

NOVETATS TERAPÈUTIQUES 2011

Laura Diego i Laia Robert

Centre d'Informació de Medicaments de Catalunya
(CedimCat)

Introducció

Cada any s'autoritzen al nostre entorn al voltant de vint nous medicaments; no obstant això, no tots ofereixen avantatges sobre les alternatives disponibles. Aquest *Butlletí* revisa breument el posicionament en terapèutica d'algunes de les novetats terapèutiques comercialitzades durant el primer semestre de l'any 2011; un segon número, que es publicarà a finals d'any, recollirà les novetats que surtin al mercat durant el segon semestre. Com en edicions anteriors, s'han seleccionat els medicaments que podrien resultar més interessants per als professionals sanitaris per l'impacte potencial que tenen en la pràctica clínica o en la despesa farmacèutica o bé pels avantatges que ofereixen en comparació amb la resta d'alternatives terapèutiques disponibles. En aquesta ocasió, s'ha seleccionat el roflumilast, l'eltrombopag, el febuxostat i la saxagliptina. Les revisions seguiran l'estructura emprada en els números anteriors, en la qual es recullen les característiques principals de cada medicament, una breu avaluació de l'evidència disponible en les indicacions aprovades i els avantatges que presenten respecte a les alternatives, a més a més del cost comparat. No obstant això, cal remarcar que no es tracta d'una revisió exhaustiva, i, per aquest motiu, al final del document es pot trobar la llista de referències bibliogràfiques amb una selecció dels articles més rellevants.

Finalment, s'ha de tenir en compte que són medicaments nous, autoritzats des de fa menys de cinc anys. Totes les sospites de reaccions adverses han de ser notificades, especialment amb aquests medicaments, ja que constitueixen una font d'informació important sobre quin perfil de seguretat tenen.

Roflumilast

Nom comercial: Daxas®

Laboratori: Nycomed GmbH

Acció farmacològica: antiinflamatori inhibidor de la fosfodiesterasa 4.

Presentació:

- Daxas® 500 µg 30 comprimits

PVP: 57,84 €

Recepta mèdica

Grup terapèutic: R03DX, altres medicaments per a malaltia obstructiva pulmonar, d'ús sistèmic.

Indicacions aprovades: tractament de manteniment de la malaltia pulmonar obstructiva crònica greu (VEF1 postbroncodilatador inferior al 50%) associat a bronquitis crònica en pacients adults amb una història freqüent d'exacerbacions i com a complement del tractament broncodilatador.

El roflumilast és un antiinflamatori que inhibeix la fosfodiesterasa 4 (PDE-4), enzim que es troba en les cèl·lules inflamatòries. S'ha aprovat, a una dosi de 500 µg/dia administrada per via oral, conjuntament amb una teràpia broncodilatadora, per al tractament de la malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC) en pacients amb bronquitis crònica.¹⁻⁴

Eficàcia clínica

S'han analitzat cinc assaigs clínics aleatoritzats, amb cegament doble, en els quals es va avaluar l'eficàcia i la seguretat del roflumilast en més de 5.000 pacients de més de 40 anys i amb MPOC moderada-greu durant un període de 6 a 12 mesos. Les variables primàries d'eficàcia estudiades van ser la funció pulmonar, que es va mesurar a través del canvi en el volum expiratori forçat en un segon (VEF-1), i la taxa d'exacerbacions.

Els resultats de dos d'aquests assaigs, de disseny idèntic, es van publicar conjuntament.⁵ Es van aleatoritzar 3.096 pacients amb MPOC greu per a rebre 500 µg de roflumilast o placebo diàriament durant 52 setmanes. Durant l'estudi, els pacients van continuar el tractament amb agonistes β2 d'acció llarga o fàrmacs anticolinèrgics d'acció curta, i se'ls va permetre utilitzar agonistes β2 d'acció curta de rescat. Malgrat això, els corticoides inhalats i els anticolinèrgics d'acció llarga no estaven permesos. La mitjana en el canvi de VEF-1 prebroncodilatador es va incrementar en 40 mL amb roflumilast i va disminuir en 9 mL amb placebo ($p < 0,001$). També es va observar una taxa inferior d'exacerbacions moderades i/o greus en el grup del roflumilast en comparació amb el grup del placebo (1,14 vs. 1,37 per any; RR = 0,83; IC 95% 0,75-0,92).

En un altre estudi amb 1.514 pacients amb MPOC greu o molt greu es va comparar l'eficàcia del roflumilast (500 µg/dia) amb placebo. Es va permetre l'ús de corticosteroides inhalats i anticolinèrgics d'acció curta si els pacients ja els utilitzaven, i també de salbutamol com a medicació de rescat. A les 52 setmanes, la mitjana de VEF-1 postbroncodilatador va augmentar en 12 mL en el grup del roflumilast i va disminuir en 26 mL en el grup del placebo ($p < 0,001$). No obstant això, no es van observar diferències significatives en la taxa d'exacerbacions moderades o greus (0,86 per pacient i per any amb roflumilast, i 0,92 per pacient i per any amb placebo, $p = 0,451$).⁶

En una tercera publicació s'inclouen els resultats dels altres dos estudis amb el mateix disseny, i només difereixen en el fet que en un el roflumilast (500 µg/dia) es va afegir a la teràpia amb salmeterol ($n = 933$) i en l'altre amb tiotropi ($n = 743$). En aquests estudis no es va permetre als pacients fer servir corticoides inhalats. En el primer estudi, després de 24 setmanes, el VEF-1 prebroncodilatador es va incrementar en 39 mL en el grup amb roflumilast i va disminuir en 10 mL en el grup del placebo ($p < 0,0001$). En l'estudi del tiotropi, el VEF-1 es va incrementar en 65 mL en els pacients que van rebre roflumilast i va disminuir en 16 mL en els pacients del grup del placebo ($p < 0,0001$). D'altra banda, la freqüència en el nombre d'exacerbacions de la MPOC (lleus, moderades o greus) va ser més baixa en el grup de roflumilast. El risc relatiu (RR) d'exacerbació va ser de 0,82 (IC 95% 0,68-0,99) en l'estudi amb salmeterol i de 0,75 (IC 95% 0,59-0,95) en el de tiotropi.⁷

Perfil de seguretat

No es disposa d'estudis que avaluin a llarg termini la tolerabilitat del roflumilast. En els assaigs clínics, els efectes adversos notificats més sovint van ser diarrea (10%), pèrdua de pes (10%), nasofaringitis (6-7%), infeccions del tracte respiratori superior (3-5%), mal

de cap (3%), nàusees (3-5%), disminució de la gana (3%), mal d'esquena (2-4%), grip (2-4%), hipertensió (2-4%) i bronquitis aguda (3-5%).^{2,5-8} Tot i ser poc freqüents, s'han notificat alguns casos de tendències i/o comportaments suïcides, i per aquest motiu no és recomanable administrar aquest fàrmac a pacients amb una història prèvia de depressió associada a idees suïcides.⁸

Aquest fàrmac està contraindicat en pacients amb insuficiència hepàtica moderada o greu, i no s'ha d'iniciar el tractament o cal suspendre'l en cas de malalties immunitàries greus, infeccions agudes greus o càncer. A més a més, tampoc no és recomanable administrar-lo de manera concomitant amb la teofil·lina.^{8,9}

Lloc en terapèutica

El roflumilast és el primer inhibidor de la PDE-4, una nova classe de fàrmacs per al maneig de la MPOC. Ha demostrat tenir beneficis modestos en la funció pulmonar i efectes variables en les taxes d'exacerbacions.⁸ En els assaigs clínics, els canvis en el VEF-1 observats van oscil·lar entre 12 i 40 mL; no obstant això, la rellevància clínica d'aquests resultats ha estat qüestionada, ja que els canvis inferiors a 120 mL no es consideren clínicament rellevants.⁸

Una de les limitacions que presenten els estudis és que no es va permetre l'ús concomitant de corticoides inhalats, i, per tant, es desconeix l'eficàcia del roflumilast quan s'utilitza en combinació amb aquests fàrmacs. Tampoc no s'ha comparat amb una teràpia dual amb broncodilatadors β -agonistes d'acció llarga i antimuscarínics.^{1,2}

En els estudis, el roflumilast va ser ben tolerat, i es va associar a efectes adversos que generalment van ser de caràcter lleu.² Cal tenir en compte, però, la pèrdua de pes com a efecte advers, ja que es tracta de pacients vulnerables per la mateixa MPOC.⁸

Principi actiu Nom comercial	Presentacions	PVP IVA	Pauta recomanada
Roflumilast Daxas®	500 µg 30 comprimits orals	57,84 €	500 µg/dia
Salbutamol Ventolin Inhalador®	100 µg/pulsació 200 dosis per aerosol	4,62 €	100-200 µg / 4-6 h Màxim: 1,6 mg/dia
Terbutalina Terbasmin® Turbuhaler®	Pols per a inhalació 500 µg/pulsació 200 dosis	7,79 €	500 µg / 6 h Màxim: 1.500 µg/administració
Salmeterol Serevent®	25 µg/pulsació 120 dosis per aerosol	35,42 €	50 µg / 12 h
Formoterol Formoterol Stada®	12 µg Càpsules per a inhalació 60 càpsules	22,54 €	12-24 µg / 12 h Màxim: 48 µg/dia
Bromur d'ipratropi Atrovent®	200 µg/pulsació 200 dosis per aerosol	6,96 €	20-40 µg / 6-8 h
Bromur de tiotropi Spiriva®	18 µg càpsules pols 30 càpsules Handihaler	52,76 €	18 µg / 24 h
Beclometasona Becló Asma®	50 µg/pulsació Aerosol 100 dosis	2,65 €	100 µg / 6-8 h Màxim: 1.000 µg/dia
Budesònida Pulmicort®	100 µg/pulsació 120 dosis per aerosol	11,71 €	200-400 µg / 6-12 h Màxim: 1,6 mg/dia
Fluticasona Flusonal®	50 µg/pulsació 120 dosis per aerosol	52,47 €	100 µg / 12 h Màxim: 500 µg / 12 h

Font de dades: Bot Plus Web, amb data 12-06-2011.

Els broncodilatadors inhalats (agonistes β_2 adrenergics i anticolinèrgics) són la base del tractament regular de la MPOC en pacients amb símptomes permanents, mentre que els agonistes β_2 de curta durada s'utilitzen a demanda com a medicació de rescat. El tractament regular amb corticoides inhalats es recomana tan sols en pacients amb MPOC greu o molt greu (VEF-1 < 50% del valor teòric) que pateixen exacerbacions freqüents.¹⁰ Amb la informació de què es disposa, no és recomanable utilitzar roflumilast de manera sistemàtica com a fàrmac de primera línia. És considerablement més car que les alternatives disponibles i incrementa el cost del tractament de la MPOC.¹¹ Per tant, el roflumilast es presenta com una alternativa més dins del tractament de la MPOC, amb l'avantatge que té un mecanisme d'acció innovador i que només requereix una sola administració diària per via oral.

Eltrombopag

Nom comercial: Revolade®

Laboratori: GlaxoSmithKline

Acció farmacològica: agonista no peptídica del receptor de la trombopoetina que induïx a la proliferació i diferenciació dels megacariòcits, i, consegüentment, a la producció de plaquetes.

Presentacions:

- Revolade® 25 mg 28 comprimits **PVP:** 1.029,95 €
- Revolade® 50 mg 28 comprimits **PVP:** 2.010,05 €

Recepta mèdica (R)

Ús hospitalari (H)

Grup terapèutic: B02BX05, antihemorràgics

Indicacions aprovades: tractament de la púrpura trombocitopènica immunitària en pacients adults amb resposta insuficient als corticosteroides, les immunoglobulines i l'esplenectomia, i tractament de segona línia dels pacients amb contraindicació per a la cirurgia.

L'eltrombopag és un agent hematopoètic amb una estructura química de fenilhidrazina que actua com a agonista no peptídica del receptor de la trombopoetina. Interacciona amb el domini transmembrana corresponent i s'inicia un procés en cascada similar al que genera la trombopoetina endògena, que induïx a la proliferació i diferenciació dels megacariòcits i produeix, a conseqüència d'això, un increment en el recompte plaquetari.¹²⁻¹⁴

La indicació aprovada és el tractament de la púrpura trombocitopènica immunitària (PTI).¹² S'administra per via oral inicialment a una dosi de 50 mg/dia, i es pot modificar fins a un màxim de 75 mg/dia i a un mínim de 25 mg/dia. Es pot administrar amb els àpats sempre que no continguin aliments amb cations polivalents (ferro, calci, magnesi, alumini i zinc), situació en la qual s'ha de separar l'administració unes quatre hores.^{13,15}

La PTI és una malaltia autoimmunitària de caràcter minoritari que es caracteritza per una trombocitopènia definida com un recompte de plaquetes (RP) en sang < 100.000/ μ L, en absència de cap altre trastorn associat.^{16,17}

Eficàcia clínica

L'eficàcia de l'eltrombopag ha estat avaluada en un

assaig clínic de fase II i dos assaigs de fase III.¹⁸⁻²⁰ Tots tres estudis van ser aleatoritzats, amb cegament doble i multicèntrics, i van incloure pacients amb PTI crònica amb un RP < 30.000/ μ L i amb fracàs de tractaments previs.

En l'estudi de fase II es van aleatoritzar 118 pacients a rebre placebo o eltrombopag (30, 50 o 75 mg/dia via oral) durant 6 setmanes. El dia 43, la variable primària d'eficàcia, RP \geq 50.000/ μ L, es va assolir en un 11%, 28%, 70% i 81% dels pacients en els grups de placebo i 30, 50 i 75 mg/dia d'eltrombopag, respectivament. Un RP > 200.000/ μ L es va aconseguir en un 4% dels pacients amb placebo i en un 15%, 37% i 50% dels pacients amb les dosis de 30, 50, 75 mg/dia d'eltrombopag, respectivament. Es va observar una tendència a menors d'esdeveniments de sagnies en els grups de pacients que van rebre dosis de 50 i 75 mg/dia d'eltrombopag.¹⁹

En el primer estudi de fase III es van aleatoritzar 110 pacients a rebre teràpia estàndard més placebo un cop al dia o bé eltrombopag (50 mg/dia, però es podia incrementar a 75 mg/dia a les 3 setmanes si l'RP era < 50.000/ μ L durant 6 mesos). La variable primària d'eficàcia d'aquest estudi, que en aquest cas també va ser l'assoliment d'un RP \geq 50.000/ μ L, es va aconseguir en el 59% dels pacients (43 pacients) en el grup de l'eltrombopag i en un 16% (6 pacients) en el del placebo (OR 9,31; IC 95% 3,3-28). La resposta al tractament va ser independent del recompte inicial de plaquetes, dels fàrmacs concomitants, del nombre de tractaments previs rebuts i del fet d'haver estat sotmesos o no a esplenectomia. La incidència de sagnia va ser significativament més baixa en els pacients que van rebre eltrombopag que en els del grup de placebo (OR 0,49; IC 95% 0,26-0,86). Generalment, els nivells de plaquetes van retornar als valors inicials després de 2 setmanes de tractament amb eltrombopag.¹⁸

El segon estudi de fase III va incloure un total de 197 pacients, els quals es van aleatoritzar a rebre tractament estàndard juntament amb eltrombopag (dosi inicial de 50 mg/dia) o bé amb placebo, durant 6 mesos. La variable primària de l'estudi va ser la taxa de resposta a l'eltrombopag respecte al placebo, definida com un RP de 50.000 a 400.000/ μ L, durant les 6 primeres setmanes de tractament, i després cada 4 setmanes. La resposta al tractament va ser significativament superior en el grup d'eltrombopag (79% vs. 28% de placebo, OR 8,2; IC 99% 3,6-19, $p < 0,0001$), mentre que en l'anàlisi de subgrups (esplenectomitzats, recompte plaquetari basal i tractaments previs utilitzats) no es van observar diferències respecte al grup de placebo. En el grup d'eltrombopag es va disminuir l'ús de tractament concomitant (59% vs. 32% de placebo), així com la necessitat de tractament de rescat (18% vs. 40% de placebo).²⁰

En un estudi d'extensió obert i sense comparador, es va avaluar l'eficàcia i la seguretat del tractament a llarg termini en pacients adults amb PTI de més de 6 mesos d'evolució, amb un RP < 500.000/ μ L i amb com a mínim un tractament previ. El 79% dels pacients van aconseguir un RP \geq 500.000/ μ L, i un 24% dels pacients que havien rebut tractament du-

Principi actiu Nom comercial	Presentacions	PVP IVA	Pauta recomanada	Preu tractament/mes
Eltrombopag Revolade®	25 mg / 28 comprimits 50 mg / 28 comprimits	1.029,95 € 2.010,05 €	50 mg/24 h	2.153,63 €
Romiplostim Nplate®	250 µg 1 vial 500 µg 1 vial	684,75 € 1.344,35 €	Mín.: 1 µg/kg/setmana Màx.: 10 µg/kg/setmana	Mín.: 2.739 € Màx.: 8.116,4 €

Font de dades: Bot Plus Web, amb data 12-06-2011.

rant com a mínim 25 setmanes van mantenir aquest recompte per sobre dels 500.000/µL. La resposta va ser independent de si eren pacients esplenectomitzats o no i de l'ús basal de tractament concomitant.²¹

Perfil de seguretat

La incidència d'efectes adversos va ser més alta amb eltrombopag (59%) que amb placebo (48%).^{12,14} Els que es van notificar més sovint van ser cefalea, nàusees, vòmits, nasofaringitis, diarrea, artràlgia i fatiga, i generalment van ser de caràcter moderat o lleu.¹⁸⁻²⁰ Tot i ser poc freqüents, s'han detectat altres efectes adversos, com ara aparició i progressió de cataractes, alteracions tromboembòliques i trombocitopènia de rebot un cop finalitzat el tractament.¹³

En general, es tracta d'un fàrmac ben tolerat, i presenta un perfil de seguretat més favorable que altres fàrmacs emprats com a agents de segona línia de tractament de la PTI.¹² Cal destacar, però, que s'ha associat a alteracions analítiques de la funció hepàtica, i, consegüentment, és recomanable valorar aquesta funció abans d'iniciar el tractament, cada dues setmanes durant els ajustaments de dosis i després mensualment al llarg de la teràpia.

S'ha observat que l'eltrombopag —i en general els agonistes del receptor de trombopoetina— pot incrementar el risc de desenvolupar o fer progressar la deposició de fibres de reticulina en la medul·la òssia, i fer augmentar el risc de fibrosi. Actualment, el risc de patir aquests efectes no està ben definit, però semblen ser poc freqüents.^{15,22}

Lloc en terapèutica

L'eltrombopag és un nou agent estimulador de la trombopoesi que ha demostrat augmentar l'RP de manera transitòria en pacients amb PTI crònica. En els assaigs clínics va ser ben tolerat, i els efectes adversos notificats més sovint van ser cefalea, nàusees, vòmits, nasofaringitis, diarrea, artràlgia i fatiga. S'ha associat a efectes adversos potencialment greus com ara l'increment de les fibres de reticulina o episodis tromboembòlics; no obstant això, cal fer estudis addicionals de seguretat a llarg termini.

El tractament d'elecció de la PTI inclou corticosteroides, immunoglobulina o immunoglobulina anti-D per via intravenosa. Com a segona línia de tractament es recomana l'esplenectomia, i en cas de pacients refractaris a aquest procediment, es pot considerar l'ús d'un ampli ventall de fàrmacs amb diferents taxes de resposta, la majoria dels quals no tenen la indicació aprovada (ciclofosfamida, azatioprina, rituximab...),^{13,16} Fins que no es disposi de més dades d'eficàcia i seguretat a llarg termini, el lloc en la tera-

pèutica de l'eltrombopag queda restringit a pacients amb PTI refractàries o a pacients intolerants al tractament estàndard. Cal tenir en compte que, tot i que és un fàrmac amb un cost elevat i que el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) no el considera un fàrmac cost-efectiu, presenta avantatges respecte d'altres agents estimuladors de la trombopoesi, com és ara l'administració oral respecte a l'endovenosa setmanal en el cas del romiplostim. Actualment, però, no hi ha estudis que comparin l'eficàcia i la seguretat d'aquests dos fàrmacs, i en la prescripció d'un o altre s'haurà de considerar altres factors com ara el cost, la comoditat del pacient, les interaccions medicamentoses i el perfil de seguretat.

Febuxostat

Nom comercial: Adenuric®

Laboratori: Menarini

Acció farmacològica: inhibidor de l'enzim xantinaoxidasa.

Presentació:

- Adenuric® 120 mg 28 comprimits **PVP:** 40,26 €
- Adenuric® 80 mg 28 comprimits **PVP:** 40,26 €

Recepta mèdica

Visat d'inspecció (CPD)

Grup terapèutic: RM04AA, antigotosos: inhibidors de la síntesi d'àcid úric.

Indicacions aprovades: tractament de la hiperuricèmia crònica en condicions en què ja s'ha produït la deposició d'urat (incloent-hi història o presència de tofus i/o artritis gotosa).

El febuxostat és un fàrmac inhibidor de l'enzim xantinaoxidasa A per al tractament de la hiperuricèmia crònica. A diferència de l'al·lopurinol, no té una estructura similar a les purines o pirimidines, sinó que es tracta d'un derivat de l'àcid tiazolecarboxílic, i, per tant, té uns efectes mínims sobre altres enzims del metabolisme d'aquestes molècules.²³⁻²⁶ La dosi recomanada inicialment és de 80 mg/dia, i pot ser incrementada fins a 120 mg/dia.^{23,27}

L'objectiu del maneig de la gota és prevenir la formació d'urat i ajudar a dissoldre els cristalls, mantenint les concentracions d'àcid úric (CAU) < 6 mg/dL.^{23,27,28}

Eficàcia clínica

En un assaig clínic es va comparar el resultat d'administrar 80 mg/dia de febuxostat conjuntament amb 600 µg / 12 h de colquicina amb l'administració de placebo durant un període de 4 setmanes. Les dosis de febuxostat es podien ajustar a 40 o 120 mg entre les 4 i 24 setmanes per mantenir les CAU < 6 mg/dL. La meitat dels pacients van abandonar l'estudi prematurament, aproximadament un 11% per efectes adversos i un 7% per atac de gota, fet que en

redueix el poder estadístic. El 93% dels pacients que van continuar l'estudi durant 5 anys van mantenir les CAU per sota dels 6 mg/dL (objectiu primari de l'estudi). En els pacients que presentaven tofus palpable a l'inici del tractament (22%), aquesta manifestació es va resoldre en el 69% dels casos. Es van produir brots de gota que van requerir tractament en un 47% dels casos, però aquesta taxa va disminuir de manera gradual fins a 0 en els pacients amb teràpia mantinguda durant els 5 anys.²⁹

El febuxostat es va comparar amb l'al·lopurinol en tres assaigs clínics en pacients amb gota i amb CAU $\geq 480 \mu\text{mol/L}$ ($\geq 8 \text{ mg/dL}$). Tots els pacients van rebre de manera profilàctica colquicina (600 μg) o naproxèn (250 mg / 12 h) durant 8 setmanes en els estudis FACT, APEX i EXCEL, i durant 6 mesos en el CONFIRMS.²⁷

En l'estudi FACT, un total de 760 pacients van rebre 80 o 120 mg/dia de febuxostat o bé 300 mg/dia d'al·lopurinol durant 52 setmanes. El 53% i el 62% dels pacients que van rebre febuxostat 80 i 120 mg, respectivament, en comparació amb el 21% dels que van rebre al·lopurinol, van aconseguir CAU $< 6 \text{ mg/dL}$ ($p < 0,001$ per a cada comparació). Durant les primeres 8 setmanes, tot i la profilaxi, es van produir més brots de gota en els pacients a qui s'havia administrat 120 mg de febuxostat (36%) que en aquells a qui se n'havia administrat 80 mg (22%, $p < 0,001$) o en els qui havien rebut al·lopurinol (21%, $p < 0,001$).³⁰

L'estudi APEX va incloure 1.072 pacients, que van rebre 80, 120 o 240 mg/dia de febuxostat o bé 300 mg/dia d'al·lopurinol o bé placebo durant 28 setmanes. El 48%, el 68% i el 69% dels pacients que van rebre 80 mg, 120 mg i 240 mg de febuxostat, respectivament, en comparació amb el 22% en el grup de l'al·lopurinol i el 0% en el del placebo, van aconseguir CAU per sota de 6 mg/dL ($p < 0,001$ per a cada comparació). En aquest estudi també es va observar que, tot i la profilaxi, hi va haver més pacients del grup del febuxostat que van presentar brots de gota que van requerir tractament (36% dels de 120 mg i 46% dels de 240 mg vs. 28% dels de 80 mg, 23% dels d'al·lopurinol o 20% dels de placebo; $p < 0,05$ per a cada comparació).²⁶

Pel que fa a l'EXCEL, es tracta d'un estudi d'extensió amb pacients dels dos estudis anteriors, sense cegament, en què es va observar que el 81% dels pacients que van rebre 80 mg de febuxostat, el 87% que van rebre 120 mg del mateix fàrmac i el 46% que van rebre al·lopurinol van aconseguir CAU inferiors als 6 mg/dL després d'1 mes d'iniciar el tractament. La incidència de brots de gota va ser similar entre els grups de tractament.³¹

L'estudi CONFIRMS és un assaig clínic de no-inferioritat en què 2.269 pacients van rebre 40-80 mg de febuxostat o 300 mg d'al·lopurinol durant 6 mesos. La proporció de pacients que va assolir CAU per sota dels 6 mg/dL va ser més alta en els pacients a qui es va administrar 80 mg de febuxostat que no pas en els qui van rebre 40 mg de febuxostat (67,1%

vs. 45,2%, $p < 0,001$) o bé al·lopurinol (42,1%, $p < 0,001$).³¹

Cal tenir en compte que en aquest estudi l'al·lopurinol es va fer servir a dosis fixes, motiu pel qual la dosi va poder ser subòptima.²⁷

Perfil de seguretat

Els efectes adversos notificats més sovint en els estudis van ser diarrea, dolor abdominal, alteracions de les funcions hepàtiques, mal de cap, artràlgia, rampes musculars i mal d'esquena.^{23,27,29,32} Tot i que aquests efectes adversos van ser lleus o moderats, són necessaris més estudis per establir el perfil de seguretat del febuxostat a llarg termini, especialment en els pacients amb alteracions de la funció renal o hepàtica.²³

No és recomanable utilitzar aquest fàrmac en pacients amb malalties cardíques isquèmiques o amb insuficiència cardíaca congestiva, en pacients intolerants a la lactosa i en pacients amb un increment considerable de la formació d'àcid úric (per exemple, malalties malignes). Tampoc no es recomana el tractament en pacients que reben teràpia concomitant amb mercaptopurina o azatioprina, ja que són metabolitzats per l'enzim xantinaoxidasas. Per aquest mateix motiu, també es recomana precaució a l'hora d'emprar aquest fàrmac en pacients tractats amb teofil·lina.

Abans d'iniciar el tractament i de manera periòdica posteriorment, és recomanable monitoritzar la funció hepàtica.^{27,32}

Lloc en terapèutica

El febuxostat és un nou agent per al maneig de la hiperuricèmia. A dosis de 80 i 120 mg ha mostrat ser més eficaç que l'al·lopurinol (300 mg) en el control de la disminució de CAU per sota dels 6 mg/dL. No obstant això, aquest fàrmac no s'ha comparat amb una gradació de dosis d'al·lopurinol fins a un màxim de 900 mg/dia per assolir l'objectiu terapèutic de disminuir l'àcid úric.

Tot i que en general ha estat ben tolerat i els efectes adversos notificats han estat lleus o moderats, aquest fàrmac s'ha associat a un augment de la incidència de brots de gota (que són habituals després de l'inici de les teràpies a causa de la mobilització dels dipòsits d'urat) i de retirades de tractament, més que no pas l'al·lopurinol.²⁷

En el maneig de la gota crònica, l'al·lopurinol es continua considerant el fàrmac d'elecció i el seu preu és considerablement inferior. Segons el NICE, administrar entre 80 i 120 mg/dia de febuxostat suposa, respecte a l'administració de dosis fixes d'al·lopurinol, un increment considerable de la ràtio cost-efectivitat.²⁷ Amb les dades disponibles fins ara, el febuxostat podria tenir un paper com a agent de segona línia en el tractament en pacients per als quals aquest fàrmac està contraindicat o és inefectiu administrat a les dosis òptimes.

Principi actiu Nom comercial	Presentacions	PVP IVA	Pauta recomanada	Preu tractament/mes
Alopurinol Alopurinol EFG	100 mg / 25 comprimits 300 mg / 30 comprimits	1,67 € 3,12 €	Lleu: 100-200 mg/dia Moderada: 300-600 mg/dia Greu: 700-900 mg/dia	Mínim: 3,34 €/mes Màxim: 9,36 €/mes
Febuxostat Adenuric®	120 mg / 28 comprimits 80 mg / 28 comprimits	40,26 € 40,26 €	Mínima: 80 mg/dia Màxima: 120 mg/dia	43,13 €/mes

Font de dades: Bot Plus Web, amb data 12-06-2011.

Saxagliptina

Nom comercial: Onglyza®

Laboratori: Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals

Acció farmacològica: hipoglucemiant inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4).

Presentació:

- Onglyza® 5 mg 28 comprimits recoberts **PVP:** 55,95 €

Recepta mèdica

Grup terapèutic: A10BH03, inhibidors de la DPP-4.

Indicacions aprovades: pacients amb diabetis mellitus de tipus 2 (DM-2) per millorar el control glucèmic en combinació amb:

- metformina, quan aquest fàrmac —juntament amb dieta i exercici— no aconsegueix un control glucèmic adequat;
- sulfonilurea, quan aquesta substància —juntament amb dieta i exercici— no aconsegueix un control de la glucèmia adequat en pacients en els quals no es considera convenient l'ús de metformina;
- tiazolidinediona, quan aquest fàrmac —juntament amb dieta i exercici— no aconsegueix un control de la glucèmia adequat en pacients en els quals es considera convenient l'ús de tiazolidinediona.

La saxagliptina (Onglyza®) és un nou inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) indicat per al tractament de la diabetis mellitus de tipus 2 (DM-2). Actua augmentant les concentracions d'hormones incretines actives, la qual cosa resulta d'una estimulació de l'alliberament d'insulina i de pèptid C, així com d'una disminució de la concentració de glucagó.³³

La dosi recomanada és de 5 mg un cop al dia en combinació amb metformina, una sulfonilurea o una tiazolidinediona. Cal tenir en compte que quan s'associa a una sulfonilurea, es podria requerir un ajust de la dosi de sulfonilurea per evitar el risc d'hipoglucèmia. No es requereix ajust de dosi en pacients amb insuficiència renal lleu o insuficiència hepàtica lleu o moderada.³³

Eficàcia clínica

L'eficàcia i la seguretat de la saxagliptina ha estat fonamentalment estudiada en teràpia dual, combinada amb altres anti-diabètics orals (ADO). Tot i que també es disposa d'un estudi en monoteràpia, en el qual la saxagliptina va aconseguir reduccions de l'hemoglobina glicosilada (HbA1c) superiors que el placebo, aquesta indicació no ha estat aprovada.³⁴

Els estudis han estat aleatoritzats, amb doble cegament i comparats amb placebo. S'han fet en més de 3.000 pacients amb DM-2 i concentracions de la HbA1c entre el 7% i el 12% que no havien aconseguit un bon control de la DM-2 amb dosis estables d'ADO. La variable principal d'eficàcia mesurada va ser la reducció de les concentracions plasmàtiques de la HbA1c. No es disposa, però, d'estudis de mortalitat o de reducció de les complicacions a llarg termini de la DM-2.

En un estudi es va comparar l'eficàcia de la saxagliptina enfront d'una sulfonilurea, ambdues associades a metformina. A 858 pacients que no van aconseguir un bon control amb dosis estables de metformina se'ls va afegir saxagliptina o glibezida. A les 52 setmanes, les reduccions de la HbA1c van ser de -0,74% en el grup de saxagliptina + metformina i de -0,80% en el grup de glibezida + metformina, i la diferència entre els dos tractaments va ser 0,06% (IC 95%, -0,05% a 0,16%), la qual cosa va confirmar la no-inferioritat de la saxagliptina *versus* la glibezida.³⁵ També es disposa d'un estudi amb 801 pacients en què la saxagliptina es va comparar amb un altre inhibidor de la DPP-4, la sitagliptina, en tots dos casos amb metformina. A les 18 setmanes de tractament, les reduccions de la HbA1c van ser similars (-0,52% i -0,62% en el grup de la saxagliptina 5 mg i en el de la sitagliptina 100 mg respectivament) essent la diferència entre ambdós grups de 0,09% (IC 95% -0,01 a 0,20), no significativa estadísticament.³⁶

El programa clínic de la saxagliptina disposa de tres estudis addicionals, en què es va estudiar la seva eficàcia associada a metformina, sulfonilurees i tiazolidinediones, i es va demostrar que era superior que el placebo.

En un assaig amb 743 pacients que rebien dosis estables de metformina, s'hi va afegir saxagliptina o placebo. A les 24 setmanes, la major reducció de la HbA1c observada va ser amb la dosi de 5 mg de saxagliptina amb una diferència en la reducció mitjana en comparació amb placebo de -0,69% ($p < 0,0001$).³⁷

En un altre estudi es va avaluar l'eficàcia de la saxagliptina enfront a un increment de la dosi d'una sulfonilurea. A 768 pacients mal controlats amb 7,5 mg de glibenclàmida, se'ls va afegir la saxagliptina o se'ls va augmentar la dosi de glibenclàmida a 10-15mg. A les 24 setmanes, la diferència en la HbA1c respecte de placebo en els grups de 2,5 mg i 5 mg de saxagliptina va ser de -0,54% i -0,64%, respectivament, i de 0,08% en el grup de la glibenclàmida, ($p < 0,0001$).³⁸

Finalment, en un assaig amb 565 pacients es va avaluar l'eficàcia de la saxagliptina en associació amb tiazolidinediones. Es va afegir la saxagliptina o el placebo a la teràpia dels pacients que no van aconseguir controlar la DM-2 amb pioglitazona (30-45 mg) o rosiglitazona (4-8 mg). En aquest estudi, a les 24 setmanes les reduccions de la HbA1c observades amb saxagliptina van ser de -0,66% ($p = 0,0007$) i -0,94% ($p < 0,0001$) amb les dosis de 2,5 mg i 5 mg, respectivament, enfront de -0,30% amb placebo.³⁹

Principi actiu Nom comercial	Presentacions	PVP IVA	Pauta recomanada	Preu tractament/mes
Saxagliptina Onglyza®	5 mg 28 comprimits	55,99 €	5 mg/dia	59,98 €
Metformina Metformina EFG	850 mg 50 comprimits	2,28 €	850 mg / 8-12 h	2,73 - 4,10 €
Glipizida Minodiab®	5 mg 30 comprimits	3,04 €	5-20 mg/dia	3,04 - 12,16 €
Pioglitazona Actos®, Glustin®	15 mg / 28 comprimits 30 mg / 28 comprimits	36,48 € 55,76 €	15-30 mg/dia	39 - 59,70 €
Sitagliptina Januvia®, Tesavel®, Xelevia®	100 mg / 28 comprimits 100 mg / 56 comprimits	55,95 € 111,90 €	100 mg/dia	59,94 €
Vildagliptina Galvus®, Jalra®	50 mg / 28 comprimits 50 mg / 56 comprimits	34,97 € 55,95 €	50 mg / 12 h	59,40 - 74,40 €

Font de dades: Bot Plus Web, amb data 12-06-2011.

Perfil de seguretat

La saxagliptina va ser ben tolerada en els assaigs clínics. Els efectes adversos més freqüentment notificats van ser cefalees i infeccions del tracte respiratori superior i del tracte urinari, així com trastorns gastrointestinals, el més freqüent dels quals va ser el vòmit.³³ Sembla tenir un efecte neutre sobre el pes, i la taxa d'hipoglucèmies va ser en general baixa i comparable a la del placebo.⁴⁰ Tot i això, en els estudis amb sulfonilurees es va observar una incidència d'hipoglucèmies més alta, motiu pel qual es recomana reduir la dosi de sulfonilurees quan es prescriu en combinació amb aquests fàrmacs. De moment es desconeixen els efectes a llarg termini que pot tenir la inhibició de la DPP-4 i si, tal com passa amb altres medicaments de la mateixa família (sitagliptina i vildagliptina), l'ús de la saxagliptina podria estar associat a un increment del risc de pancreatitis.^{41,42}

Lloc en terapèutica

La saxagliptina és el tercer hipoglucemiant inhibidor de la DPP-4 que es comercialitza al nostre entorn. Administrada durant 6 mesos associada a un ADO, ha mostrat reduccions de la HbA1c en comparació amb el placebo inferiors a l'1%. En els estudis en què s'ha comparat de manera directa amb un ADO, la saxagliptina ha mostrat una eficàcia similar a la glipezida i la sitagliptina. Tot i que també ha estat estudiada en monoteràpia, aquesta indicació no ha estat aprovada, motiu pel qual no és recomanable iniciar el tractament amb saxagliptina. De moment, no es disposa de dades de reducció de la mortalitat o de les complicacions de la DM-2 a llarg termini. Pel que fa a la seguretat en els assaigs clínics, la saxagliptina ha estat ben tolerada, i les reaccions adverses més freqüents han estat els trastorns gastrointestinals i les infeccions del tracte respiratori i urinari. Amb les dades disponibles, no sembla tenir efectes sobre el pes, i la incidència d'hipoglucèmies és comparable a la del placebo.

L'associació de metformina amb sulfonilurees continua sent la combinació d'elecció en els pacients que no aconsegueixen un bon control de la glucèmia amb metformina en monoteràpia. Ha demos-

trat aconseguir reduccions addicionals de la HbA1c d'entre 1,5 i 2 punts i ser la més cost-efectiva.⁴³ La saxagliptina, per tant, es presenta com un ADO més, que s'afegeix a l'ampli arsenal terapèutic disponible per al maneig de la DM-2.⁴⁰ S'estima que l'associació de metformina a una gliptina podria incrementar el cost del tractament unes deu vegades en comparació a quan s'associa a una sulfonilurea.⁴⁴ Segons la guia NICE, dels nous agents per al tractament de la DM-2, els inhibidors de la DPP-4 es podrien fer servir com a alternativa a les sulfonilurees i les tiazolidinediones en els casos en què aquests medicaments estiguin contraindicats, no es tolerin o hi hagi un alt risc d'hipoglucèmies.⁴⁵

Conflicte d'interès:

Els autors declaren que no tenen cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del contingut d'aquesta publicació.

Bibliografia

- Roflumilast. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. AEMPS [Internet] [consultat 18 abril 2011]. Disponible a: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>
- NETAG appraisal and recommendations on roflumilast (Daxas®) for COPD - NeLM [Internet] [consultat 18 abril 2011]. Disponible a: <http://www.nelm.nhs.uk/en/NeLM-Area/Evidence/Drug-Specific-Reviews/NETAG-appraisal-and-recommendations-on-roflumilast-Daxas-for-COPD/>
- Ferguson GT, Make B. Management of stable chronic obstructive pulmonary disease. A: UpToDate. Waltham, MA: Denise S. Basow; 2011.
- MTRAC guidance: Roflumilast for COPD - NeLM [Internet] [consultat 16 juny 2011]. Disponible a: <http://www.nelm.nhs.uk/en/NeLM-Area/Evidence/Drug-Specific-Reviews/MTRAC-guidance-Roflumilast-for-COPD/>
- Calverley PMA, Rabe KF, Goehring U-M, Kristiansen S, Fabbri LM, Martinez FJ. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet*. 29 agost 2009;374(9691):685-94.
- Calverley PMA, Sanchez-Toril F, McIvor A, Teichmann P, Bredenbroeker D, Fabbri LM. Effect of 1-year treatment with roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 juliol 2007;176(2):154-61.
- Fabbri LM, Calverley PMA, Izquierdo-Alonso JL, Bundschuh DS, Brose M, Martinez FJ, et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet*. 29 agost 2009;374(9691):695-703.
- Roflumilast for severe COPD? *Drug Ther Bull*. Abril 2011;49(4):45-8.
- European Medicines Agency - European public assessment reports - Daxas [Internet] [consultat 20 abril 2011]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001179/human_med_001363.jsp&url=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125
- Malaltia pulmonar obstructiva crònica. Guies de pràctica clínica [Internet] [consultat 18 abril 2011]. Disponible a: http://www.guiafisiopatologia.com/guia/guia_01.htm

- tat 5 juliol 2011]. Disponible a: http://www.gencat.cat/ics/professionals/guies/docs/guia_mpoc.pdf
11. Rutten-van Mölken MPMH, van Nooten FE, Lindemann M, Caesar M, Calverley PMA. A 1-year prospective cost-effectiveness analysis of roflumilast for the treatment of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(8):695-711.
 12. European Medicines Agency - European public assessment reports - Revolade [Internet] [consultat 26 abril 2011]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001110/human_med_001322.jsp&url=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125
 13. Romiplostim (Nplate®) i eltrombopag (Revolade®) per al tractament de la púrpura trombocitopènica immunitària. Informe CAMUH. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut [Internet] [consultat 26 abril 2011]. Disponible a: http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/pdf/romiplostim_eltrombopag_pti_aiaqs2010ca.pdf
 14. MICROMEDEX. Eltrombopag [Internet] [consultat 26 abril 2011]. Disponible a: http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/FOA46E/DUPLICATIONSHIELDSYNC/E6A37F/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/3/ND_P/Main/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/2731/ContentSetId/31/SearchTerm/eltrombopag%20/SearchOption/BeginWith
 15. Eltrombopag: AHFS Drug Information [Internet] [consultat 27 abril 2011]. Disponible a: http://www.medicinescomplete.com/mc/ahfs/current/a309003.htm?q=eltrombopag&t=search&ss=text&p=1#_hit
 16. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 14 gener 2010;115(2):168-86.
 17. George J. Clinical manifestations and diagnosis of immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura in adults. Waltham, MA: Denise S. Basow; 2011.
 18. Bussel JB, Provan D, Shamsi T, Cheng G, Psaila B, Kovaleva L, et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 21 febrer 2009;373(9664):641-48.
 19. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, Psaila B, Kovaleva L, Meddeb B, et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N. Engl J Med*. 29 novembre 2007;357(22):2237-47.
 20. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 29 gener 2011;377(9763):393-402.
 21. Romiplostim y Eltrombopag en púrpura trombocitopénica idiopática. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía [Internet] [consultat 28 abril 2011]. Disponible a: <http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/contenidos/publicaciones/datos/321/html/Romiplostim-Eltrombopag%20PTI.pdf>
 22. George J. Chronic refractory immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura in adults. A: UpToDate. Waltham, MA: Denise S. Basow; 2011.
 23. Montané E. Maneig farmacològic de la hiperuricèmia. *Butlletí d'Informació Terapèutica (BIT)*. 2009;21(1).
 24. Burns CM, Wortmann RL. Gout therapeutics: new drugs for an old disease. *Lancet*. 8 gener 2011;377(9760):165-77.
 25. Febuxostat. MICROMEDEX. Healthcare Series [Internet] [consultat 13 abril 2011]. Disponible a: http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/09B90A/DUPLICATIONSHIELDSYNC/833487/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/2/ND_P/Main/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/2777/ContentSetId/31#secN10AAF
 26. Schumacher HR Jr, Becker MA, Wortmann RL, Macdonald PA, Hunt B, Streit J, et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum*. 15 novembre 2008;59(11):1540-8.
 27. Febuxostat for gout. *Drug Ther Bull*. Juliol 2010;48(7):78-82.
 28. Becker MA. Prevention of recurrent gout. A: UpToDate. Waltham, MA: Denise S. Basow; 2011.
 29. Schumacher HR Jr, Becker MA, Lloyd E, MacDonald PA, Lademacher C. Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study. *Rheumatology (Oxford)*. Febrer 2009;48(2):188-94.
 30. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, Wells AF, MacDonald P, Lloyd E, et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(2):R63.
 31. Becker MA, Schumacher HR, MacDonald PA, Lloyd E, Lademacher C. Clinical efficacy and safety of successful long-term urate lowering with febuxostat or allopurinol in subjects with gout. *J Rheumatol*. Juny 2009;36(6):1273-82.
 32. MTRAC review: Febuxostat - NeLM [Internet] [consultat 13 abril 2011]. Disponible a: <http://www.nelms.nhs.uk/en/NeLM-Area/Evidence/Drug-Specific-Reviews/MTRAC-review-Febuxostat/?query=febuxostat&rank=99>
 33. European Medicines Agency. European Public Assessment Report. Onglyza. [Internet] [consultat 21 juliol 2011]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=%2Fpages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar_search.jsp&url=menus%2Fmedicines%2Fmedicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&status=Withdrawn&status=Suspended&status=Refused&startLetter=O&keyword=Enter+keywords&searchType=name&taxonomyPath=&treeNumber=&searchGenericType=generics
 34. Jadzinsky M, Pfützner A, Paz-Pacheco E, Xu Z, Allen E, Chen R. Saxagliptin given in combination with metformin as initial therapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes compared with either monotherapy: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. Juny 2009;11(6):611-22.
 35. Göke B, Gallwitz B, Eriksson J, Hellqvist A, Gause-Nilsson I. Saxagliptin is non-inferior to glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: a 52-week randomised controlled trial. *Int J Clin Pract*. Novembre 2010;64(12):1619-31.
 36. Scheen AJ, Charpentier G, Ostgren CJ, Hellqvist A, Gause-Nilsson I. Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*. Octubre 2010;26(7):540-9.
 37. DeFronzo RA, Hissa MN, Garber AJ, Luiz Gross J, Yuyan Duan R, Ravichandran S, et al. The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone. *Diabetes Care*. Setembre 2009;32(9):1649-55.
 38. Chacra AR, Tan GH, Apanovitch A, Ravichandran S, List J, Chen R. Saxagliptin added to a submaximal dose of sulphonylurea improves glycaemic control compared with up-titration of sulphonylurea in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Int J Clin Pract*. Setembre 2009;63(9):1395-406.
 39. Hollander P, Li J, Allen E, Chen R. Saxagliptin added to a thiazolidinedione improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes and inadequate control on thiazolidinedione alone. *J Clin Endocrinol Metab*. Desembre 2009;94(12):4810-9.
 40. Comité de evaluación de nuevos medicamentos de Euskadi. Saxagliptina [Internet] [consultat 21 juliol 2011]. Disponible a: http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkfarm02/es/contenidos/informacion/cevime_nuevo_medimento/es_nme/adjuntos/saxagliptina_informe.pdf
 41. Noticias Butlletí Groc. Exenatida y sitagliptina: riesgo de pancreatitis y cáncer de páncreas [Internet] [consultat 28 juliol 2011]. Disponible a: <http://w3.icf.uab.es/notibg/item/1114>
 42. Nuevos fármacos para la diabetes: entre la necesidad y el mercado. *Butlletí Groc*. Setembre 2010;23(3).
 43. Mata M, Cos FX, Morros R, Diego L, Barrot J, Berengue M, et al. Abordatge de la diabetis mellitus 2 [Internet]. Barcelona: Institut Català de la Salut; 2010. Guies de pràctica clínica, núm. 15 [consultat 21 juliol 2011]. Disponible a: http://www.gencat.cat/ics/professionals/guies/docs/guia_diabetis.pdf
 44. Saxagliptina. Hoja de Evaluación de Medicamentos de Castilla-La Mancha. SES-CAM. 2011;XII(4).
 45. National Institute for Health and Clinical Excellence. Type 2 diabetes - newer agents [Internet] [consultat 21 juliol 2011]. Disponible a: <http://guidance.nice.org.uk/CG/Wave16/3>



CedimCat ■
Centre d'informació de
medicaments de Catalunya

Feu la vostra subscripció al BIT en format electrònic

<http://www.cedimcat.info/html/ca/cedimcat/doc11017.html>

- **CIM virtual.** Servei "on line" de consultes sobre medicaments per a professionals
- **Cercador de medicaments** amb més de 7.500 medicaments, i eina per a construir un **pla de medicació personalitzat** per al pacient

Data de redacció: **Agost 2011**

En el proper número: **Medicaments amb vitamina D: per a qui i per què?**

Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Director: Carles Constante i Beitia. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.

Coordinador editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Comitè científic: Maite Alay, Rafael Albertí, Xavier Bonafont, Jordi Camarasa, Isabel Castro, Arantxa Catalán, Joan Costa, Laura Diego, Begoña Eguileor, Anna Feliu, M^a José Gaspar, Rosa Madrdejos, Eduardo Mariño, Carlos Martin, Pilar López, Neus Rams, Berta Sunyer, Amelia Troncoso.

Secretària tècnica: Adela Perisé i Piquer

CedimCat. Coordinador: Josep Monterde i Junyent

Composició i impressió: Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

ISSN 0213-7801

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:
<http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir2250/spbit.htm>

**El Butlletí d'Informació
Terapèutica és
membre de la
INTERNATIONAL
SOCIETY OF DRUG
BULLETINS**



<http://medicaments.gencat.cat>