



## NOVETATS TERAPÈUTIQUES 2007 (2)

### Cristina Roure Nuez

Centre d'Informació de Medicaments de Catalunya  
(CedimCat)

### Introducció

En aquest butlletí i en l'anterior presentem una revisió general d'algunes de les novetats terapèutiques aparegudes al 2007. El nostre objectiu no és fer una relació completa de tots els nous medicaments autoritzats al llarg de l'any, sinó que hem preferit centrarnos en aquells que ens han semblat més interessants i que ja estan comercialitzats a l'Estat espanyol, independentment de la seva data d'autorització.

Cada monografia incorpora les característiques més importants del medicament, així com una breu avaluació de l'aportació que suposa. Queda fora de l'abast d'aquest butlletí fer una revisió exhaustiva de cadascun dels medicaments presentats, i per aquest motiu hi afegim al final una llista de bibliografia recomanada on se'n pot trobar més informació.

Els medicaments que es revisaran en aquest número 1 del 2008 són els següents:

Sitaxentan (Thelin®) - Antihipertensiu per a la hipertensió pulmonar

Vacuna del papil·loma humà (Gardasil®) - Prevenció del càncer de cèrvix i altres malalties associades al virus del papil·loma humà (VPH).

Vareniclina (Champix®) - Inhibidor dels receptors nicotínics per a la deshabituació tabàquica

Ziconotida (Prialt®) - Blocador dels canals del calci per al tractament intratecal del dolor crònic greu

### Sitaxentan

**Marca comercial:** Thelin®

**Dosi:** 100 mg

**Presentació:** 28 comprimits amb coberta pel·lucida

**Laboratori:** Encysive UK Limited

**DH:** Medicament orfe d'ús hospitalari

**Preu (PVP+IVA):** 79,63 €

**Grup terapèutic:** C02KX. Altres antihipertensius

**Acció farmacològica:** Inhibidor selectiu dels receptors d'endotelina 1 tipus A

**Indicacions aprovades:** Tractament de la hipertensió pulmonar en malalts amb classe funcional III de l'OMS, per millorar la seva capacitat de fer exercici físic.

La hipertensió arterial pulmonar (HTP) es caracteritza per un increment progressiu de la resistència vascular pulmonar que condueix a insuficiència ventricular dreta i a la mort prematura o la necessitat d'un trasplantament pulmonar. L'endotelina 1 (ET1) és un mediador clau en la patogènesi i progressió de la malaltia i les seves concentracions estan elevades en els malalts que pateixen HTP. L'ET1 actua sobre dos tipus de receptors: A (ETA) i B (ETB). L'activació dels receptors tipus A de les cèl·lules musculars llises vasculares és majoritàriament la responsable de la vasoconstricció i el remodelat vascular pulmonar, mentre que l'activació dels ETB és responsable de l'aclariment de l'ET1, així com dels efectes vasodilatadors i antiproliferatius compensatoris. El sitaxentan (STX), a diferència del bosentan, que actua sobre els dos tipus de receptors, presenta una afinitat 6.000 vegades més elevada per als receptors ETA que per als ETB. La dosi d'STX és de 100 mg per via oral, cada 24 hores, amb o sense aliments i a qualsevol hora del dia.

L'eficàcia clínica i la seguretat de l'STX per via oral ha estat estudiada en dos assaigs clínics aleatoritzats controlats amb placebo, l'STRIDE-I i l'STRIDE-II. L'STRIDE-1 (*Sitaxentan to relieve impaired exercise*) és un assaig clínic aleatoritzat i controlat amb placebo, en 178 malalts amb HTP amb classe funcional II-IV de l'NYHA. Es comparava l'efecte del placebo amb 100 mg o 300 mg al dia d'STX. A les 12 setmanes, el consum pic d'oxigen, la variable principal de l'estudi només va millorar significativament amb la dosi de 300 mg. En canvi, les variables secundàries, com canvis en el 6 *minutes walking test* o distància recorreguda en 6 minuts (6MWT), la classe funcional o les variables relacionades amb l'hemodinàmia cardiopulmonar, sí que van millorar amb les dues dosis d'STX. No es van veure diferències en el temps fins a l'empitjorament clínic i aquest fet es va atribuir a la inclusió en l'estudi de malalts amb malaltia menys greu que podien haver emmascarat el benefici en malalts greus. L'anàlisi posterior d'un subgrup de 90 malalts amb classe funcional III i IV i un 6MWT inferior a 450 m de l'STRIDE-I va demostrar un benefici superior, així com l'equivalència entre les dosis de 100 i 300 mg. En canvi, el perfil de seguretat va ser més favorable per a la dosi de 100 mg que per a la de 300 mg.

L'assaig STRIDE-II va incloure 245 malalts amb HTP idiopàtica o associada a malalties del teixit connectiu amb classe funcional II-IV de l'OMS i un 6MWT màxim de 450 m. L'estudi comparava placebo amb 50 mg d'STX diaris, 100 mg diaris i un braç obert amb bosentan en dosi estàndard amb finalitat observacional. A les 18 setmanes, el 6MWT va millorar significativament respecte al basal en el grup de 100 mg d'STX i el de bosentan (31,4 m p = 0,03 i 29,5 m p = 0,05, respectivament). La classe funcional només va millorar significativament en el grup de 100 mg d'STX respecte a la de base. Es va observar una tendència a l'augment del temps fins a l'empitjorament clínic amb STX 100 mg, però aquesta no era significativa. Tot i que STX 100 mg va ser més eficaç que bosentan a l'STRIDE-II, el disseny de l'estudi (obert pel braç del bosentan), no permetia treure conclusions sobre la superioritat o inferioritat de l'STX respecte al bosentan.

En dosis de 100 mg diaris, STX presenta efectes adversos sovint relacionats amb la vasodilatació sistèmica, que produeix: cefalea (45%) i edema perifèric (16%), així com nàusees (23%). També pot produir anèmia per hemodilució i, com en el cas del bosentan, produeix alteracions de la funció hepàtica. A l'STRIDE-II un 3% dels malalts amb STX 100 mg/dia va presentar elevacions dels enzims hepàtics per sobre de tres vegades el límit de la normalitat, comparat amb un 11% per al bosentan i un 6% per al placebo.

STX pot presentar interaccions amb la warfarina la qual cosa resulta en una elevació de l'INR per tal com exerceix un efecte inhibidor sobre el citocrom CYP2C9 P450, responsable principal de la metabolització de la warfarina. Això pot requerir reduccions del 20-80% de la dosi de warfarina per mantenir nivells d'anticoagulació adequats. Aquesta interacció és rellevant ja que els malalts amb HTP tenen un risc elevat de tromboembolisme pulmonar i sovint estan tractats amb anticoagulants de forma crònica. No s'han fet estudis amb acenocumarol però s'espera un efecte similar. Es recomana reduir la dosi

d'anticoagulant a l'iniciar el tractament amb STX, fer un seguiment estret de l'INR i anar augmentant lentament la dosi de l'anticoagulant fins a arribar a l'INR desitjat.

El cost mensual del tractament amb STX és de 2.389 € en PVL.

## Conclusió

L'STX ha demostrat que és més eficaç que el placebo en la millora de la capacitat d'exercici físic en malalts amb hipertensió pulmonar primària o secundària a malalties del teixit connectiu. Encara que l'STX presenta avantatges teòrics respecte al bosentan, no han estat adequadament comparats i seran necessaris nous estudis per confirmar la significació clínica d'aquestes diferències.

## Bibliografia recomanada

- Barst RJ, Rich S, Widlitz A et al. Clinical efficacy of sitaxsentan, an endothelin-A receptor antagonist, in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2002;121:1860-8.
- Barst RJ, Langleben D, Frost A et al. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Resp Crit Care Med*. 2004;169:441-7.
- Barst RJ, Langleben D, Badesch D et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:2049-56.
- Benedict NJ. Sitaxsentan in the management of pulmonary arterial hypertension. *Am J Health Syst Pharm*. 2007;64(4):363-8.
- Benza RL, Mehta S, Keogh A, Lawrence EC, Oudiz RJ, Barst RJ. Sitaxsentan treatment for patients with pulmonary arterial hypertension discontinuing bosentan. *J Heart Lung Transplant*. 2007;26(1):63-9.
- Wittbrodt E, Abukabar A. Sitaxsentan for treatment of pulmonary hipertensió. *Ann Pharmacother*. 2007;41:100-5.

## Vacuna quadrivalent del virus del papil·loma humà (VPH)

**Marca comercial:** Gardasil®

**Dosi:** 120 mcg

**Presentació:** vial 0,5 ml suspensió injectable

Proteïna L1 del VPH tipus 6: 20 mcg

Proteïna L1 del VPH tipus 11: 40 mcg

Proteïna L1 del VPH tipus 16: 40 mcg

Proteïna L1 del VPH tipus 18: 20 mcg

**Laboratori:** Sanofi Pasteur MSD

**Preu (PVP+IVA):** 154.86 €

**J07BM:** Vacuna del papil·lomavirus

**Acció farmacològica:** Vacuna tetravalent recombinant a base de partícules de la proteïna L1 de la càpsida dels tipus 6, 11, 16 i 18 del VPH

**Indicacions aprovades:** Prevenció del carcinoma cervical, de la displàsia cervical de grau elevat, de les lesions displàstiques vulvars de grau elevat i de les berrugues genitals externes (condiloma acuminat), relacionats amb el VPH dels tipus 6, 11, 16 i 18.

El VPH és un virus de transmissió sexual extraordinàriament freqüent. S'estima que el 80% dels adults sexualment actius als 50 anys han adquirit la infecció pel VPH, que en la major part dels casos cursa de manera asimptomàtica i sense deixar seqüeles. No obstant això, en el 10-20% dels casos la infecció persisteix i la persona es converteix en portadora crònica. La persistència de la infecció pel VPH augmenta les probabilitats de desenvolupar amb els anys lesions premalignes i càncer cervical. Es consi-

dera que la infecció pel VPH, present en la pràctica totalitat dels casos de carcinoma cervical, és una condició necessària, encara que no suficient, per al seu desenvolupament. En les dones, el càncer de coll uterí és la segona causa de mort per càncer al món, encara que en els països desenvolupats, i gràcies a la prevenció mitjançant els programes de detecció precoç i tractament de les lesions precanceroses, ha passat al quart o cinquè lloc. Tot i això, encara es diagnostiquen a Espanya prop de 2.000 casos nous cada any i més de 500 dones moren anualment per aquesta causa

Existeixen més de 100 tipus de VPH i es classifiquen segons la seva capacitat d'induir canvis oncogènics a les cèl·lules, en genotips d'alt i de baix risc. Els genotips 16 i 18 són d'alt risc i causen al voltant del 70% dels casos de carcinoma de cèrvix. Els VPH tipus 6 i 11, en canvi, són de baix risc oncogènic, però causen un 90% de les berrugues genitals (condiloma acuminat).

La vacuna quadrivalent del VPH és una vacuna recombinant no infecciosa preparada a partir de partícules de la proteïna L1 de la càpsida major dels tipus 6,11,16 i 18. Les partícules no contenen ADN viral i, per tant, no poden infectar les cèl·lules ni causar malaltia. S'administra per via intramuscular en 3 dosis de 0,5 ml separades. La segona dosi s'administra als dos mesos i la tercera, als 6 mesos de la primera.

Idealment, la vacunació s'ha d'administrar abans de l'inici de l'activitat sexual, als 11-15 anys, tot i que es pot administrar des dels 9 anys. També es recomana una vacunació de rescat, en dones no vacunades, entre els 16 i els 26 anys perquè, tot i que poden haver patit infecció pel VPH, és possible que no hagin estat en contacte amb els quatre genotips de la vacuna i, per tant, encara puguin obtenir-ne un benefici.

Atès que entre l'adquisició de la infecció pel VPH i el desenvolupament del càncer poden passar més de 20 anys, els estudis de l'impacte del VPH sobre el risc de càncer han d'utilitzar variables subrogades com les neoplàsies intraepiteliais cervicals de grau elevat (CIN 2,3) i l'adenocarcinoma cervical in situ (AIS), precursors obligats dels càncers cervicals invasors, les neoplàsies intraepiteliais vaginals i vulvars de grau elevat, les berrugues genitals, o els percentatges d'infecció persistent pel VPH.

L'eficàcia de la vacuna del VPH s'ha estudiat en una població de més de 20.000 dones d'entre 16 i 26 anys en quatre estudis pivotals en fase II i III, aleatoritzats i controlats amb placebo. L'anàlisi dels resultats combinats d'aquests estudis mostra el següent:

L'eficàcia en la prevenció de la infecció persistent i de la malaltia associada al VPH (AIS, CIN 2,3, lesions intraepiteliais vaginals i vulvars, així com berrugues genitals) de la vacunació profilàctica va ser del 96-100% als tres anys de seguiment en el grup de dones que a l'inici de l'estudi no presentaven evidència d'infecció prèvia o present pel VPH tipus 6,11,16 o 18, representats a la vacuna. L'eficàcia es mantenia per sobre del 90% també en el grup de

dones que van rebre vacunació incompleta (menys de tres dosis).

Amb la intenció de reflectir millor l'aplicació que es preveia per a la vacuna en les condicions reals d'ús postautorització, als assaigs clínics es va intentar reflectir la població general de dones joves, que inclou dones amb o sense infecció o malaltia prèvies per qualsevol tipus de VPH. Amb aquest objectiu, es va fer una anàlisi per intenció de tractar amb modificacions, de totes les dones que havien rebut com a mínim una dosi de vacuna, amb independència del seu estatus basal respecte al VPH. En aquesta anàlisi s'inclouïa un 27% de dones que ja eren positives almenys per a un dels VPH representats a la vacuna a l'inici de l'estudi. Lògicament, en aquest grup, l'eficàcia va ser menor, concretament del 44% per a les lesions cervicals de grau elevat (CIN 2,3 i AIS), del 71% per a les lesions vaginals o vulvars de grau elevat, i del 77% per a les berrugues genitals.

La vacuna del VPH és ben tolerada però pot produir febre i reaccions lleus al punt d'injecció (dolor, envermelliment, inflamació i pruija). Tot i que no s'ha fet cap estudi específic, es disposa de dades de 2.832 dones que van quedar embarassades durant el curs de l'estudi. La proporció d'embarassos amb anomalies congènites va ser similar entre les dones que van rebre la vacuna i les que van rebre placebo.

Es desconeix la duració exacta de la protecció de la vacuna, però els estudis efectuats fins ara demostren una protecció de cinc anys com a mínim. De moment, es desconeix el benefici addicional que oferiria la vacunació en nens i homes, o en dones de més de 26 anys. Tampoc no es coneix l'eficàcia de l'administració d'una dosi de record als cinc anys. Totes aquestes incògnites estan sent avaluades en estudis a més llarg termini encara en curs.

Les tres dosis necessàries per a una vacunació completa tenen un cost de 465 € en PVP+IVA. El passat mes d'octubre, el Consell Interterritorial del Sistema Nacional de Salut va acordar incloure la vacuna del VPH per a nenes d'entre 11 i 14 anys als calendaris vacunals de totes les comunitats autònomes abans del 2010.

## Conclusió

Les dades disponibles fins a aquest moment sobre l'eficàcia i la seguretat de la vacuna quadrivalent del VPH en la prevenció de la malaltia associada (berrugues genitals, càncer de coll d'úter i lesions precursors, així com d'altres malalties anogenitals) són molt positives i han portat a la seva inclusió al calendari de vacunacions per a nenes d'entre 11 i 14 anys que no hagin tingut relacions sexuals, en totes les comunitats autònomes abans del 2010. És important assenyalar que la protecció de la vacuna no és absoluta ja que existeixen altres genotips del VPH de grau oncogènic elevat (no presents a la vacuna), i per tant caldrà seguir amb els programes de detecció i tractament precoç de lesions premalignes. Caldrà veure també els resultats dels estudis actualment en curs, que contribuiran a conèixer els beneficis a llarg termini de la vacunació fora dels assaigs clínics i a establir noves polítiques de vacunació.

## Bibliografia recomanada

- Villa LL, Costa RL, Petta CA et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol.* 2005;6:271.
- Villa LL, Costa RL, Petta CA et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer.* 2006;95:1459.
- Joura EA, Leodolter S, Hernández-Avila M et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulvar and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet.* 2007;369:1693.
- The Future II study group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med.* 2007;356:1915.
- Ault KA. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. *Lancet.* 2007;369:1861.
- Garland S, Hernández-Avila M, Wheeler C et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med.* 2007;356:1928.
- Barr E, Tamms G. Quadrivalent human papillomavirus vaccine. *Clin Infect Dis.* 2007;45:609.

## Vareniclina

**Marca comercial:** *Champix*®

**Dosi:**

**Inici**

11 comprimits de 0,5 mg i 14 d'1 mg

**Manteniment**

56 comprimits de 0,5 mg

28 comprimits d'1 mg

56 comprimits d'1 mg

**Laboratori:** Pfizer

**Preu (PVP):** 54,64 €

122,39 €

61,19 €

122,39 €

**Grup terapèutic N07BA:** *Fàrmacs utilitzats en la dependència de la nicotina*

**Acció farmacològica:** *Inhibidor dels receptors nicotínics*

**Indicacions aprovades:** *Deshabitució tabàquica en adults*

La vareniclina (VRN) és un derivat de l'alcaloide natural citisina, ja coneguda i emprada des de fa 40 anys a l'est d'Europa. És un agonista parcial dels receptors nicotínics que redueix el desig de fumar i l'efecte gratificant de la nicotina. Presenta una afinitat elevada pels receptors colinèrgics nicotínics  $\alpha 4\beta 2$  de les neurones dopaminèrgiques del cervell, l'activació dels quals és responsable del poder addictiu de la nicotina. Actua com a agonista parcial, generant una resposta dopaminèrgica inferior a la generada per la nicotina, suficient per reduir el desig de fumar i, al mateix temps, al competir amb la nicotina en la seva unió al receptor, redueix els seus efectes gratificants, i per tant la dependència del tabac.

El tractament s'ha d'iniciar una o dues setmanes abans de la data prevista per deixar de fumar. Durant la primera setmana s'augmenta la dosi progressivament (primers tres dies, 0,5 mg cada 24 hores; quatre dies següents, 0,5 mg cada 12 hores) fins a arribar a la dosi de manteniment, 1 mg cada 12 hores, que es manté durant dotze setmanes. Al finalitzar aquest període, les persones que han aconseguit deixar el tabac poden

mantenir el tractament durant dotze setmanes més per evitar recaigudes.

S'absorbeix pràcticament la totalitat de la dosi, independentment de la presència d'aliments. S'uneix molt poc a proteïnes plasmàtiques. En un 90% s'excreta inalterada amb l'orina, amb una semivida d'eliminació de 24 hores. Triga sis dies a arribar a l'estat d'equilibri estacionari i és per aquest motiu que s'ha de començar a prendre amb antelació.

S'ha comparat la seva eficàcia amb la del bupropió i el placebo, en tres assaigs clínics comparatius, però no directament amb la teràpia substitutiva amb nicotina (pegats, xiclets). Als dos primers assaigs, després de dotze setmanes de tractament, la VRN va ser superior a bupropió i placebo, amb una taxa d'abandonament del tabac del 44,2% amb VRN, 29,7% amb bupropió i 17,7% amb placebo. Un cop acabat el tractament, a les 52 setmanes, les diferències en les taxes d'abstinència entre els grups es redueixen (8,4%, 16,1% i 21,9% per a placebo, bupropió i VRN, respectivament). S'ha estudiat el benefici de la prolongació del tractament sobre el manteniment de l'abstinència tabàquica durant les dotze setmanes posteriors a la deshabitució. La prolongació del tractament en les persones que havien aconseguit deixar de fumar va mantenir una taxa d'abandonament del 70,5% amb VRN enfront d'un 49,6% amb placebo, a les 24 setmanes, però la diferència era només d'un 6,9% a les 52 setmanes.

La tolerabilitat als assaigs clínics ha estat bona. Pot produir nàusees i vòmits en un 30% dels pacients i presentar també cefalees, somnolència, insomni i malsons, així com molèsties gastrointestinals. En cas de manca de tolerabilitat o d'insuficiència renal greu es recomana reduir-ne la dosi. Recentment, s'han comunicat casos d'ideació i ocasionalment conducta suïcida, així com comportaments erràtics i agressius en pacients amb o sense malaltia psiquiàtrica preexistent, que feia pocs dies o setmanes que havien començat a prendre VRN. Tot i que no es poden descartar altres causes, com la mateixa abstinència tabàquica, tant l'FDA com l'EMA han publicat notes informatives sobre aquests riscos, i pròximament s'incorporaran a la informació del producte.

El cost de dotze setmanes de tractament, de 368 € de PVP, resulta superior al d'alternatives com el bupropió (229 €) o els pegats de nicotina (260-270 €).

## Conclusió

La VRN, agonista parcial dels receptors nicotínics, que redueix el desig de fumar i l'efecte gratificant de la nicotina, pot ser útil en persones amb intolerància o contraindicació per al tractament amb nicotina i/o amb bupropió, i que necessiten ajuda farmacològica per deixar de fumar. Tot i que resulta més car que les alternatives existents fins ara, la diferència podria quedar compensada per la reducció del cost de les malalties associades al

tabac i convertir-se en un fàrmac de primera línia. Tanmateix, de moment cal esperar l'avaluació definitiva de la seva seguretat, així com veure quina serà la taxa d'abstinència en la pràctica, fora dels assaigs clínics, i la taxa de manteniment de l'abstinència a llarg termini.

## Bibliografia recomanada

- Etter JF. Cytisine for Smoking Cessation. A Literature Review and a Meta-analysis Arch Intern Med. 2006;166:1553-9.
- Gonzales D, Rennard SI, Nides M et al. Varenicline, an  $\alpha$ 4 $\beta$ 2nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: A randomized controlled trial. JAMA. 2006;296:47-55.
- Jorenby DE, Hays JT, Rogotti NA et al. Efficacy of varenicline, an  $\alpha$ 4 $\beta$ 2nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: A randomized controlled trial. JAMA. 2006;296:56-63.
- Tonstad S, Tonnesen P, Hajek P et al. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: A randomized controlled trial. JAMA. 2006;296:64-71.
- Potts L, Garwood C. Varenicline: The Newest Agent for Smoking Cessation. Am J Health-Syst Pharm. 2007;64(13):1381-4.
- Early Communication about an Ongoing Safety Review. Varenicline (marketed as Chantix) [http://www.fda.gov/cder/drug/early\\_comm/varenicline.htm](http://www.fda.gov/cder/drug/early_comm/varenicline.htm). Novembre 2007.
- Saltó E, Valverde A. Tractament farmacològic del tabaquisme. Butlletí d'Informació Terapèutica del Departament de Salut 2007;19(6):29-33.
- Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Agonistas parciales de los receptores de nicotina para el abandono del hábito de fumar; 2006 (Revisió Cochrane traduïda). A: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 3. (Traduïda de The Cochrane Library, 2007 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- Varenicline Fitxa tècnica <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/champix/H-699-PI-es.pdf>

## Ziconotida

**Marca comercial:** Prialt®

**Dosi:** 100 mcg (vial d'1 ml)/500 mcg (vial de 5 ml)

**Presentació:** Solució per perfusió intratecal 100 mcg/ml

**Laboratori:** Eisai Farmacèutica, S.A.

**H:** Medicament orfe d'ús hospitalari

**Preu (PVP+IVA):** 459,58 € / 2.100 €

**Grup terapèutic:** N02BG. Altres analgèsics i antipirètics

**Acció farmacològica:** Bloca els canals del calci de tipus N localitzats a l'asta dorsal de la medul·la espinal responsables de la transmissió del senyal dolorós

**Indicacions aprovades:** Tractament del dolor crònic greu en malalts adults que necessiten analgèsia intratecal.

L'administració d'analgèsics per via espinal en el dolor crònic es reserva per a situacions en què els tractaments alternatius menys invasius han fracassat. L'únic analgèsic aprovat per a administració intratecal era fins ara la morfina. La ZCN, anàleg sintètic d'un pèptid del verí de la serp marina anomenada *Conus magus*, és el primer fàrmac no opiaci aprovat per al tractament del dolor per via intratecal.

La ziconotida (ZCN) bloqueja els receptors del calci de tipus N, responsables de l'alliberació del neurotransmissor des de les terminacions nervioses presinàptiques aferents nociceptives que es troben a la medul·la espinal. Aquest bloqueig produeix una interrupció de la transmissió del senyal dolorós. No té efecte sobre els receptors opioides.

S'administra en perfusió contínua mitjançant un catèter intratecal amb bomba d'infusió externa o preferiblement implantable, en cas de tractaments perllongats, per tal de reduir el risc d'infecció del sistema nerviós central. La dosi inicial és de 2,4 mcg en 24 hores i s'ajusta després segons la resposta analgèsica i la tolerabilitat, amb increments de 2,4 mcg diaris (0,1 mcg/h) com a màxim cada 24-48 hores fins a arribar a la dosi màxima de 21,6 mcg/24 h. En cas de toxicitat es pot reduir la velocitat o fins i tot suspendre la perfusió en qualsevol moment. L'exposició sistèmica a ZCN per al pas des del LCR a la circulació sistèmica és baixa i la ZCN és degradada per peptidases i proteases del fetge, el ronyó o el pulmó. No s'ha observat acumulació amb l'administració perllongada de ZCN.

La seva eficàcia i seguretat s'ha avaluat en tres assaigs clínics de cegament doble, aleatoritzats i controlats amb placebo, realitzats en malalts adults amb dolor crònic de base. La intensitat del dolor s'avaluava mitjançant l'escala visual analògica (EVA). Els malalts havien de tenir un dolor basal amb un EVA de 50 mm o més i ser refractaris a altres tractaments. Es consideraven responedors els que experimentaven una reducció de com a mínim un 30% de l'EVA sense incrementar el seu consum basal d'opiacis.

En els dos primers estudis (malalts oncològics i VIH, i pacients amb dolor majoritàriament neuropàtic, respectivament), una infusió contínua de ZCN durant 5 o 6 dies va demostrar una clara superioritat respecte al placebo en la reducció de l'EVA mitjà respecte al basal (31% de reducció per a ZCN i 6% per al placebo en l'estudi fet en malalts no oncològics), en el percentatge de pacients responedors, així com en el consum d'opiacis. A partir d'aquests dos estudis es va establir que el millor perfil de seguretat i efectivitat s'obtenia amb una velocitat d'infusió inicial de 0,1 mcg/h i un interval de 24 hores per als increments durant el període de titulació.

El tercer estudi, anomenat estudi 301, va utilitzar ja una velocitat d'infusió inicial de 0,1 mcg/h amb increments de 0,1 mcg/h, com a màxim cada 24 hores en 220 pacients amb dolor crònic greu, majoritàriament d'origen neuropàtic, tractats amb ZCN o placebo durant 21 dies. La reducció en l'EVA mitjà va ser d'un 14,7% en el grup tractat amb ZCN i d'un 7,2% en el grup placebo. Les diferències en el percentatge de malalts responedors no van ser significatives. L'ús d'opiacis va disminuir un 24% amb la ZCN i un 17% en el grup placebo. Altres variables, relacionades amb la satisfacció global amb el tractament, també van ser superiors per al grup tractat amb ZCN. Els resultats d'eficàcia de la ZCN de l'estudi 301 van ser més modestos que els dels dos estudis anteriors, probablement perquè les dosis utilitzades van ser més baixes.

La major part dels pacients tractats pateixen efectes adversos, i la seva freqüència està relacionada amb l'ús de dosis elevades i la titulació

excessivament ràpida. Els efectes més freqüents són mareig, nàusees, astènia, somnolència, diarrea, mal de cap, confusió, afàsia, pèrdua de memòria, atàxia, visió borrosa i nistagme. Als assaigs clínics, un 40% dels malalts van presentar elevacions de la creatinina, amb miopatia, i fins i tot es van donar dos casos d'insuficiència renal amb rhabdomiòlisi. El risc de meningitis associat a la manipulació de l'accés intratecal va ser del 3%. L'FDA va emetre una alerta sobre l'aparició d'efectes adversos neurològics i psiquiàtrics greus en malalts tractats amb ZCN: al·lucinacions, paranoia, deliri, hostilitat, psicosi i reaccions maníacques. La ZCN està contraindicada en persones amb història prèvia de psicosi, i en cas d'aparició de símptomes psiquiàtrics greus es recomana suspendre el tractament de forma immediata.

El cost d'una setmana de tractament en PVP és de 308,84 €, notablement més car que el tractament amb morfina.

## Conclusió

Afegida a la teràpia estàndard, la ZCN en perfusió contínua intratecal disminueix el dolor i el consum d'opiacis en malalts amb dolor crònic greu refracta-

ri a altres teràpies. La seva eficàcia s'ha demostrat majoritàriament en malalts amb dolor neuropàtic, i es desconeix la seva eficàcia i seguretat a llarg termini. L'elevada incidència d'efectes adversos, alguns d'ells molt greus, fan que la ZCN sigui un tractament de segona línia per a malalts amb dolor crònic greu refractari o intolerants a altres tractaments alternatius més segurs, amb més experiència i més barats.

## Bibliografia recomanada

- Prommer E. Ziconotide: a new option for refractory pain. *Drugs of Today*. 2006;42(6):369-78.
- Lynch S, Cheng C, Yee J. Intrathecal ziconotide for refractory chronic pain. *Ann Pharmacother*. 2006;40:1293-300.
- Staats P, Yearwood T, Charapata S, Presley RW, Wallace MS, Byas-Smith M et al. Intrathecal Ziconotide in the treatment of refractory pain in patients with cancer or AIDS. *JAMA*. 2004;291:63-70.
- Wallace MS, Charapata SG, Fisher R, Byas-Smith M, Staats PS, Mayo M et al. Intrathecal ziconotide in the treatment of chronic nonmalignant pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Neuromodulation*. 2006;2:75-86.
- Rauck RL, Wallace MS, Leong MS, Minehart M, Webster LR, Charapata SG et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of intrathecal ziconotide in adults with severe chronic pain. *J Pain Symptom Manage*. 2006;31:393-406.
- Lyseng-Williamson KA, Perry C. Ziconotide. *CNS Drugs*. 2006;20:331-8.
- Thompson JC, Dunbar E, Laye RR. Treatment challenges and complications with ziconotide monotherapy in established pump patients. *Pain Physician*. 2006;9:147-52.

Data de redacció: **Gener 2008**

En el proper número: **Utilització d'antiepilèptics en el dolor neuropàtic**

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

**Directora:** M<sup>a</sup> Assumpció Benito Vives. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.

**Coordinador editorial:** Xavier Bonafont i Pujol

**Comitè científic:** Rafael Albertí, Joan Altímiras, Xavier Bonafont, Fina Camós, Arantxa Catalán, Joan Costa, Eduard Diogène, Begoña Eguileor, M<sup>a</sup> José Gaspar, Pilar López, Julio González, Carles Llor, Rosa Madrideojos, M<sup>a</sup> Antònia Mangués, Eduard Mariño, Rosa Monteserín, Neus Rams, Cristina Roure, Emília Sánchez, Francesc Vila.

**Avaluació fàrmaco-econòmica:** Lourdes Girona i Brumós

**Secretària tècnica:** Adela Perisé i Piquer

**CedimCat. Coordinador:** Josep Moner de Junyent

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

**ISSN** 0213-7801

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

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.net/salut/depsan/units/sanitat/html/ca/publicacions/spbit.htm>