinavir.

Precaucions[7]

- S'ha d'evitar l'ús concomitant d'esomeprazole/naproxèn amb altres AINE, inclosos inhibidors selectius de la ciclooxigenasa-2.
- Pacients d'edat avançada.
- Ús concomitant d'anticoagulants, corticoides, altres AINE incloses dosis baixes d'AAS, malaltia cardiovascular debilitant, i antecedents d'úlcera gàstrica i/o duodenal.
- Valorar benefici risc en pacients amb porfíries induïdes i lupus eritematós sistèmic.
- Pacients amb antecedents de malaltia gastrointestinal (colitis ulcerosa, malaltia de Crohn).

Interaccions amb aliments i medicaments[7]

A causa de la interacció d'omeprazole amb alguns d'antiretrovirals, la coadministració d'atazanavir i nelfinavir amb naproxèn/esomeprazole està contraindicada.

Fàrmacs que incrementen el risc de sagnat gastrointestinal i que, per tant, han d'evitar-se o administrar-se

amb precaució: AINE (excepte AAS a dosis baixes), corticosteroides, i inhibidors selectius de la recaptació de serotonina (ISRS).

Fàrmacs que poden veure disminuït el seu efecte terapèutic: diürètics, inhibidors de l'ECA, i betablocadors.

Fàrmacs que poden veure incrementats els seus nivells plasmàtics: digoxina i liti.

Ciclosporina i tacròlimus: precaució per risc de nefrotoxicitat.

Metotrexat: possible augment de la toxicitat de metotrexat.

Sulfonilurees, hidantoïnes: pot produir-se una interacció a causa de l'elevada unió de naproxèn a l'albúmina plasmàtica.

Clopidogrel: possible reducció de les concentracions plasmàtiques de clopidogrel per interacció amb esomeprazole.

Anticoagulants i inhibidors de l'agregació plaquetària: pot potenciar els seus efectes sobre la coagulació i l'agregació plaquetària.

Probenecid: pot incrementar les concentracions plasmàtiques de naproxèn i prolongar la seva semivida.

Altres interaccions

Esomeprazole produeix una disminució de l'acidesa intragàstrica que pot afectar (augmentar o disminuir) les concentracions de fàrmacs, l'absorció de les quals depèn del pH gàstric.

Esomeprazole inhibeix el CYP2C19 i es metabolitza també a través del CYP3A4. Els medicaments que indueixen aquests enzims (com rifampicina i herba de Sant Joan) poden disminuir les concentracions sèriques d'esomeprazole.

Utilització en grups especials[7]

Pacients d'edat avançada (>65 anys): presenten un risc més elevat de patir conseqüències greus de les reaccions adverses (especialment sagnat i perforació gastrointestinal). Quan la dosi de 1000 mg no es consideri apropiada, s'hauran d'utilitzar règims terapèutics alternatius.

Pacients pediàtrics: el seu ús no està recomanat en nens a causa de l'absència de dades sobre seguretat i eficàcia.

Insuficiència renal: l'associació s'ha administrar amb precaució en pacients amb insuficiència renal lleu o moderada, seguint un estret control de la funció renal. En aquests pacients s'ha de considerar una reducció de la dosi diària total de naproxèn. En cas d'insuficiència renal greu (<30 ml/min) i/o diàlisi aquesta associació està contraindicada i no ha d'utilitzar-se.

Insuficiència hepàtica: s'ha d'administrar amb precaució en pacients amb insuficiència hepàtica lleu o moderada, seguint un control estret de la funció hepàtica. En aquests pacients s'ha de considerar una reducció de la dosi diària total de naproxèn.

Embaràs: durant el primer i segon trimestre d'embaràs no s'ha d'administrar l'associació llevat que sigui clarament necessari. Està contraindicat en el tercer trimestre per risc per al fetus de toxicitat cardiopulmonar i de disfunció renal.

Lactància: no s'ha d'utilitzar durant el període de lactància, ja que es pot produir l'excreció a la llet de petites quantitats d'ambdós fàrmacs.

Fertilitat: pot alterar la fertilitat femenina i no es recomana en dones que estiguin intentat concebre.

Costos

Per realitzar l'anàlisi de costos s'ha tingut en compte el cost de la combinació dels principis actius separadament (naproxèn i esomeprazole), així com el cost de les combinacions d'AINE+IBP (principis actius separadament) actualment recomanades: ibuprofèn+omeprazole i naproxèn+omeprazole (Taula 2).

El cost incremental anual de l'associació fixa naproxèn/esomeprazole enfront de la combinació dels

principis actius separadament és de 65,70 €. El cost incremental anual de la nova associació respecte als tractaments de referència considerats és de 226,30 € enfront d'ibuprofèn+omeprazole i de 200,75 € enfront de naproxèn+omeprazole.

Taula 2. Comparativa del cost del tractament avaluat enfront d'altres alternatives. Preus expressats en PVP IVA, euros (€) 2012

	Associació avaluada	Comparadors		
	Naproxèn / esomeprazole	Naproxèn + esomeprazole	Ibuprofèn + omeprazole	Naproxèn + omeprazole
Presentació	Vimovo™ 500/20 mg	Naproxèn 500 mg Esomeprazole 20 mg	Ibuprofèn: 600 mg Omeprazole 20 mg	Naproxèn 500 mg Omeprazole 20 mg
Preu envàs (PVP)**	25,63 €	Naproxèn: 4,34 Esomeprazole: 12,57	Ibuprofèn: 1,97 Omeprazole: 2,42	Naproxèn: 4,34 Omeprazole: 2,42
Preu unitari	0,43 €	Naproxèn: 0,11 Esomeprazole: 0,45	Ibuprofèn: 0,05 Omeprazole: 0,09	Naproxèn: 0,11 Omeprazole: 0,09
Posologia	Cada 12 h	Naproxèn: cada 12 h Esomeprazole:cada 24h	Ibuprofèn: cada 8 h Omeprazole:cada 24 h	Naproxèn: cada 12 h Omeprazole: cada 24 h
Cost dia	0,85 €	0,67 €	0,23 €	0,30 €
Cost tractament anual	310,25 €	244,55 €	83,95 €	109,50 €
Cost incremental anual de l'associació enfront dels comparadors	65,70 € (enfront de naproxèn + esomeprazole) 226,30 € (enfront de ibuprofèn + omeprazole) 200,75 € (enfront de naproxèn + omeprazole)			

* VimovoTM : envàs de 60 comprimits; Naproxèn 500 mg: envàs 40 comprimits; esomeprazole 20 mg: envàs 28 comprimits; ibuprofèn 600 mg: envàs 40 comprimits; omeprazole 20 mg: envàs 28 càpsules.

** PVP IVA, consultat en el Catàleg del Servei Català de la Salut (CatSalut), octubre 2012

Conclusions de l'anàlisi comparativa

L'anàlisi comparativa que condueix al dictamen final s'ha realitzat entre l'associació a dosis fixes naproxèn/esomeprazole i tres combinacions d'AINE i IBP per separat: ibuprofèn+omeprazole i naproxèn+omeprazole.

1.Eficàcia

No s'ha realitzat cap estudi comparant l'administració de l'associació a dosis fixes naproxèn/esomeprazole amb la dels dos components en formulacions separades i en les dosis adequades. No hi ha cap dada que suggereixi que l'associació de naproxèn/esomeprazole ofereixi avantatges en termes d'eficàcia.

Conclusió: similar

2.Seguretat

L'administració de l'associació implica l'administració del doble de la dosi indicada d'esomeprazole que, com tots els IBP, no és un fàrmac exempt de riscos, i no hi ha estudis a llarg termini que demostrin que la seguretat és la mateixa que a dosis habituals.

Conclusió: no concloent

3.Pauta

La justificació de l'associació es basa en l'argument que l'adherència al tractament gastroprotector en els pacients en tractament amb AINE és baixa perquè el

pacient no percep el risc de complicació gastrointestinal associat a l'ús d'AINE. Per tant, el presumpte avantatge que aporta l'associació naproxèn/esomeprazole és la millora de l'adherència; tanmateix, no hi ha assajos clínics que la demostrin, comparant l'administració de l'associació amb la dels dos fàrmacs en formulacions separades. En qualsevol cas, la freqüència d'administració amb l'associació contínua sent la mateixa (dues vegades/dia), però prenent 1 comprimit menys al dia (passant de 3 a 2 comprimits/dia).

Conclusió: similar

4.Cost

El cost incremental anual de l'associació fixa naproxèn/esomeprazole enfront de la combinació dels principis actius separadament és de 65,70 €. El cost incremental anual de la nova associació respecte als tractaments de referència considerats és de 226,30 € enfront d'ibuprofèn+omeprazole i de 200,75 € enfront de naproxèn+omeprazole.

Conclusió: superior

Dictamen

QUALIFICACIÓ	
A	El seu ús és adequat en atenció primària i comunitària
B	El seu ús és adequat en situacions concretes
C	Existeixen alternatives terapèutiques més adequades

L'alternativa més segura i eficient quan és necessari administrar AINE a llarg termini com a tractament simptomàtic de l'artrosi, artritis reumatoide i espondilitis anquilosant en pacients amb risc de desenvolupar úlceres gàstriques i/o duodenals, és la utilització d'ibuprofèn o naproxèn més omeprazole administrats en formulacions separades. L'associació naproxèn/esomeprazole no ofereix cap avantatge enfront del tractament actualment disponible.

ANNEX I. Taules d'evidència dels estudis de fase III

REFERÈNCIA (Autor, publicació)	TIPUS D'ESTUDI I OBJECTIU	POBLACIÓ ESTUDIADA (criteris d'inclusió i exclusió)	PAUTA DE TRACTAMENT	VARIABLES DE MESURA (endpoint)	RESULTATS (mida / valors p. / intervals de confiança)	COMENTARIS (valoració global de l'aplicabilitat dels assajos clínics)	QUALITAT DE L'ESTUDI (escala Jadad) (*)
REF. 3 Goldstein JL et al. Aliment Pharmacol Ther. 2010;32: 401-13. Finançat per POZEN Inc.	Publicació conjunta de 2 ACA (301 i 302) de disseny cegament doble, multicèntrics. OBJECTIU Comparar la incidència d'úlceres gàstriques en pacients de risc entre l'associació a dosis fixes d'N/E 500 mg/20 mg i N CE 500 mg. OBJECTIU SECUNDARI Incidència d'úlceres duodenals i avaluar símptomes GI, tolerabilitat i seguretat de l'associació, així com la incidència d'úlceres gàstriques en el subgrup de pacients en tractament amb AAS a dosis baixes.	N TOTAL 861 pacients (N total ITT= 854 pacients) CRITERIS D'INCLUSIÓ Pacients *H.pylori* negatius, amb diagnòstic d'artrosi, artritis reumatoide, espondilitis anquilosant o qualsevol altra condició que requereixi tractament diari amb AINE durant almenys 6 *mesos*, >50 anys, o bé de 18-49 anys amb història documentada d'úlcera gàstrica o duodenal no complicada en els últims 5 anys. Es van estratificar segons ús d'AAS a dosis ≤325 mg. CRITERIS D'EXCLUSIÓ Pacients amb úlcera gàstrica o duodenal determinada per endoscòpia en l'inici de l'estudi, hipersensibilitat o al·lèrgia a IBP o AINE, o qualsevol patologia aguda o crònica no controlada; cirurgia o trastorns GI previs, abús d'alcohol o drogues, ús d'AINE diferents a AAS a dosis baixes, anticoagulants o bisfosfonats. Tampoc no es va permetre l'ús d'IBP, antiH2 o sucralfat 2 setmanes abans de l'inici, ni misoprostol una setmana abans.	ASSAIG 301 N= 434 (ITT) N/E: 500 mg/20 mg/12 h (n=218) N: 500 mg/12 h (n=216) ASSAIG 302 N= 420 (ITT) N/E: 500 mg/20 mg/12 h (n=210) N: 500 mg/12 h (n=210) Es va administrar paracetamol i antiàcids per a tractament de dolor addicional i alleujament de molèsties GI. DURADA 6 mesos (o fins a l'aparició d'úlcera gàstrica endoscòpica).	VARIABLE PRINCIPAL Incidència acumulada d'úlceres gàstriques detectades per endoscòpia (≥3 mm de diàmetre). VARIABLES SECUNDÀRIES Incidència acumulada d'úlceres duodenals endoscòpiques, efectes adversos GI associats a AINE, abandonaments per efectes adversos GI, i per qualsevol efecte advers.	VARIABLE PRINCIPAL Anàlisi ITT ACA 301 N/E: 4,1% N: 23,1% p<0,001 ACA 302 N/E: 7,1% N: 24,3% p<0,001 Resultats conjunts dels 2 ACA en grup **d'usuaris AAS<325mg** (n=201): N/E: 3,0% N: 28,4% p<0,001 Resultats en grup de **NO usuaris d'AAS** (n=653): N/E: 6,4% N: 22,2% p<0,001 Úlceres duodenals ACA 301: N/E: 0,5% N: 5,1% p=0,003 ACA 302: N/E: 1,0% N:5,7% p=0,007 Diferències significatives a favor d'N/E en incidència d'efectes adversos GI associats a AINE i abandonaments per efectes adversos GI (N/E: 6,9% vs. N:15,7%).	La reducció d'efectes adversos GI en associar un AINE a un IBP és prou coneguda, però l¡esomeprazol no és l'IBP d'elecció. Si l'avantatge que es pretén demostrar amb l'associació és la millora de l'adherència, la variable de mesura hauria d'haver estat aquesta, i comparant amb l'administració dels dos fàrmacs en formulacions separades i a les dosis indicades. La dosi utilitzada d'esomeprazole en l'associació (40 mg/dia) és el doble de la dosi indicada quan s'administra esomeprazole separadament per a la prevenció de gastropaties per AINE (20 mg/dia). Els criteris d'inclusió/exclusió resulten estrictes i dificulten la posterior extrapolació dels resultats. Es desconeix el significat clínic dels resultats de perquè les úlceres endoscòpiques són dolentes predictores de complicacions gastrointestinals.	TOTAL 5 punts Aleatorització: 1 Doble cegament: 1 Pèrdues: 1 Aleatorització apropiada: 1 Cegament apropiat: 1

(*) Rang de puntuació: 0-5. Estudi de baixa qualitat: puntuació <3.

AAS: àcid acetilsalicílic; ACA: assaig clínic aleatoritzat; CE: coberta entèrica; CEL: celecoxib; GI: gastrointestinal; IBP: inhibidor de la bomba de protons; ITTm: anàlisi per intenció de tractar modificada; mSODA: modified severity dyspepsia assessment; N: naproxèn monoteràpia; N/E: associació naproxèn/esomeprazole; N+E: naproxèn+esomeprazole; PBO; placebo; PGA-VAS: Patient Global Assessment-Visual Analog Scale (escala visual analògica); WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index.

ANNEX I. Taules d'evidència dels estudis de fase III

REFERÈNCIA (Autor, publicació)	TIPUS D'ESTUDI I OBJECTIU	POBLACIÓ ESTUDIADA (criteris d'inclusió i exclusió)	PAUTA DE TRACTAMENT	VARIABLES DE MESURA (endpoint)	RESULTATS (mida / valors p. / intervals de confiança)	COMENTARIS (valoració global de l'aplicabilitat dels assajos clínics)	QUALITAT DE L'ESTUDI (escala Jadad) (*)
REF. 4 Hochberg *et al.* CMRO. 2011; 27:1243-53. Finançat per POZEN Inc.	RECULL DE FORMA CONJUNTA LES DADES DE DOS ACA (307 i 309) de disseny similar: cegament doble, controlat amb placebo, multicèntric i de no-inferioritat. **Objectiu**: avaluar l'eficàcia, seguretat i tolerabilitat d'N/E vs. CEL i PBO en pacients amb artrosi de genoll.	N TOTAL = 1.234 pacients (N total ITTm= 1.219) CRITERIS INCLUSIÓ Pacients ≥50 anys amb artrosi de genoll simptomàtic diagnosticada clínicament des de fa almenys 6 mesos, classe funcional ACR d'I-III, i en tractament amb dosis estables d'AINE, COX-2 o altres analgèsics orals durant almenys 6 setmanes. CRITERIS D'EXCLUSIÓ Traumatisme de genoll en els 3 mesos previs, cirurgia prèvia de genoll o necessitat d'aquesta o d'altres procediments invasius durant l'estudi, fisioteràpia 6 setmanes abans de l'estudi, història prèvia d'hipersensibilitat, reacció al·lèrgica o intolerància a qualsevol IBP o AINE (AAS inclòs), malaltia aguda o crònica no controlada, malaltia o cirurgia GI, úlcera pèptica en els 6 mesos previs. Tractaments concomitants exclosos: altres AINE (diferents d'AAS a dosis mínimes), fàrmacs gastroprotectors, corticoides parenterals, liti, glucosamina i/o condroitin sulfat i anticoagulants.	ASSAIG 307 N= 612 (ITT) **N/E**: 500 mg/20 mg/12 h (n=246) **CEL**: 200 mg/24 h (n=242) **PBO:** (n=124) ASSAIG 309 N= 607 (ITT) **N/E**: 500 mg/20 mg/12 h (n=241) **CEL**: 200 mg/24 h (n=244) **PBO:** (n=122) Es va permetre l'ús d'antiàcids o paracetamol (≤3 g/dia) de rescat. L'ús concomitant de prednisona oral (≤7,5 mg/dia), AAS a dosis baixes (≤325 mg/dia) i antiagregants (no concomitant amb AAS) també estava permès. DURADA 12 setmanes.	EFICÀCIA VARIABLES PRINCIPALS Mitjana de canvi des de la situació basal fins a la setmana 12 a l'índex WOMAC, subescales dolor i funció, i en l'escala PGA-VAS, totes de 100 mm. El marge de no-inferioritat es va establir en 10 mm en totes les escales. Les variables relatives a la tolerabilitat es publiquen separadament, a l'article Cryer et al. Annals Medicine. 2011; 43:594-605 (vegeu fila següent).	Anàlisi per ITTm. El marge de no-inferioritat es va complir per a les tres variables. CANVI EN WOMAC DOLOR ASSAIG 307 **N/E**: -42,0 **CEL**: -41,8 **PBO**: -35,6 Diferència entre N/E i CEL: -0,2 (IC95%: de -4,8 a 4,3) ASSAIG 309: **N/E**: -44,2 **CEL**: -42,9 **PBO**: -38,4 Diferència entre N/E i CEL: -1,3 (IC95%: de -5,9 a 3,3) CANVI EN WOMAC FUNCIONAL ASSAIG 307 **N/E**: -36,4 **CEL**: -36,3 **PBO**: -30,6 Diferència entre N/E i CEL: -0,1 (IC95%: de -4,6 a 4,4) ASSAIG 309: **N/E**: -38,9 **CEL**: -36,8 **PBO**: -32,3 Diferència entre N/E i CEL: -2,1 (IC95%: de -6,8 a 2,6) CANVI EN PGA-VAS ASSAIG 307 **N/E**: 21,2 **CEL**: 21,6 Diferència entre N/E i CEL: -0,5 (IC95%: de -5,1 a 4,1) **PBO**: 14,4 ASSAIG 309 **N/E**: 29,0 **CEL**: 25,6 Diferència entre N/E i CEL: 3,5 (IC95%: de -1,4 a 8,3) **PBO**: 21,4	Com a comparador podrien haver utilitzat la combinació d'ibuprofèn o naproxèn + omeprazole o esomeprazole (20 mg/dia). La reducció d'efectes adversos GI en associar un AINE a un IBP és prou coneguda, però esomeprazole no és l'IBP d'elecció. A més, la dosi utilitzada d'esomeprazole en l'associació (40 mg/dia) és el doble de la dosi indicada quan s'administra esomeprazole separadament per a la prevenció de gastropaties per AINE (20 mg/dia). L'eficàcia analgèsica de naproxèn en el tractament de l'artrosi està prou establerta. La variable de mesura no es relaciona amb l'objectiu d'associar naproxèn amb esomeprazole (millora de la tolerabilitat). Els criteris d'inclusió/exclusió resulten estrictes i dificulten la posterior extrapolació dels resultats. Si l'avantatge que es pretén demostrar amb l'associació és la millora de l'adherència, la variable de mesura hauria d'haver estat aquesta, i comparant amb l'administració dels dos fàrmacs en formulacions separades i a les dosis indicades. No hi va haver diferència en l'ús de paracetamol com a medicació de rescat entre els grups d'N/E i CEL.	TOTAL **5 punts** Aleatorització: 1 Cegament doble: 1 Pèrdues: 1 Aleatorització apropiada: 1 Cegament apropiat: 1

(*) Rang de puntuació: 0-5. Estudi de baixa qualitat: puntuació <3.

AAS: àcid acetilsalicílic; ACA: assaig clínic aleatoritzat; CE: coberta entèrica; CEL: celecoxib; GI: gastrointestinal; IBP: inhibidor de la bomba de protons; ITTm: anàlisi per intenció de tractar modificada; mSODA: modified severity dyspepsia assessment; N: naproxèn monoteràpia; N/E: associació naproxèn/esomeprazole; N+E: naproxèn+esomeprazole; PBO; placebo; PGA-VAS: Patient Global Assessment-Visual Analog Scale (escala visual analògica); WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index.

ANNEX I. Taules d'evidència dels estudis de fase III

REFERÈNCIA (Autor, publicació)	TIPUS D'ESTUDI I OBJECTIU	POBLACIÓ ESTUDIADA (criteris d'inclusió i exclusió)	PAUTA DE TRACTAMENT	VARIABLES DE MESURA (endpoint)	RESULTATS (mida / valors p. / intervals de confiança)	COMENTARIS (valoració global de l'aplicabilitat dels assajos clínics)	QUALITAT DE L'ESTUDI (escala Jadad) (*)
REF. 5 Cryer et al. Annals Medicine. 2011; 43:594-605. Finançat per POZEN Inc. **Aquesta publicació recull les dades de les variables secundàries (tolerabilitat) dels dos ACA publicats conjuntament (vegeu fila anterior).**				VARIABLES SECUNDÀRIES DE TOLERABILITAT - Canvi mitjà en la puntuació en l'escala modificada d'avaluació de la gravetat de la dispèpsia (mSODA)	No hi va haver diferències significatives entre N/E i CEL.	Aquestes variables de mesura no es correlacionen amb la incidència de complicacions gastrointestinals (úlceres, sagnies, perforacions) que haurien de ser les variables primàries a determinar si es vol demostrar l'avantatge de l'associació en la tolerabilitat gastrointestinal.	
				- Gravetat de l'acidesa	El grup N/E va tenir una proporció major de dies sense acidesa respecte a CEL: **ASSAIG 307** 7,4 (IC95%: de 2,1 a 12,7) **ASSAIG 309** 8,0 (IC95%: de 2,5 a 13,4)		
				- Ús d'antiàcids de rescat	**ASSAIG 307** El grup N/E va usar menor proporció d'antiàcids que CEL: **N/E**: 43,1% **CEL**: 55,4% **PBO**: 49,2% IC95%: de -21,1 a -3,5 **ASSAIG 309** No hi va haver diferències entre N/E i CEL.		
				- Incidència d'efectes adversos del tracte GI alt relacionats amb AINE	Similar en tots els grups.		
				- Abandonaments per efectes adversos	**ASSAIG 307** No hi va haver diferències entre grups. **ASSAIG 309** **N/E**: 6,6% **CEL**: 9,0% **PBO**: 4,1%		

(*) Rang de puntuació: 0-5. Estudi de baixa qualitat: puntuació <3.

AAS: àcid acetilsalicílic; ACA: assaig clínic aleatoritzat; CE: coberta entèrica; CEL: celecoxib; GI: gastrointestinal; IBP: inhibidor de la bomba de protons; ITTm: anàlisi per intenció de tractar modificada; mSODA: modified severity dyspepsia assessment; N: naproxèn monoteràpia; N/E: associació naproxèn/esomeprazole; N+E: naproxèn+esomeprazole; PBO; placebo; PGA-VAS: Patient Global Assessment-Visual Analog Scale (escala visual analògica); WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index.

BIBLIOGRAFIA

1. Management of early rheumatoid artritis. Nº 123. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). 2011. Consultado en abril de 2011. Disponible en URL: http://www.sign.ac.uk/pdf/sign123.pdf
2. Guía de Práctica Clínica de empleo de los inhibidores de la bomba de protones en la prevención de gastropatías secundarias a fármacos farmacológicos. Grupo de Trabajo del Sector Zaragoza I SALUD. 2012. Consultado en abril de 2011. Disponible en URL: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_509_IBP_gastropatias_2rias_fcos_completa.pdf
3. Public Assessment Report of the Medicines Evaluation Board in the Netherlands EU-procedure number: NL/H/1848/001/DC. Registration number in the Netherlands: RVG 106235. 17 January 2011. Consultado en abril 2012. Disponible en URL: http://db.cbg-meb.nl/Pars/h106235.pdf
4. Inhibidores de la bomba de protones:¿se puede vivir sin ellos? INFAC.2010; 18 (3). Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkcevi04/es/contenidos/informacion/cevime_infac/es_cevime/adjuntos/infac_v18_n3.pdf
5. Riesgo de hipomagnesemia asociado a los medicamentos inhibidores de la bomba de protones (IBP). Nota segridad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS. 23 de diciembre de 2011. Consultado en abril de 2011. Disponible en URL: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_27-2011.htm
6. Proton pump inhibitors in long-term use: recent epidemiological evidence of increased risk of fracture. Drug Safety Update. April 2012 Vol 5, issue 9:A2. Disponible en: http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con149785.pdf
7. Ficha técnica de Vimovo®. Laboratorio AstraZeneca. Consultado en abril 2012. Disponible en URL: http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm
8. Goldstein JL, Hochberg MC, Fort JG, Zhang Y, Hwang C, Sostek M. Clinical trial: the incidence of NSAID-associated endoscopic gastric ulcers in patients treated with PN 400 (naproxen plus esomeprazole magnesium) vs. enteric-coated naproxen alone. Aliment Pharmacol Ther. 2010 Aug;32(3):401-13.
9. Hochberg MC, Fort JG, Svensson O, Hwang C, Sostek M. Fixed-dose combination of enteric-coated naproxen and immediate-release esomeprazole has comparable efficacy to celecoxib for knee osteoarthritis: two randomized trials. Curr Med Res Opin. 2011 Jun;27(6):1243-53.
10. Cryer BL, Sostek MB, Fort JG, Svensson O, Hwang C, Hochberg MC. A fixed-dose combination of naproxen and esomeprazole magnesium has comparable upper gastrointestinal tolerability to celecoxib in patients with osteoarthritis of the knee: results from two randomized, parallel-group, placebo-controlled trials. Ann Med. 2011;43(8):594-605.
11. Miner P, Plachetka J, Orlemans E, Fort JG, SostekM. Clinical trial: evaluation of gastric acid suppression with three doses of immediate-release esomeprazole in the fixed-dose combination of PN 400 (naproxen/esomeprazole magnesium) compared with naproxen 500 mg enteric-coated esomeprazole 20 mg: a randomized, open-label, Phase I study in healthy volunteers. Aliment Pharmacol Ther. 2010;32:414-424.

Aquest document ha estat elaborat en el marc del Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària (PHF-APC) amb el suport tècnic de l'Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut.

Per a la realització d'aquesta avaluació s'ha seguit el procediment normalitzat de treball del Comitè Mixt d'Avaluació de Nous Medicaments (CmENM) d'Andalusia, País Basc, Catalunya, Aragó i Navarra.

Cita d'aquest document:

Suggerim que aquest document se citi de la manera següent:

Naproxèn/esomeprazole. Tractament simptomàtic de l'artrosi, artritis reumatoide i espondilitis anquilosant en pacients amb risc de desenvolupar úlceres gàstriques i/o duodenals associades a medicaments antiinflamatoris no esteroïdals (AINE) en els quals no es considera suficient el tractament amb dosis menors de naproxèn o d'altres AINE. Barcelona: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2013

© 2013, Generalitat de Catalunya. Departament de Salut

Edita: Agencia d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS)

1a edició, Febrer 2013. Barcelona

Dipòsit legal: B.3540-2013

www.aatrm.net
farmacia.aiaqs@gencat.cat

http://www10.gencat.net/catsalut/cat/prov_farmacia.htm

Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

CatSalut
Servei Català de la Salut