



NOVETATS TERAPÈUTIQUES 2010 (II)

Laura Diego

Centre d'Informació de Medicaments de Catalunya
(CedimCat)

Dronedarona

Nom comercial: ▲ Multaq®

Laboratori: Sanofi-Aventis SA

Acció farmacològica: antiarítmic

Presentacions:

- 400 mg/60 comprimits recoberts **PVP:** 104,90 €
- 400 mg/100 comprimits recoberts **PVP:** 122,61 €

Recepta mèdica

Grup terapèutic: C01BD. Antiarítmics classe III.

Indicacions aprovades: prevenció de recurrències de fibril·lació auricular (FA) o reducció de la freqüència ventricular en pacients adults i clínicament estables amb història d'FA, o que pateixin FA no permanent.

La dronedarona (▲ Multaq®) és un nou antiarítmic relacionat estructuralment amb l'amiodarona, però sense cap àtom de iode. Exerceix la seva acció amb el bloqueig de diversos canals iònics relacionats amb la formació del potencial cardíac i en la seva propagació. Presenta propietats de les quatre classes d'antiarítmics segons l'escala de Vaughan-Williams i, a més a més, una acció antianginosa, ja que produeix un augment del flux coronari.¹

La dronedarona (DRN) s'ha aprovat en la prevenció de la recurrència de la fibril·lació auricular (FA) o en la reducció de la freqüència ventricular en pacients amb FA no permanent. En aquesta indicació, la dosi recomanada és de 400 mg/12 h amb els àpats.¹

Diversos assajos clínics aleatoritzats i amb cegament doble han comparat l'eficàcia i la seguretat de la DRN respecte a un placebo i només en un estudi s'ha comparat amb l'amiodarona. Els resultats de dos assajos clínics de disseny idèntic s'han combinat i publicat conjuntament.² Un total de 1.237 pacients que havien tingut almenys un episodi d'FA en els últims tres mesos es van assignar aleatòriament al grup de tractament amb DRN 400 mg/12 h o al

grup tractat amb un placebo durant dotze mesos. La variable principal d'eficàcia, la mitjana de temps fins a l'aparició de la primera recurrència, va ser superior amb DRN que amb placebo (116 dies amb la DRN i 53 amb el placebo). També es va reduir la taxa de recurrència de l'FA als dotze mesos: 64,1% amb la DRN i 75,2% amb el placebo (HR = 0,75; IC95%: 0,65 0,87; $p < 0,001$). Aquests resultats positius es van confirmar en el tercer assaig clínic, també aleatoritzat i amb cegament doble, en 4.628 pacients amb FA persistent, paroxismal o amb aleiteig (*flutter*), els quals es van assignar aleatòriament al grup de tractament amb DRN 400 mg/12 h o al grup tractat amb un placebo durant 21 mesos.³ La variable principal d'eficàcia (primera hospitalització a causa d'un esdeveniment cardiovascular o mort per qualsevol causa) va ocórrer en un nombre de pacients significativament més baix en el grup tractat amb DRN (31,9% respecte al 39,4% del grup tractat amb el placebo; HR = 0,76; IC95%: 0,69 0,84; $p < 0,001$; NNT = 13). No obstant això, no es van trobar diferències significatives en la taxa de mortalitat per qualsevol causa (6% amb la DRN i 5% amb el placebo). En l'únic assaig clínic amb un comparador actiu, s'ha comparat l'eficàcia de la DRN 400 mg/12 h respecte a l'amiodarona (600 mg/24 h d'inici i manteniment amb 200 mg/24 h) en un total de 504 pacients amb FA persistent que rebien anticoagulants i en els quals la cardioversió estava indicada.⁴ Quant a la variable principal d'eficàcia, els pacients tractats amb la DRN presentaven un percentatge més alt de recurrència d'FA als dotze mesos (75,1% respecte al 58,8% amb l'amiodarona; HR = 1,59; IC95%: 1,28 1,98; $p < 0,0001$). Una altra revisió en què es comparava indirectament l'eficàcia d'ambdós medicaments suggereix també que l'amiodarona és més eficaç que la DRN en la prevenció de la recurrència de l'FA (OR = 0,49; IC95%: 0,37 0,63; $p < 0,001$). Tot i això, les diferències entre les poblacions estudiades dificulten l'obtenció de conclusions definitives.^{5,6}

Pel que fa a la seguretat, en general els pacients han tolerat bé la DRN en els assajos clínics. La taxa d'abandonaments en el grup tractat amb la DRN

era més alta que en el grup tractat amb el placebo (11,8% i 7,7% respectivament), la qual cosa es va atribuir fonamentalment a les reaccions adverses gastrointestinals. Els efectes adversos notificats amb més freqüència van ser diarrea, nàusees, dispèpsia, bradicàrdia, erupció, fatiga i astènia.⁶ Tot i que en l'assaig clínic comparatiu amb amiodarona es va observar una incidència més alta de reaccions gastrointestinals en el grup de pacients tractats amb DRN, els esdeveniments tiroïdals s'hi van presentar amb menys freqüència. No obstant això, les notificacions de reaccions adverses postcomercialització han associat l'ús de la DRN a alteracions hepàtiques i dany hepatocel·lular, incloent-hi dos casos greus que van requerir trasplantament. Com a precaució, es recomana monitorar l'activitat hepàtica abans de començar el tractament i posteriorment, mensualment, durant els primers sis mesos, als nou i dotze mesos, i després periòdicament. Cal suspendre el tractament en cas que la concentració d'alanina aminotransferasa (ALT) augmenti fins a més del triple del seu valor normal més alt. Addicionalment, es recomana informar els pacients perquè contactin amb el seu professional sanitari de referència en cas que presentin símptomes d'hepatotoxicitat.⁷

La DRN està contraindicada en pacients amb insuficiència cardíaca (IC) de classe III i IV, segons l'escala de la New York Heart Association (NYHA), ja que en un assaig clínic en pacients hospitalitzats per IC i disfunció sistòlica ventricular esquerra es va observar un excés de mortalitat en el grup de pacients tractats amb DRN (8,1% respecte al 3,8% en el grup tractat amb el placebo; $p = 0,003$). Aquesta mortalitat era deguda fonamentalment a un empitjorament de la IC, la qual cosa va provocar que l'estudi acabés prematurament.⁸ L'ús de la DRN també està contraindicat en altres pacients amb bloqueig sinusal, bradicàrdia, prolongació de l'interval QTc (o que prenen medicaments que poden induir *torsade de pointes*) i insuficiència hepàtica greu.¹

Conclusió

La DRN es va desenvolupar amb la intenció de trobar un fàrmac alternatiu amb un millor perfil de seguretat que l'amiodarona, ja que aquesta darrera, tot i que és un agent antifibril·lant potent i efectiu, està associada a efectes pulmonars i tiroïdals adversos.

En els assajos clínics comparatius amb un placebo, la DRN ha demostrat la seva eficàcia a l'hora de re-

tar la recurrència de l'FA i disminuir el ritme ventricular en els pacients amb FA no permanent. No obstant això, no s'han detectat diferències en la mortalitat. En l'únic estudi disponible amb un comparador actiu, s'observa que la DRN és menys eficaç que l'amiodarona a curt termini, però presenta unes característiques de seguretat diferents i, per tant, podria ser d'utilitat en determinades poblacions. Entre els seus avantatges, la DRN no requereix un ajust de dosi en pacients que prenen anticoagulants antagonistes de la vitamina K i, a més, disminueix la necessitat de monitoratge de l'activitat tiroïdal i pulmonar. Tanmateix, atès l'increment del risc d'alteracions hepàtiques, s'ha de monitorar l'activitat hepàtica abans i durant el tractament amb DRN. Dels seus inconvenients cal destacar que és menys eficaç que l'amiodarona, que s'ha d'administrar dos cops al dia, que no disposa de cap presentació injectable, que presenta menys experiència d'ús i que té un preu considerablement superior al de les alternatives esbaltertes.

La DRN es presenta com a alternativa a l'amiodarona en els pacients que no la toleren per la seva toxicitat o si cal evitar-ne possibles interaccions. En aquests sentit, el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) en recomana la utilització com a agent de segona línia en aquells pacients amb FA no permanent en els quals no es poden controlar els símptomes amb fàrmacs de primera línia i que presenten algun d'aquests factors de risc: hipertensió que requereix tractament amb fàrmacs d'almenys dues classes diferents; diabetis mellitus; història prèvia d'atac isquèmic transitori, ictus o embòlia sistèmica; diàmetre de l'aurícula esquerra ≥ 50 mm; fracció d'ejecció ventricular esquerra $< 40\%$, edat superior a 70 anys i absència d'IC inestable (NYHA classe III o IV).⁹

Referències

1. European Medicines Agency. Multaq Public Assessment Report. [Disponible a: www.ema.europa.eu]
2. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, Roy D, Kowey PR, Capucci A et al. Dronedronone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med* 2007; 357(10): 987-99. **R**
3. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C et al. Effect of dronedronone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360(7): 668-78. **R**
4. Le Heuzey JY, De Ferrari GM, Radzik D, Santini M, Zhu J, Davy JM. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedronone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010; 21(6): 597-605. **R**
5. Piccini JP, Hasselblad V, Peterson ED, Washam JB, Califf RM, Kong DF. Comparative efficacy of dronedronone and amiodarone for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(12): 1089-95.
6. Anònim. Dronedronone for atrial fibrillation? *DTB* 2010; 48(11).
7. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa. Dronedronone.

Principi actiu Nom comercial	Presentacions	PVP	Pauta recomanada	Preu del tractament
Amiodarona Trangorex®	200 mg (30 comprimits)	5,81 €	200 mg/24 h	5,81 €/mes
	150 mg, 100 vials de 3 ml	3,03 €		
	150 mg, 6 vials de 3 ml	35,34 €		
Dronedronone ▲ Multaq®	400 mg (60 comprimits)	104,90 €	400 mg/12 h	104,90 €/mes
	400 mg (100 comprimits)	122,61 €		

Font de dades: Bot Plus Web, amb data 12-1-2011.

darona (Multaq®): Riesgo de alteraciones hepáticas. [Disponible a: http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/2011/01-2011_NL_MUH.htm. Accedit 5-2-2011]

8. Køber L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, Gotzsche O, Lévy S, Crijns H et al. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2678-87. ⁸

9. NICE Technology appraisal 197. Atrial fibrillation: dronedarone guidance. Dronedarone for the treatment of non-permanent atrial fibrillation. [Disponible a: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13115/50469/50469.pdf>. Accedit 5-2-2011]

Golimumab

Nom comercial: ▲ Simponi®

Laboratori: Centocor B.V (MSD)

Acció farmacològica: antiartrític

Presentacions:

- 50 mg, ploma precarregada

PVP: 1.219,83 €

Recepta mèdica

Ús hospitalari

Grup terapèutic: L04AB06. Inhibidors del factor de necrosi tumoral α (anti-TNF- α).

Indicacions aprovades: en combinació amb metotrexat, està indicat per al tractament de l'**artritis reumatoide** moderada o greu en adults, quan la resposta als fàrmacs antiartrítics modificadors de la malaltia (FARMM), incloent-hi el metotrexat, no ha estat adequada. Sol o en combinació amb metotrexat per al tractament de l'**artritis psoriàsica** activa i progressiva en adults, quan el tractament amb FAMM no ha estat adequat. Tractament de l'**espondilitis anquilosant** activa i greu en adults que no han respost adequadament al tractament convencional.

El golimumab (▲ Simponi®) és un anticòs monoclonal recombinant que s'adhereix al factor de necrosi tumoral α (anti-TNF- α) i que es va aprovar per al tractament de l'artritis reumatoide, l'espondilitis anquilosant i l'artritis psoriàsica.

La dosi recomanada de golimumab (GLMB) en les tres indicacions aprovades és de 50 mg, per via subcutània, un cop al mes. La resposta clínica s'hauria d'obtenir en 12-14 setmanes i si els pacients no presenten un benefici clínic clar durant aquest període s'hauria de considerar la suspensió del tractament. No obstant això, en els pacients amb un pes superior a 100 kg i que no hagin respost al tractament després de 3-4 setmanes, es podria valorar l'administració d'una dosi de 100 mg/mes.¹

Tres assajos clínics aleatoritzats i comparatius amb un placebo van estudiar l'eficàcia del GLMB en el tractament de l'**artritis reumatoide** (AR) moderada o greu, en pacients sense tractament previ amb metotrexat (MTX) (estudi GO-BEFORE);² amb AR activa, tot i el tractament amb MTX (estudi GO-FORWARD);³ o en pacients tractats prèviament amb anti-TNF (estudi GO-AFTER).⁴ La dosi de GLMB administrada va ser de 50 o 100 mg, o bé un placebo cada quatre setmanes. La resposta al tractament es va mesurar com la proporció de pacients que aconseguien una millora del 50% en la setmana 24 del tractament o bé del 20% en la setmana 14, segons els criteris de l'American College of Rheumatology (ACR50 o ACR20, respectivament).

En l'estudi GO-BEFORE es va avaluar l'eficàcia de la combinació de GLMB (50 o 100 mg) amb MTX 20 mg setmanals, en 637 pacients que no havien estat tractats prèviament amb MTX.² Sorprenentment, pel que fa a la millora de l'ACR50 en la se-

tmana 24, el tractament amb GLMB 100 mg, amb MTX o sense, no es va mostrar significativament més eficaç que l'MTX en monoteràpia. No obstant això, la combinació de GLMB 50 mg i MTX va mostrar una millora significativa dels signes i símptomes de l'AR respecte a l'MTX en monoteràpia. En l'estudi GO FORWARD es va estudiar l'eficàcia de GLMB 50 o 100 mg en combinació amb MTX, en 444 pacients amb AR activa, tot i el tractament amb MTX.³ A les catorze setmanes, la combinació de GLMB i MTX era significativament més eficaç que el MTX en monoteràpia quant a la millora de l'ACR20 (55,6% i 33,1%, respectivament; $p < 0,001$). No obstant això, no es van trobar diferències significatives entre els pacients tractats únicament amb GLMB 100 mg i els tractats amb MTX en monoteràpia (44,4% i 33,1%, respectivament; $p = 0,059$).¹ Aquest estudi demostra que la combinació de GLMB i MTX és més eficaç en la millora dels símptomes de l'AR que qualsevol dels tractaments en monoteràpia.⁵ D'altra banda, en l'estudi GO AFTER es va avaluar l'eficàcia de GLMB 50 o 100 mg en 461 pacients que prèviament havien rebut almenys una dosi d'un anti TNF.⁴ A la setmana 14, el percentatge de pacients dels grups tractats amb GLMB 100 mg o amb GLMB 50 mg que va assolir l'ACR20 va ser més alt que en el cas dels pacients tractats amb un placebo (38%, 35% i 18%, respectivament; $p < 0,0001$). Quan la resposta es va analitzar en funció del nombre d'anti-TNF amb els que havien estat tractats prèviament, es va observar que els pacients del grup combinat de GLMB que prèviament havien estat tractats amb un o dos anti TNF (però no amb tres) van presentar una millora en l'ACR20 significativament superior respecte placebo.⁵

Un assaig clínic aleatoritzat i amb cegament doble ha estudiat l'eficàcia del GLMB en pacients amb **psoriasi artrítica** (PA) activa, tot i el tractament previ amb fàrmacs antireumàtics modificadors de la malaltia (FARMM). En l'estudi GO REVEAL hi participaren 405 pacients que no havien estat tractats prèviament amb anti-TNF i als quals es va permetre continuar amb les dosis estàndard de MTX, antiinflamatoris no esteroïdals (AINE) i corticosteroides.⁶ A la setmana 14, el grup de pacients tractats amb GLMB va mostrar una millora significativa dels signes i símptomes respecte al grup tractat amb placebo, mesurada amb la variable ACR20 (51% amb GLMB 50 mg, 45% amb GLMB 100 mg i 9% amb el placebo; $p < 0,001$), essent aquest beneficis independents de la utilització de MTX.^{1,5}

El GLMB també ha mostrat beneficis en els pacients amb **espondilitis anquilosant** (EA). En l'estudi GO-RAISE, un total de 365 pacients que no havien rebut prèviament cap tractament biològic es van assignar aleatòriament als grups de tractament amb GLMB 50 mg o 100 mg, o al grup tractat amb un placebo, durant 24 setmanes.⁷ La millora en la variable principal d'eficàcia (Assessment in Ankylosing Spondylitis Response Criteria, ASAS20) a les catorze setmanes va ser significativament més alta en el grup tractat amb GLMB que en el grup tractat amb el placebo

(59,4% amb GLMB 50 mg, 60,0% amb GLMB 100 mg i 21,8% amb el placebo; $p < 0,001$) i aquests resultats positius es van mantenir fins a la setmana 24.

El perfil de seguretat del GLMB en les tres poblacions estudiades sembla similar al d'altres anti-TNF disponibles al mercat.¹ Les reaccions adverses comunicades més freqüentment als assajos clínics van ser nasofaringitis, infeccions de les vies respiratòries altes, fatiga, cefalees i eritema en el lloc d'injecció.⁵ De la mateixa manera que amb la resta d'anti-TNF, l'ús del GLMB s'ha associat a un increment del risc d'infeccions. Per aquest motiu, abans de començar a tractar els pacients amb aquest fàrmac, aquests s'han d'avaluar amb relació a la presència de tuberculosi activa. En tot cas, es recomana fer un seguiment de les petites infeccions que presenten els pacients. L'ús del GLMB també s'ha associat a un increment dels enzims hepàtics, tot i que sense arribar a provocar toxicitat hepàtica.¹ Tenint en compte la incertesa relacionada amb l'ús dels anti TNF a llarg termini i l'aparició de neoplàsies, es recomana precaució en la prescripció d'aquests medicaments en pacients amb història prèvia de tumors. El seu ús està contraindicat en pacients amb insuficiència cardíaca moderada o greu.⁵

Conclusió

El GLMB és un nou anticòs monoclonal anti-TNF- α que s'ha autoritzat en l'artritis reumatoide, l'artritis psoriàsica i l'espondilitis anquilosant. En les tres indicacions ha demostrat la seva eficàcia en la millora dels símptomes respecte a un placebo. No obstant això, els estudis no mostren cap benefici clínic clar

de la dosi de GLMB 100 mg sobre la de 50 mg. En tot cas, el seu ús es podria valorar en pacients amb un pes superior a 100 kg. En els estudis realitzats en pacients amb AR, s'ha observat que la combinació de GLMB i MTX és més eficaç que l'administració d'ambdós medicaments en monoteràpia. El GLMB podria ser eficaç en pacients que han tingut una resposta insuficient a altres FARMM o en aquells que han fracassat un o dos anti-TNF. D'altra banda, la seva seguretat sembla similar a les d'altres anti-TNF, i les infeccions de les vies respiratòries altes són les reaccions adverses notificades més freqüentment.

Tot i que no es disposa de cap estudi que compari directament el GLMB amb altres anti TNF, sembla que presenta una eficàcia i una seguretat semblants a les de la resta de fàrmacs de la mateixa classe, motiu pel qual es presenta com una alternativa més entre els anti-TNF disponibles per al tractament d'aquestes tres malalties. En absència d'estudis comparatius que ens permetin establir la superioritat d'un anti-TNF sobre un altre i fer-ne una selecció basada en l'eficàcia i la seguretat comparada, les diferències que hi podem trobar tenen a veure amb la freqüència d'administració, l'experiència d'ús i el cost.

De moment, el NICE no recomana l'ús del GLMB per al tractament de l'artritis psoriàsica activa i progressiva en adults que no han respost adequadament als FARMM.⁸ Aquesta recomanació preliminar es basa en dades que suggereixen que el GLMB no és tan eficaç com l'etanercept i, a més, es calcula que el preu del tractament podria ser superior al d'aquest darrer. El NICE té previst publicar durant l'any 2011 noves recomanacions en relació amb l'ús del GLMB en l'artritis reumatoide i l'espondilitis anquilosant.

Principi actiu Nom comercial (data d'autorització)	Presentacions	PVP	Pauta recomanada	Preu del tractament
Adalimumab Humira® (08-9-2003)	40 mg (2 xeringues precarregades)	1.127,57 €	AR, EA i AP: 40 mg s. c., cada dues setmanes	1.127,57 €/mes
	40 mg (2 plomes precarregades)	1.127,57 €		
Certolizumab Cimzia® (01-10-2009)	200 mg (2 xeringues precarregades)	1.044,07 €	AR: inicialment 400 mg s. c., en les setmanes 0, 2 i 4 Manteniment: 200 mg s. c., cada dues setmanes	3.132,21 €/mes inicialment
				1.044,07 €/mes
Etanercept Enbrel® (03-2-2000)	25 mg (4 xeringues precarregades, 4 vials o 4 vials pediàtrics)	545,50 €	AR, EA i AP: 25 mg s. c., dos cops a la setmana 50 mg s. c., setmanalment	1.091 €/mes
	50 mg (4 xeringues precarregades)	1.043,26 €		1.043,26 €/mes
Golimumab Simponi® (20-10-2009)	50 mg (1 ploma precarregada)	1.219,83 €	AR, EA, AP: 50 mg s. c., un cop al mes, sempre el mateix dia del mes.	1.219,83 €/mes
Infliximab* Remicade® (13-8-1999)	100 mg (1 vial, 20 ml)	615,88 €	AR: inicialment 3 mg/kg (en infusió intravenosa durant 2 h) en les setmanes 0, 2 i 6 Manteniment: 3 mg/kg cada vuit setmanes.	AR: 3.880,04 €/inici i manteniment 646,67 €/mes
			EA: 5 mg/kg en les setmanes 0, 2 i 6 Manteniment: : 5 mg/kg cada 6-8 setmanes.	EA: inici 6.466,74€ i manteniment (1.437,05€/mes - 1.077,79 €/mes)
			AP: 5mg/kg en les setmanes 0, 2 i 6. Manteniment 5mg/kg cada setmanes.	AP: : inici 6.466,74 € i manteniment 1.077,79 €/mes)

AR: artritis reumatoide; EA: espondilitis anquilosant; AP: artritis psoriàsica. (*) Preu estimat a partir de 70kg de pes. Font de dades: Bot Plus Web, amb data 12-1-2011.

Referències

1. European Medicines Agency. Simponi Public Assessment Report. [Disponible a: www.ema.europa.eu. Accedit 12 1 2011]
2. Emery P, Fleischmann RM, Moreland LW, Hsia EC, Strusberg I, Durez P et al. Golimumab, a human antitumour necrosis factor α monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naïve patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 2272-83. **R**
3. Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, Hsia EC, Hall ST, Miranda PC et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor α given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD study. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 789-96. **R**
4. Smolen JS, Kay J, Doyle MK, Landew R, Matteson EL, Wollenhaupt J et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor α inhibitors (GO-AFTER study): a multi centre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet* 2009; 374: 210-21. **R**
5. London New Drugs Group. Golimumab. [Disponible a: www.nelm.nhs.uk. Accedit 12 01 2011]
6. Kavanaugh A, Mc Innes I, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Gomez-Reino J et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor α antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 976-86. **R**
7. Inman RD, Davis JC, van der Heijde D, Diekmann L, Sieper J, Kim SI et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 3402-12. **R**
8. NICE. Psoriatic arthritis - golimumab: appraisal consultation. [Disponible a: <http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave19/64>. Accedit 4-2-2011]

Indacaterol

Nom comercial:  Onbrez Breezhaler[®]

Laboratori: Novartis Europharm LTD

Acció farmacològica: broncodilatador


Presentacions:

- 150 μ g pols per inhalació (30 càpsules dures) **PVP:** 50,13 €
- 300 μ g pols per inhalació (30 càpsules dures) **PVP:** 50,13 €

Recepta mèdica

Grup terapèutic: R03AC18. Agonista de llarga durada dels receptors adrenèrgics β_2 .

Indicacions aprovades: tractament broncodilatador de manteniment en pacients adults amb obstrucció de les vies respiratòries per malaltia pulmonar obstructiva crònica.

L'indacaterol ( Onbrez Breezhaler[®]) és un agonista dels receptors adrenèrgics β_2 , inhalat i d'acció prolongada, amb un inici d'acció ràpid. S'ha aprovat com a tractament broncodilatador de manteniment en pacients adults amb malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC).¹

La dosi recomanada és d'una inhalació (150 μ g) al dia, administrada sempre a la mateixa hora. Sota supervisió mèdica, la dosi es pot augmentar fins a 300 μ g/24 h. Aquesta dosi ha demostrat que proporciona beneficis clínics addicionals, especialment en pacients amb MPOC greu. No es recomana, però, el seu ús en pacients amb asma.¹

Tres assajos clínics de fase III, aleatoritzats, amb cegament doble i amb un comparador actiu sustenten l'eficàcia i la seguretat de l'indacaterol (IND) en el tractament de la MPOC.^{2,3,4} Hi van participar pacients de més de 40 anys, amb MPOC moderada o greu (segons els criteris establerts per la Global Initiative for Lung Obstructive Disease, GOLD) i antecedents de tabaquisme. L'efecte de l'IND sobre la funció pulmonar es va mesurar a través de la diferència respecte a placebo en el volum expiratori forçat en el primer segon (VEF1) a les 24 hores postdosi en la setmana 12 de tractament (variable primària d'eficàcia). La

comparació de l'IND amb el salmeterol i el bromur de tiotropi va ser un objectiu secundari dels estudis, mentre que la comparació amb el formoterol es va considerar un objectiu exploratori. No obstant això, altres paràmetres clínicament rellevants com les exacerbacions o el nombre de dies amb mal control es van estudiar com a variables secundàries.⁵

En l'estudi INVOLVE, un total de 1.732 pacients es van assignar aleatòriament als grups de tractament amb IND 300 μ g/24 h, IND 600 μ g/24 h (dosi no autoritzada), formoterol 12 μ g/12 h o al grup tractat amb un placebo, durant 52 setmanes.² A les dotze setmanes, ambdues dosis d'IND van mostrar un increment significatiu del VEF1. La diferència entre ambdues dosis d'IND i el placebo va ser de 0,170 l (IC95%: 0,13 0,20; $p < 0,001$) i entre el formoterol i el placebo va ser de 0,070 l (IC95%: 0,04-0,10; $p < 0,001$). Aquests resultats es van mantenir fins a la setmana 52. No obstant això, l'Agència Europea de Medicaments (EMA) va qüestionar la rellevància clínica d'aquests 0,100 l (IC95%: 0,07 0,13; $p < 0,001$) de diferència entre l'IND i el formoterol. A més a més, cal tenir en compte que la comparació entre ambdós tractaments es va definir com a objectiu exploratori i que l'IND es va estudiar a dosis màximes, mentre que per al formoterol es va fer servir la dosi de manteniment. Per aquests motius, la comparació entre ambdós tractaments no resulta apropiada.¹ L'IND també va demostrar que és més eficaç que el placebo en algunes variables secundàries com el temps fins a la primera exacerbació o en el nombre de dies amb mal control.¹

En l'estudi INHANCE, un total de 1.683 pacients es van assignar aleatòriament als grups de tractament amb IND 150 μ g/24 h, IND 300 μ g/24 h, bromur de tiotropi 18 μ g/24 h (obert) o un placebo, durant 26 setmanes.³ La diferència en l'increment del VEF1 entre ambdues dosis d'IND i el placebo a la setmana 12 va ser de 0,18 l (IC98,75%: 0,14-0,22; $p < 0,001$), mentre que la millora del VEF1 amb bromur de tiotropi respecte al placebo va ser de 0,14 l (IC98,75%: 0,10-0,18; $p < 0,001$). A la setmana 26, tot i que l'IND no era significativament més eficaç que el placebo en variables secundàries com el nombre de dies de mal control o el percentatge de pacients amb exacerbacions, va demostrar la seva no inferioritat respecte al bromur de tiotropi a més de la seva eficàcia en altres variables secundàries com el St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) o la puntuació en l'índex de dispnea.¹

Finalment, en l'estudi INLIGHT-2 es van assignar aleatòriament 1.002 pacients als grups de tractament amb IND 150 μ g/24 h, salmeterol 50 μ g/12 h o al grup tractat amb un placebo, durant 26 setmanes. La diferència en el VEF1 de l'IND respecte al placebo a la setmana 12 va ser de 0,17 l (IC95%: 0,13 0,20; $p < 0,001$), mentre que en el cas del salmeterol respecte al placebo va ser de 0,11 l (IC95%: 0,07 0,14; $p < 0,001$). En aquest estudi tampoc no es van observar diferències significatives pel que fa al percentatge de dies amb mal control.⁴

En general, els pacients van tolerar bé l'IND en els assajos clínics i el seu perfil de seguretat és el que es pot esperar d'un adrenèrgic β_2 d'acció prolongada. Les reaccions adverses notificades més freqüentment van ser rinofaringitis, tos, infeccions de les vies respiratòries altes i cefalees. No obstant això, l'efecte advers més destacat va ser la tos postinhalació que es va presentar en el 30% dels pacients tractats amb IND. Sembla que aquest efecte advers està relacionat amb la dosi i, en general, comença immediatament després de la inhalació, es lleu i es resol ràpidament sense que s'associï a broncospasme.^{1,5}

S'ha de tenir precaució quan l'IND s'administra concomitantment amb altres medicaments que provoquen hipocalèmia o quan s'administra amb inhibidors del CYP3A4, ja que poden augmentar l'efecte sistèmic del fàrmac.⁶

Conclusió

L'IND ha demostrat en assajos clínics a curt termini la seva eficàcia respecte a un placebo en la millora de l'activitat pulmonar (VEF1) en els pacients amb MPOC moderada o greu. Els canvis observats en el VEF1 respecte a placebo van oscil·lar entre 0,13 i 0,18 l, que en tot cas van ser superiors als 0,12 l que havien estat prèviament establerts com la diferència mínima clínicament rellevant. No obstant això, les diferències amb els comparadors actius (formoterol, bromur de tiotropi o salmeterol) van ser més petites (0,04-0,10 l), i tot i que significatives, no es van considerar clínicament rellevants.⁵ D'altra banda, els resultats d'algunes variables orientades al pacient no han estat consistents, com ara el nombre d'exacerbacions o els dies amb mal control, les quals s'han estudiat com a variables secundàries. L'IND, que ha estat ben tolerat en els assajos clínics, presenta un perfil de seguretat compatible amb els d'altres adrenèrgics β_2 d'acció prolongada, amb la tos postinhalació com a efecte advers més destacable.

Tenint en compte que altres adrenèrgics β_2 d'acció prolongada (salmeterol i formoterol) han demostrat que redueixen el nombre d'hospitalitzacions i reingressos, i que els possibles avantatges en termes d'eficàcia clínica semblen marginals, no es pot recomanar l'ús de l'IND com a agent de primera línia en el

tractament de la MPOC.⁶ L'IND presenta l'avantatge de ser el primer adrenèrgic β_2 d'acció prolongada i administració diària que podria ser d'utilitat en alguns pacients. No obstant això, cal tenir en compte que no s'ha estudiat en combinació amb corticoides inhalats i que gairebé duplica el preu de les alternatives disponibles.

Referències

1. European Medicines Agency. Onbrez-European Public Assessment Report. [Disponible a: www.ema.europa.eu]
2. Dahl R, Chung K F, Buhl R et al on behalf of the INVOLVE Study Investigators. Efficacy of a new once-daily, long-acting inhaled β_2 -agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax* 2010; 65: 473-9. **R**
3. Donohue JF, Fogarty C, Lotvall J et al on behalf of the INHANCE Study investigators. Once daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 155-62. **R**
4. Kornmann O, Dahl R, Centanni S, Dogra A, Owen R, Lassen C et al. Once-daily indacaterol vs twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. *Eur Respir J* 2011; 37: 273-9. **R**
5. Scottish Medicines Consortium. Indacaterol 150 and 300 micrograms inhalation powder hard capsules (N 619/10). [Disponible a: <http://www.scottishmedicines.org.uk/>]
6. Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos. Indacaterol. [Disponible a: <http://portal.aragon.es>]

Silodosina

Nom comercial: ▲ Urorec® / ▲ Silodyx®

Laboratori: Recordati Ireland Ltd., Almirall

Acció farmacològica: antagonista dels receptors adrenèrgics α , altament selectiu per als localitzats a la pròstata.

Presentacions:

- Urorec® 4 mg, 30 càpsules dures **PVP:** 13,92 €
- Urorec® 8 mg, 30 càpsules dures **PVP:** 27,85 €
- Silodyx® 4 mg, 30 càpsules dures **PVP:** 13,92 €
- Silodyx® 8 mg, 30 càpsules dures **PVP:** 27,85 €

Recepta mèdica

Grup terapèutic: G04CA04. BloCADORS d'adrenoreceptors α .

Indicacions aprovades: tractament dels signes i símptomes de la hiperplàsia benigna de pròstata.

La silodosina (▲ Silodyx® i ▲ Urorec®) és un nou antagonista dels receptors adrenèrgics α , altament selectiu per als receptors α_1A localitzats fonamentalment a la pròstata i amb una afinitat considerablement inferior per als receptors adrenèrgics α_1B del sistema cardiovascular.¹

S'ha autoritzat en el tractament dels signes i símptomes de la hiperplàsia benigna de pròstata (HBP) amb una dosi recomanada de 8 mg/24 h. En cas d'insuficiència renal moderada, el tractament s'inicia

Principi actiu Nom comercial	Presentacions	PVP	Pauta recomanada	Preu del tractament/mes
Indacaterol Onbrez®	150 µg, 30 càpsules	50,13 €	150 µg/24 h	50,13 €
	300 µg, 30 càpsules	50,13 €	Dosi màxima: 300 µg/24 h	50,13 €
Formoterol EFG*	12 µg, 60 càpsules	22,54 €	12 µg/12 h	22,54 €
	12 µg, 50 pulsacions aerosol	26,68 €	Dosi màxima: 24 µg/12	45,08 €
Salmeterol* Beglan® Betamican® Inaspir® Serevent®	50 µg, 60 càpsules	33,97 €	50 µg/12 h	33,97 €
	25 µg, 120 pulsacions aerosol	33,97 €	Dosi màxima: 100 µg/12 h	67,94 €

Font de dades: Bot Plus Web, amb data 12 1 2011. (*) Preu calculat a partir del medicament més barat.

amb una dosi de 4 mg/24 h i, en funció de la resposta del pacient, després d'una setmana es pot valorar un increment de la dosi fins a 8 mg/24 h. No es recomana el seu ús en pacients amb insuficiència renal o hepàtica greu.¹

Tres assajos clínics de fase III, aleatoritzats i amb cegament doble, sustenten l'eficàcia de la silodosina (SIL) en el tractament de l'HBP. Els resultats de dos estudis comparatius amb placebo i amb un disseny idèntic es van combinar i publicar conjuntament.² A més, es disposa d'un tercer estudi comparatiu amb tamsulosina.³ En aquests estudis van participar homes de més de 50 anys i amb una puntuació en l'escala International Prostate Symptoms Score (IPSS) ≥ 13 , i la variable principal d'eficàcia era el canvi en la puntuació respecte al valor basal a la setmana 12. L'IPSS és un qüestionari en què els pacients valoren de 0 a 5 la gravetat de set símptomes urinaris (la puntuació màxima és 35). Tot i que no hi ha consens sobre quin canvi de puntuació es pot considerar clínicament rellevant, en l'estudi comparatiu amb tamsulosina la rellevància clínica es va establir en una diferència de 2,0 punts respecte al placebo i d'1,5 punts entre els tractaments actius.^{1,4}

En el primer estudi, un total de 923 homes es van assignar aleatòriament al grup de tractament amb SIL 8 mg/24 h o al grup tractat amb un placebo, durant dotze setmanes.² Per al seguiment de les dades de seguretat a llarg termini, els pacients podien continuar, en una fase oberta, el tractament amb SIL fins a la setmana 52.¹ Els resultats combinats de l'estudi van mostrar una millora ràpida dels símptomes urinaris en els primers tres o quatre dies, que es va confirmar a la setmana 12, en la qual la diferència en la millora en l'IPSS respecte al valor basal va ser significativament més gran en els pacients tractats amb SIL $-2,8$ (IC95%: $-3,6$ a $-2,0$; $p < 0,0001$) que en els pacients tractats amb un placebo. Aquesta superioritat de la SIL respecte al placebo es va evidenciar també en altres variables secundàries com el flux urinari màxim (Qmàx).

En el tercer assaig clínic, un total de 955 pacients es van assignar aleatòriament als grups de tractament amb SIL 8 mg/24 h, tamsulosina 0,4 mg/24 h o al grup tractat amb placebo, durant dotze setmanes, amb l'objectiu de demostrar que la SIL no és menys eficaç que la tamsulosina.³ Ambdós tractaments es van mostrar significativament més eficaços que el placebo, amb una diferència respecte al valor basal de l'IPSS de $-2,3$ (IC95%: $-3,2$ a $-1,4$; $p < 0,001$) en el cas de la SIL i de $-2,0$ (IC95%: $-2,9$ a $-1,1$; $p < 0,001$) en el cas de la tamsulosina. No obstant això, quan es va comparar la tamsulosina respecte la SIL, la diferència de $0,3$ (IC95%: $-0,4$ a $1,0$) no va assolir la significació estadística.

En general, els pacients han tolerat bé la SIL en els assajos clínics. La reacció adversa més freqüent va

ser l'ejaculació retrògrada (23,6%), que en l'estudi amb comparador actiu es va presentar en un percentatge significativament més alt de pacients tractats amb SIL (14,2%) que amb tamsulosina (2,1%) o placebo (1,1%). Aquest efecte advers, que va ser la causa més freqüent d'abandonament en els pacients tractats amb SIL, s'explica precisament pel potent antagonisme α -1A que provoca una relaxació del múscul llis en les vies urinàries inferiors i el tracte genital. Tanmateix, aquest efecte és reversible, no afecta permanentment la fertilitat i la majoria dels pacients no el van trobar molest.¹ Tot i que la SIL és molt uroselectiva, freqüentment es van comunicar altres efectes adversos com mareig (2,1%), hipotensió ortostàtica (1,3%, amb una incidència similar a l'observada en els estudis comparatius amb el placebo), congestió nasal (1,3%) i diarrea (1%).¹

No es recomana l'ús concomitant de la SIL amb altres antagonistes dels receptors adrenèrgics α , inhibidors potents del CYP3A4 (ketoconazole o ritonavir) o inhibidors de la fosfodiesterasa-5 (sildenafil o vardenafil). Tot i que en els assajos clínics no s'ha observat una incidència més alta d'hipotensió ortostàtica en pacients tractats amb medicaments antihipertensius, la seva administració conjunta s'ha de fer amb cautela a causa d'una possible potenciació dels efectes adversos.⁵

Conclusió

Els blocadors α són el tractament de primera elecció en el tractament de l'HBP moderada o greu, ja que redueixen la contracció del múscul llis en la pròstata i tenen un inici d'acció ràpid.

La SIL és un nou blocador α que només s'ha comparat amb la tamsulosina. Ha demostrat que és més eficaç que un placebo i tan eficaç com la tamsulosina en la millora dels símptomes urinaris mesurats amb el canvi en la puntuació de l'escala IPSS a curt termini. Tot i que presenta una seguretat semblant a les d'altres blocadors α , sembla que es podria associar a una incidència més alta d'alteracions de l'ejaculació, concretament d'ejaculació retrògrada.

La SIL es presenta, per tant, com un blocador α més pel tractament de la HBP. Les diferències en el conjunt de reaccions adverses respecte als altres medicaments de la mateixa classe fan que la SIL pugui servir com alternativa en els pacients que no toleren altres blocadors α , amb l'inconvenient, però, d'un risc més alt d'alteracions en l'ejaculació i un preu considerablement més alt. Tenint en compte que els avantatges de la SIL respecte a les alternatives disponibles són marginals, es recomana continuar fent servir els medicaments que actualment es consideren de primera línia i amb els quals es té més experiència d'ús.

Principi actiu Nom comercial	Presentacions	PVP	Pauta recomanada	Preu del tractament/mes
Alfuzosina EFG*	10 mg, 30 comprimits	11,83 €	10 mg/24 h	11,83 €
	10 mg, 60 comprimits	11,83 €		5,91 €
Doxazosina EFG*	2 mg, 28 comprimits	3,78 €	2-4 mg/24 h dosi màxima: 8 mg/24 h	4,05 €
	4 mg, 28 comprimits	7,56 €		8,10 €
	8 mg, 28 comprimits	13,12 €		14,05 €
Prazosina Minipres®	1 mg, 60 comprimits	3,12 €	Dosi d'inici: 1 mg/12 h Dosi de manteniment: 2 mg/12 h	6,24 €
	2 mg, 60 comprimits	4,67 €		9,34 €
Silodosina Urorec® Silodyx®	4 mg, 30 càpsules	13,92 €	Dosi habitual: 8 mg/24 h Dosi poblacions especials: 4 mg/24 h	27,85 €
	8 mg, 30 càpsules	27,85 €		13,92 €
Tamsulosina EFG*	0,4 mg, 30 comprimits	12,47 €	0,4 mg/24 h	12,47 €
Terazosina EFG*	2 mg, 15 comprimits	2,45 €	Dosi d'inici: 1 mg/24 h Dosi de manteniment: 5 mg/24 h Dosi màxima: 10 mg/24 h	2,45 €
	5 mg, 30 comprimits	8,10 €		8,10 €
				16,20 €

Font de dades: Bot Plus Web, amb data 1 2 2011. (*) Preu calculat a partir del medicament més barat.

Referències

1. European Medicines Agency. European Public Assessment Report. Urorec. [Disponible a: www.ema.eu. Accedit 10 12 2011]
2. Marks LS, Gittelman MC, Hill LA, Volinn W, Hoel G. Rapid efficacy of the highly selective alpha1A-adrenoceptor antagonist silodosin in men with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: pooled results of 2 phase 3 studies. J Urol 2009; 181(6): 2634-40. **R**
3. Chapple CR, Montorsi F, Tammela TL, Wirth M, Koldewijn E, Fernández Fernández E et al. Silodosin Therapy for Lower Urinary Tract Symptoms in Men with Suspected

- Benign Prostatic Hyperplasia: Results of an International, Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled Clinical Trial Performed in Europe. Eur Urol 2010 Nov 10. [Publicació electrònica prèvia a impressió]. **R**
4. National Institute for Health and Clinical Excellence. CG97 Guideline: The management of lower urinary tract infections in men. [Disponible a: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12984/48554/48554.pdf>. Accedit 8 1 2011]
 5. Silodosina. Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos. [Disponible a: http://www.navarra.es/home_es/Temas/Portal+de+la+Salud/Profesionales/Documentacion+y+publicaciones/Publicaciones+tematicas/Medicamento/FET/2010/FET+Numero+6.htm. Accedit 28 12 2010]

Visiteu el web:

www.cedimcat.info



Feu la vostra subscripció al BIT en format electrònic

- **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

CedimCat ■
Centre d'informació de
medicaments de Catalunya

Data de redacció: **Desembre 2010**

En el proper número: **Actualització del tractament farmacològic del tabaquisme**

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

Director: David Elvira Martínez. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.

Coordinador editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Comitè científic: Troncoso Amelia, Maite Alay, Rafael Albertí, Xavier Bonafont, Fina Camós, Arantxa Catalán, Isabel Castro, Joan Costa, Laura Diego, Eduard Diogène, Feliu Anna, Begoña Eguileor, M^a José Gaspar, Pilar López, Carles Llor, Rosa Madrudejos, M^a Antònia Mangues, Eduardo Mariño, Martín Carlos, Rosa Monteserin, Neus Rams.

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**

