

NOVETATS TERAPÈUTIQUES 2016 (II)

Laura Diego i Laia Robert

Centre d'Informació de Medicaments de Catalunya
(CedimCat)

Introducció

En el moment de la comercialització d'un nou medicament disposem fonamentalment de dades sobre la seva eficàcia, però només uns quants d'aquests medicaments ofereixen veritables avantatges sobre les alternatives terapèutiques ja disponibles. A més, en aquest moment, la informació sobre la seguretat és limitada. Els assajos clínics disponibles són generalment curts, inclouen un nombre de pacients limitat i aquests són molt seleccionats, per aquest motiu no són capaços de detectar les reaccions adverses de baixa freqüència que només es poden observar quan hi ha una alta exposició poblacional al medicament. Un estudi publicat recentment mostra que durant els últims 60 anys s'han retirat a nivell mundial més de 450 medicaments per problemes de seguretat i que, generalment, es triguen uns 5 anys des de la notificació del problema de seguretat fins a la retirada del medicament.¹ En aquest sentit, sembla prudent, com a mínim durant els primers anys de comercialització d'un medicament, evitar el seu ús sistemàtic i reservar la seva utilització només en aquelles poblacions on hagin demostrat beneficis clars. Per tal de completar el perfil de seguretat d'aquests nous medicaments, es recorda la importància de notificar, tant per part dels professionals sanitaris com per la ciutadania en general, a través del sistema de *targeta groga*, totes aquelles sospites de reaccions adverses.

En aquest *Butlletí* es revisen les característiques més destacades de 5 nous medicaments comercialitzats durant aquest any 2016: la **vortioxetina**, un antidepressiu amb acció multimodal; l'**edoxaban**, el quart anticoagulant d'acció directa per a la prevenció d'ictus i embolisme sistèmic en la fibril·lació auricular; el **sacubitril-valsartan**, que incorpora un nou mecanisme d'acció al tractament de la insuficiència cardíaca sistòlica, i finalment dos anticossos monoclonals, l'**evolocumab** i l'**alirocumab**, per al tractament de la dislipèmia.

Bibliografia

Onakpoya IJ, Heneghan CJ, Aronson JK. Post-marketing withdrawal of 462 medicinal products because of adverse drug reactions: a systematic review of the world literature. *BMC Med.* 2016;14:10.

VORTIOXETINA

Nom comercial: Brintellix®.

Laboratori: Lundbeck.

Acció farmacològica: antidepressiu de la classe de les bisarilsulfanil amines amb activitat multimodal: modulació directa del receptor serotoninèrgic i inhibició del transportador de la serotonina (5-HT).

Presentacions:

Brintellix® 5 mg, 28 comprimits recoberts. **PVP:** 17,05 €.

Brintellix® 10 mg, 28 comprimits recoberts. **PVP:** 34,09 €.

Brintellix® 20 mg, 28 comprimits recoberts. **PVP:** 54,54 €.

Indicacions aprovades: tractament d'episodis de depressió major en adults.

Condicions de dispensació: R (recepta mèdica).

Condicions de finançament: inclòs en l'oferta de l'SNS.

Classificació terapèutica: N06AX, altres antidepressius. Psicoanalèptics.

Fonts consultades:

Bot PLUS 2.0 [en línia]. [Consulta: 15 de setembre de 2016. Disponible a: <http://www.portalfarma.com/>].

Catàleg de la prestació farmacèutica electrònica (PFC) del Servei Català de la Salut.

Dins el grup de les malalties mentals, la depressió és un trastorn psiquiàtric habitual i s'estima que la prevalença diagnosticada al llarg de la vida és, aproximadament, del 16%.¹ L'arsenal terapèutic de fàrmacs antidepressius és ampli; no obstant això, la resposta al tractament és heterogènia i un considerable nombre de pacients es beneficien només parcialment dels tractaments disponibles. Des de l'aparició dels antidepressius tricíclics (ATC) i dels inhibidors de la monoamina-oxidasa (IMAO), s'han desenvolupat nous grups d'antidepressius com els inhibidors selectius de la recaptació de serotonina (ISRS); els inhibidors de recaptació de la serotonina i de la noradrenalina (IRSN), i nous medicaments com el bupropió o l'agomelatina, entre d'altres.² D'entre tots ells, els ISRS presenten un balanç benefici-risc més favorable i, juntament amb el seu cost i experiència d'ús, fan que siguin el tractament de primera elecció en la depressió major segons les principals guies de pràctica clínica.^{3,4}

Recentment, s'ha comercialitzat la vortioxetina, que és el primer medicament d'una nova classe química d'antidepressius, les bisarilsulfanil amines, amb acció multimodal. El seu mecanisme d'acció està relacionat amb la modulació directa del receptor serotoninèrgic i la inhibició del transportador de la serotonina (5-HT). Dades no clíniques indiquen que la vortioxetina és un antagonista dels receptors 5-HT₃, 5-HT₇ i 5-HT_{1D}, un agonista parcial del receptor 5-HT_{1B}, un agonista del receptor 5-HT_{1A} i un inhibidor del transportador de la 5-HT que comporta la modulació de la neurotransmissió en diversos sistemes, incloent-hi, predominantment, el de la serotonina, però probablement també el de la noradrenalina, dopamina, histamina, acetilcolina, GABA i els sistemes del glutamat.^{5,6}

La dosi recomanada d'inici és de 10 mg/dia i en funció de la resposta individual es pot incrementar fins a un màxim de 20 mg/dia o reduir-se a 5 mg/dia. En pacients majors de 65 anys, cal iniciar el tractament amb 5 mg/dia i tenir precaució si s'utilitzen dosis superiors i en casos d'insuficiència renal o hepàtica greu.^{5,6}

L'eficàcia de la vortioxetina (5-20 mg/dia) es basa en 11 assajos clínics de curta durada (6-8 setmanes) i comparats amb placebo. Cada estudi va incloure com a mínim 400 adults amb depressió moderada o greu, d'acord amb els criteris DSM-IV-TR. La variable principal d'eficàcia va ser la millora de la simptomatologia en base al canvi en la puntuació total de l'escala MADRS o HAM-D₂₄ a les 6-8 setmanes de tractament, respecte a la puntuació basal. Una millora d'un 50% en la puntuació d'aquestes escales es va considerar clínicament rellevant.⁷ Els resultats de tots 11 estudis no han estat sempre consistents i es poden consultar a la *taula* de l'Informe d'avaluació comparada i dictamen de la vortioxetina. Dues metanàlisis han mostrat que la vortioxetina produeix millores clínicament significatives en pacients amb depressió moderada-greu en comparació amb placebo. La

primera metanàlisi que inclou 10 dels 11 estudis anteriors i un total de 4.947 pacients, ha mostrat que la vortioxetina és més eficaç que placebo en reduir la puntuació en les escales HAM-D o MADRS. Les taxes de resposta i de remissió van ser superiors amb la vortioxetina que amb placebo (OR 1,7; IC 95% 1,3-2,1 i OR 1,4; IC 95% 1,1-1,8, respectivament).⁸ La segona metanàlisi amb 11 estudis i 6.145 pacients mostra uns resultats a vegades contradictoris en relació amb la dosi. En comparació amb placebo, les taxes de resposta van ser significativament més altes amb la vortioxetina 5 mg (RR 1,3; IC 95% 1,1-1,6), vortioxetina 10 mg (RR 1,4; IC 95% 1,2-1,7) i vortioxetina 20 mg (RR 1,6; IC 95% 1,2-2,1), però no amb vortioxetina 15 mg. En comparació amb placebo, les taxes de remissió van ser superiors amb les dosis de 10 mg (RR 1,5; IC 95% 1,2-1,8) i 20 mg (RR 1,7; IC 95% 1,2-2,4), però no amb les de 5 i 15 mg.⁹

En relació amb la seguretat de la vortioxetina, està contraindicat el seu ús en combinació amb IMAO atès el risc de síndrome serotoninèrgica. Pel que fa a les interaccions farmacològiques, en ser metabolitzada via CYP2D6, pot ser necessari disminuir-ne la dosi si concomitantment s'administra un inhibidor potent del CYP2D6 com ara el bupropió, la quinidina, la fluoxetina o la paroxetina. També s'aconsella precaució en combinar la vortioxetina amb un anticoagulant o antiagregant a causa d'un potencial augment del risc hemorràgic.^{5,7} A més d'aquestes precaucions, cal afegir-hi les associades als antidepressius com ara les ideacions suïcides, les fractures òssies, les convulsions, la síndrome serotoninèrgica, la síndrome neurolèptica maligna i la hiponatrèmia. En els estudis clínics, la vortioxetina va ser en general ben tolerada i els efectes adversos més freqüents, considerats lleus-moderats i transitoris, van ser nàusees, vòmits, restrenyiment, diarrea i cefalea.^{5,10} Concretament, s'ha observat que les nàusees duren entre 1 i 2 setmanes, són més freqüents en dones i són una de les causes més habituals d'abandonament del tractament.⁷

La vortioxetina, com que presenta un mecanisme d'acció sobre diferents receptors, es va considerar que podria tenir un perfil d'efectes adversos sexuals més favorables. No obstant això, als assajos clínics no es van trobar diferències en la disfunció sexual (avaluada amb l'escala ASEX) amb les dosis de 5-15 mg/dia respecte a placebo. La dosi de vortioxetina de 20 mg, però, es va associar amb un increment de la disfunció sexual emergent del tractament.^{6,11,12} Un altre aspecte a tenir en compte són els seus suposats efectes sobre la cognició. En un estudi controlat amb placebo que incloïa un braç actiu amb duloxetina, es va observar que la vortioxetina va ser superior a placebo en els resultats de l'escala DSST (Digit Symbol Substitution Test) en 602 pacients amb disfunció cognitiva.¹³ Tot i això, de moment, la significació clínica d'aquests resultats no és clara i cal més investigació per saber si hi ha diferències entre els antidepressius i els seus efectes sobre la disfunció cognitiva.⁷

L'eficàcia de la vortioxetina deriva d'estudis de curta durada comparats amb placebo amb resultats discrepants. No s'ha comparat amb els antidepressius d'elecció i es desconeix la seva seguretat a llarg termini. En aquest sentit, *l'Informe d'avaluació comparada i dictamen* del Programa d'harmonització Farmacoterapèutica en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària del Servei Català de la Salut considera que hi ha alternatives terapèutiques més adequades, i que en la depressió major quan es requereixi un tractament farmacològic es recomana continuar utilitzant en primera i segona línia els ISRS i IRSN dels quals es disposa d'una major experiència d'ús i seguretat.⁵

Bibliografia

- Informe de salut de Catalunya 2011. Observatori del Sistema de Salut de Catalunya. Departament de Salut. A: [en línia]. 2011. [Consulta: 15 de setembre de 2016]. Disponible a: http://observatorisalut.gencat.cat/web/contenut/minisite/observatorisalut/oss_informe_salut/fixers_estatics/informe_salut_2011.pdf.
- Vortioxetine: A New Antidepressant Choice in the US. Medscape Pharmacists. A: [en línia]. 2013. [Consulta: 15 de setembre de 2016]. Disponible a: <http://www.medscape.com/viewarticle/811959>.
- Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la depressió major en adults. Servei Català de la Salut. 2014. A: [en línia]. [Consulta: 11 de desembre de 2016]. Disponible a: http://catsalut.gencat.cat/web/contenut/minisite/catsalut/proveïdors_professionals/medicaments_farmacial/phf_apc/protocols/Depressio_major/Pauta_Depressio-Major_PHFAPC_CatSalut_2014.pdf.
- Troncoso Mariño A. Evidència científica en què es basen els indicadors de prescripció farmacèutica en l'Institut Català de la Salut: AINE, antiulcerosos i antidepressius. A: BIT. 2012, Vol. 23, núm. 3.
- Vortioxetina. Informe d'avaluació comparada i dictamen. Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària del Servei Català de la Salut. A: [en línia]. 2016. [Consulta: 15 de setembre de 2016]. Disponible a: http://catsalut.gencat.cat/web/contenut/minisite/catsalut/proveïdors_professionals/medicaments_farmacial/phf_apc/informes/vortioxetina/Informe-i-dictamen-de-vortioxetina-en-el-tractament-de-la-depressio-major.pdf.
- CHMP. Fitxa tècnica Brintellix. Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris. A: [en línia]. [Consulta: 15 de setembre de 2016]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002717/WC500159449.pdf.
- What role for vortioxetine? A: Drug and therapeutics bulletin. 2016, Vol. 54, núm. 3, p. 30-3. ISSN 1755-5248. DOI 10.1136/dtb.2016.3.0387.
- Pae CU, et al. Vortioxetine: a meta-analysis of 12 short-term, randomized, placebo-controlled clinical trials for the treatment of major depressive disorder. A: Journal of psychiatry & neuroscience: JPN. Canadian Medical Association, 2015, Vol. 40, núm. 3, p. 174-86. ISSN 1488-2434.
- Meeker AS, et al. The safety and efficacy of vortioxetine for acute treatment of major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. A: Systematic reviews. 2015, Vol. 4, p. 21. ISSN 2046-4053. DOI 10.1186/s13643-015-0001-y.
- Pan Mersey Area Prescribing Committee Prescribing Policy Statement ref: ps157 final apc board vortioxetine tablets (Brintellix® ▼). NHS. 2016. A: 2016.
- KR C, ME T. Vortioxetine: a New Treatment for Major Depressive Disorder. A: Expert opinion on pharmacotherapy. 2016, Vol. 17, núm. 3, p. 421-31.
- Brintellix. European Public Assessment report. Committee for Medicinal Products for Human Use. EMA. 2013. A: [en línia]. [Consulta: 19 de setembre de 2016]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002717/WC500159447.pdf.
- Mahableshwarkar AR, et al. A Randomized, Placebo-Controlled, Active-Reference, Double-Blind, Flexible-Dose Study of the Efficacy of Vortioxetine on Cognitive Function in Major Depressive Disorder. A: Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology. 2015, Vol. 40, núm. 8, p. 2025-37. ISSN 1740-634X. DOI 10.1038/npp.2015.52.

EDOXABAN

Nom comercial: Lixiana®.

Laboratori: Daiichi Sankyo Europe GmbH.

Acció farmacològica: inhibidor selectiu, directe i reversible del factor Xa.

Presentacions:

Lixiana® 15 mg, 10 comprimits recoberts. **PVP:** 29,04 €.

Lixiana® 30 mg, 28 comprimits recoberts. **PVP:** 81,03 €.

Lixiana® 60 mg, 28 comprimits recoberts. **PVP:** 81,03 €.

Indicacions aprovades:

- Prevenció de l'ictus i de l'embòlia sistèmica en pacients adults amb fibril·lació auricular no valvular amb un o més factors de risc com ara insuficiència cardíaca congestiva, hipertensió, edat ≥ 75 anys, diabetis mellitus, ictus o atac isquèmic transitori previs.

- Tractament de la trombosi venosa profunda i l'embòlia pulmonar, i prevenció de les seves recurrències en adults.

Condicions de dispensació: R (recepta mèdica); CPD (visat d'inspecció); AR (aportació reduïda).

Condicions de finançament: inclòs en l'oferta de l'SNS. S'exclou del finançament la indicació del tractament i prevenció de la trombosi venosa profunda i l'embòlia pulmonar.

Classificació terapèutica: B01AF, inhibidors directes del factor Xa.

Fonts consultades:

Bot PLUS 2.0 [en línia]. [Consulta: 19 de setembre de 2016]. Disponible a: <http://www.portalfarma.com>.

Les opcions terapèutiques per a l'anticoagulació han anat en augment en els darrers anys i, actualment, a més de l'heparina i els antagonistes de la vitamina K (AVK), s'han desenvolupat els anticoagulants orals directes (ACOD) que actuen sobre l'activitat enzimàtica de la trombina (dabigatran) i sobre el factor Xa (rivaroxaban i apixaban).¹ L'edoxaban és el tercer inhibidor directe del factor Xa comercialitzat al nostre entorn per a la prevenció de l'ictus i l'embòlia sistèmica en pacients amb fibril·lació auricular (FA). Tot i que aquest medicament té altres indicacions aprovades, aquesta revisió es centrarà només en l'FA, ja que és l'única que està finançada pel Sistema Nacional de Salut.

La dosi d'edoxaban habitualment recomanada és de 60 mg/dia, tot i que en casos d'insuficiència renal moderada greu (aclariment de creatinina, CLCr, de 15-50 mL/min), pes ≤ 60 kg i d'administració concomitant amb fàrmacs inhibidors de la glicoproteïna P (ciclosporina, dronedarona, eritromicina, ketonazole) cal reduir-la a la meitat. No es recomana el seu ús en pacients amb un CLCr < 15 mL/min, en pacients en diàlisi ni en pacients amb insuficiència hepàtica greu.^{2,4}

L'estudi principal en què es basa l'eficàcia i la seguretat de l'edoxaban és l'ENGAGE AF-TIMI 48, un estudi de fase III, de no-inferioritat, de doble cec i aleatoritzat, on es va comparar l'edoxaban (30 mg i 60 mg) amb la warfarina (dosi ajustada a aconseguir un INR de 2-3), en 21.105 pacients majors de 21 anys amb FA i amb un risc tromboembòlic classificat segons els criteris CHADS2 ≥ 2. Els criteris d'exclusió més destacats van ser: CLCr ≤ 30 mL/min; síndrome coronària aguda, estenosi mitral moderada-greu i risc hemorràgic elevat. La variable principal d'eficàcia va ser una combinació d'accident cerebrovascular (is-

quèmic o hemorràgic) i embolisme sistèmic. La mitjana de seguiment dels pacients va ser de 2,8 anys i es va disminuir la dosi d'edoxaban a la meitat si el CLCr = 30-50 mL/min, el pes ≤ 60 kg i si el pacient prenia verapamil, quinidina o dronedarona. La taxa anual de la variable principal va ser d'1,5% amb warfarina, 1,18% amb la dosi alta d'edoxaban (HR 0,79; IC 97,5% 0,63-0,99 per a la no-inferioritat) i 1,61% amb la dosi baixa (HR 1,07; IC 97,5% 0,87-1,31 per a la no-inferioritat).⁵

En l'estudi anterior, la taxa anual de sagnat greu va ser significativament inferior amb edoxaban en comparació amb la warfarina. Concretament, les taxes anuals de sagnat intracranial, sagnat no greu però clínicament rellevant i sagnat letal, van ser significativament inferiors amb l'edoxaban que amb la warfarina ($p < 0,001$). No obstant això, el sagnat gastrointestinal va ser significativament superior amb l'edoxaban.⁶ La fitxa tècnica d'aquest medicament indica com a efectes adversos freqüents els sagnats i les hemorràgies: epistaxis, hemorràgies gastrointestinals, bucals, a la faringe, cutànies, vaginals i uretrals. I a banda d'aquests efectes, també són habituals les nàusees, l'exantema, la pruija, l'hematúria, els trastorns hepatobiliaris (incrementos de les concentracions sanguínies de bilirubina i gamma-glutamil transferases) i les alteracions en els resultats de les proves de funció hepàtica.^{2,7} Entre les contraindicacions més destacades de l'edoxaban, s'inclouen situacions de sagnat actiu clínicament significatiu, hepatopaties associades a coagulopaties, lesions o malalties amb un risc important de sagnat greu, la hipertensió greu no controlada, el tractament amb algun altre fàrmac anticoagulant, i també durant l'embaràs i la lactància materna. Tampoc es recomana l'ús simultani crònic amb l'àcid acetilsalicílic i amb els antiinflamatoris no esteroïdals.²

S'ha observat una tendència de disminució de l'eficàcia amb aclariments de creatinina elevats per l'edoxaban, probablement a causa d'una disminució en l'exposició per a una major eliminació renal. Per aquest motiu, cal precaució en pacients amb un aclariment de creatinina elevat i cal monitorar la funció renal al principi del tractament en tots els pacients i, posteriorment, sempre que estigui clínicament indicat.^{2,3}

Com amb la resta dels ACOD, l'adherència al tractament és un factor clau a tenir en compte amb l'edoxaban, ja que a causa d'una menor durada d'acció que els AVK, l'oblit de dosi pot ocasionar una disminució de l'efecte. En aquest sentit, es recomana informar el pacient sobre la importància de seguir estrictament la pauta prescrita.^{8,9} Cal suspendre l'edoxaban en pacients amb hemorràgies i interrompre l'anticoagulació per reduir el risc de sagnat en intervencions quirúrgiques o altres procediments, un mínim de 24 hores abans de la intervenció.^{2,6} De moment, no es disposa de cap antídote específic per a l'edoxaban, ni per als altres inhibidors del factor Xa.

No obstant això, hi ha diverses molècules en diferents fases d'estudi, com l'andexanet alfa, per revertir els efectes d'aquests anticoagulants.^{10,13}

L'edoxaban ha mostrat una eficàcia similar a la warfarina en la prevenció de l'ictus isquèmic i embolisme sistèmic en pacients amb FA no valvular i un risc trombòtic moderat. A més, respecte a la seguretat, l'edoxaban presenta un menor risc d'hemorràgies greus que la warfarina, tot i que s'ha associat, de la mateixa manera que els altres ACOD, a més hemorràgies gastrointestinals. No es disposa d'estudis comparatius directes amb els altres ACOD. Malgrat això, els resultats de diferents metanàlisis amb els quatre ACOD, tot i les limitacions metodològiques, suggereixen que no hi hauria grans diferències entre ells.^{14,17} Recentment, s'han actualitzat les recomanacions sobre l'ús dels ACOD al nostre entorn i es consideren com una opció terapèutica únicament en les situacions següents⁸:

- Pacients amb hipersensibilitat o contraindicació específica als AVK.
- Pacients amb antecedents d'hemorràgia intracranial.
- Pacients amb ictus isquèmic que presenten criteris clínics de neuroimatge d'alt risc d'hemorràgia intracranial.
- Pacients en tractament amb AVK que pateixen episodis tromboembòlics arterials greus, tot i un bon control de l'INR.
- Pacients que han iniciat tractament amb AVK en què no és possible mantenir un control de l'INR en rang (2-3), tot i un bon compliment terapèutic.

Si es compleixen aquests criteris d'ús, la selecció d'edoxaban o d'un dels altres ACOD s'ha de fer tenint en compte l'edat, el pes, la funció renal i hepàtica, els antecedents i la medicació concomitant.¹⁸

En breu el programa d'harmonització farmacoterapèutica publicarà les recomanacions d'ús d'aquest medicament a Catalunya.

Bibliografia

1. Direct oral anticoagulants: Dosing and adverse effects. UpToDate. A: [en línia]. [Consulta: 21 de setembre de 2016]. Disponible a: https://www.uptodate.com/contents/direct-oral-anticoagulants-dosing-and-adverse-effects?source=search_result&search=edoxaban&selectedTitle=4%7E67.
2. CHMP. Fitxa tècnica Edoxaban. Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.
3. Edoxaban. Drug Positioning Statement. Coventry & Warwickshire Area Prescribing Committee. NHS. 2016. A: [en línia]. [Consulta: 21 de setembre de 2016]. Disponible a: <http://www.coventrywarksapc.nhs.uk/Documents/Specialist-Initiated-Drug-Checklists>.
4. Parasrampur DA, et al. Edoxaban drug-drug interactions with ketoconazole, erythromycin, and cyclosporine. A: British Journal of Clinical Pharmacology. 2016, ISSN 03065251. DOI 10.1111/bcp.13092.
5. Giugliano RP, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. A: The New England journal of medicine. 2013, Vol. 369, núm. 22, p. 2093-104. ISSN 1533-4406. DOI 10.1056/NEJMoa1310907.

6. Edoxaban tosilate 15 mg, 30 mg and 60 mg film-coated tablets. Scottish Medicines Consortium. 2015. A: [en línia]. 2015. [Consulta: 21 de setembre de 2016]. Disponible a: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/edoxaban_Lixiana_NVAF_FINAL_October_2015_Amended_03.11.15.pdf.
7. Edoxaban: Drug information. LexiComp. A: [en línia]. [Consulta: 21 de setembre de 2016]. Disponible a: <https://www.uptodate.com>.
8. Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales (NACO) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Informe de posicionamiento terapéutico. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. A: [en línia]. [Consulta: 23 de novembre de 2016]. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-orales.pdf>.
9. Heidbuchel H, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. A: Europace. 2015.
10. Greinacher A, Thiele T, Selleng K. Reversal of anticoagulants: an overview of current developments. A: Thrombosis and haemostasis. 2015, Vol. 113, núm. 5, p. 931-42. ISSN 0340-6245. DOI 10.1160/TH14-11-0982.
11. Connolly SJ, et al. Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. A: The New England journal of medicine. 2016, ISSN 1533-4406. DOI 10.1056/NEJMoa1607887.
12. Eisen A, Ruff CT. Edoxaban in patients with atrial fibrillation. A: Therapeutic advances in cardiovascular disease. 2015, ISSN 1753-9455. DOI 10.1177/1753944715622130.
13. Andexanet Alfa. ClinicalTrials.gov. A: [en línia]. [Consulta: 26 de setembre de 2016]. Disponible a: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=Andexanet+Alfa&Search=Search>.
14. Fernandez MM, et al. Systematic review and network meta-analysis of the relative efficacy and safety of edoxaban versus other nonvitamin K antagonist oral anticoagulants among patients with nonvalvular atrial fibrillation and CHADS2 score ≥ 2. A: SAGE open medicine. 2015, Vol. 3, p. 2050312115613350. ISSN 2050-3121. DOI 10.1177/2050312115613350.
15. Lip GYH, et al. Relative efficacy and safety of non-Vitamin K oral anticoagulants for non-valvular atrial fibrillation: Network meta-analysis comparing apixaban, dabigatran, rivaroxaban and edoxaban in three patient subgroups. A: International journal of cardiology. 2016, Vol. 204, p. 88-94. ISSN 1874-1754. DOI 10.1016/j.ijcard.2015.11.084.
16. Morimoto T, et al. Comparative efficacy and safety of novel oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: A network meta-analysis with the adjustment for the possible bias from open label studies. A: Journal of cardiology. 2015, Vol. 66, núm. 6, p. 466-74. ISSN 1876-4738. DOI 10.1016/j.jjcc.2015.05.018.
17. Verdecchia P, et al. Safety and efficacy of non-vitamin K oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation: a Bayesian meta-analysis approach. A: Expert opinion on drug safety. 2015, Vol. 14, núm. 1, p. 7-20. ISSN 1744-764X. DOI 10.1517/14740338.2014.971009.
18. Arellano Rodrigo E, Escolar Servei G. Anticoagulants orals directes en la prevenció de l'ictus i l'embòlia sistèmica en pacients amb fibril·lació auricular no valvular. A: BIT. 2015, Vol. 26, núm. 9.

Sacubitril-valsartan

Nom comercial: Entresto®, Neparvis®.

Laboratori: Novartis Europharm Limited.

Acció farmacològica: inhibidor de la neprilisina i del receptor de l'angiotensina.

Presentacions:

Entresto® 24/26 mg, 28 comprimits rec oberts. **PVP:** 109,28 €.

Entresto® 49/51 mg, 56 comprimits recoberts. **PVP:** 193,35 €.

Entresto® 97/103 mg, 56 comprimits recoberts. **PVP:** 193,35 €.

Indicacions aprovades: en adults per al tractament de la insuficiència cardíaca crònica simptomàtica amb fracció d'ejecció reduïda.

Condicions de dispensació: R (recepta mèdica).

Condicions de finançament: inclòs en l'oferta de l'SNS.

Classificació terapèutica: C09DX, antagonistes de l'angiotensina II, altres combinacions.

Fonts consultades:

Bot PLUS 2.0 [en línia]. [Consulta: 27 de setembre de 2016]. Disponible a: <http://www.portalfarma.com>.

La base de tractament farmacològic de la insuficiència cardíaca (IC) amb fracció d'ejecció ventricular esquerra reduïda (< 40%) són els IECA (l'ARAII només en cas de contraindicació a aquests), els beta-blocadors i els antagonistes de l'aldosterona, ja que a més de millorar els símptomes han demostrat reduir els ingressos hospitalaris i modificar el pronòstic de la malaltia. La majoria dels pacients requereixen, a

més, tractament concomitant amb un diürètic per a la millora dels símptomes congestius.¹ Recentment, s'ha comercialitzat sacubitril-valsartan (SAC-VAL), el primer inhibidor de la neprilisina i l'angiotensina que ha generat una gran expectació.

La neprilisina és un enzim implicat en el metabolisme d'un gran nombre de pèptids vasoactius, com el pèptid natriurètic que té propietats vasodilatadores i natriürètiques que contraresten els efectes deleteris de l'activació del sistema renina angiotensina. La inhibició de la neprilisina augmenta col·lateralment les concentracions d'angiotensina II, motiu pel qual sembla raonable associar-lo a un ARAII.² Cal recordar que la inhibició de la neprilisina ja s'havia estudiat anteriorment en associació amb un IECA (omapatrilat), però finalment no es va arribar a aprovar per l'augment de risc d'angioedema.³

Es recomana iniciar el tractament amb SAC-VAL amb una dosi de 49/51 mg dos cops al dia i a les 2-4 setmanes augmentar-la fins a la dosi recomanada de 97/103 mg dos cops al dia. Diverses situacions clíniques poden requerir iniciar amb una dosi més baixa (24/26 mg), com ara en pacients que no han estat prèviament en tractament amb IECA o ARAII, pacients amb insuficiència renal moderada (FG 30-60 mL/min/1,73m²) o amb insuficiència hepàtica (Child Pugh B). Cal tenir en compte que la biodisponibilitat del valsartan en la presentació comercial Entresto® és superior i que, per tant, les dosis de valsartan 26, 51 i 103 mg de l'Entresto® són equivalents a les de 40, 80, 160 mg de les presentacions de valsartan.²

L'eficàcia i seguretat de SAC-VAL han estat estudiades en un únic assaig clínic de fase III (PARADIGM-HF) en més de 8.400 pacients (edat 64 anys i un 22% dones) amb IC FEV < 35% (la majoria NYHA II-III) i en què es va a comparar SAC-VAL 97/103 mg amb enalapril 10 mg, ambdós dos cops al dia.⁴ Als 27 mesos de seguiment, l'estudi es va finalitzar de forma prematura, ja que SAC-VAL va demostrar la seva superioritat respecte a enalapril amb una reducció de l'RR del 20% de la variable primària d'eficàcia, una combinada de mort d'origen cardiovascular (CV) o ingrés per IC i una reducció RR del 16% de la mortalitat per a totes les causes (vegeu la taula 1). Els beneficis de SAC-VAL en aquests estudis sembla que podrien estar sobreestimats, ja que l'estudi es va aturar de forma prematura i que la dosi d'enalapril emprada va ser subòptima, mentre que valsartan es va fer servir a dosis plenes.

Pel que fa a la seguretat, les taxes d'abandonament de SAC-VAL van ser inferiors que amb l'enalapril.² La tolerància real podia ser menor, ja que només es van incloure a l'estudi els pacients que durant un període de preinclusió van mostrar una bona tolerabilitat, tant a l'enalapril com al SAC-VAL a les dosis d'estudi.

El perfil d'efectes adversos ha estat molt similar al d'altres medicaments que actuen sobre el sistema renina-angiotensina (vegeu la taula 2).

Taula 1. Principals resultats d'eficàcia de l'estudi PARADIGM-HF

	SAC-VAL vs. enalapril	RAR	NNT
Variable primària: mort CV i ingrès hospitalari	HR 0,80 (IC 95% 0,73 a 0,87 p < 0,001)	4,7%	21
Mort CV	HR 0,80 (IC 95% 0,71 a 0,89 p < 0,001)	3,1%	32
Ingrès hospitalari	HR 0,79 (IC 95% 0,71 a 0,89 p < 0,001)	2,8%	36
Variable secundària: mort per qualsevol causa	HR 0,84 (IC 95% 0,76 a 0,93 p < 0,001)	2,8%	36

RAR: reducció absoluta del risc NNT (nombre necessari a tractar).

Taula 2. Efectes adversos del PARADIGM-HF ^{2,6}

	SAC-VAL vs. enalapril
Hipotensió simptomàtica	17,6 vs. 11,9%; p < 0,001
Hiperpotassèmia	11,6% vs. 14%; p < 0,001
Insuficiència renal	10,1% vs. 11,5%; p < 0,001
Tos	8,9 vs. 12,6%; p < 0,001
Angioedema	0,5% vs. 0,2%; p = 0,13

Els dos efectes adversos que més preocupen són la hipotensió i l'angioedema. El tractament no s'ha d'iniciar amb PAS < 100 mmHg i s'ha de monitorar especialment a l'inici, i si és necessari s'ha d'ajustar la medicació concomitant. En relació amb l'angioedema i per tal de reduir el risc d'aparició d'aquest efecte advers, l'ús de SAC-VAL està contraindicat amb IECA. **En cas d'un canvi de tractament d'IECA a SAC-VAL (o viceversa) es recomana esperar 36 hores i no administrar-lo en persones amb antecedents d'angioedema.** Atès que la població de l'estudi ha estat molt seleccionada (només es van incloure pacients amb tolerància prèvia a SAC-VAL) es desconeix la incidència real d'efectes adversos i tolerabilitat al medicament. Hi ha incerteses de la implicació clínica que pot tenir la inhibició de la neprilisina sobre la degradació d'altres pèptids, com el β -amiloiide. En aquests sentit alguns estudis preclínic han mostrat un potencial deteriorament neurològic i ocular del qual encara es desconeix la seva implicació i s'està a l'espera dels resultats de diferents estudis.⁵

Els resultats de l'únic assaig clínic disponible han demostrat que SAC-VAL redueix la mortalitat CV i els ingressos per IC en una població molt seleccionada, fet que limita la reproductibilitat d'aquests resultats a la pràctica clínica habitual. Encara no es coneix el seu perfil de seguretat a llarg termini i cal tenir en compte que el seu elevat cost (80 vegades superior al de l'enalapril). Tenint en compte tot això, i fins que no es disposi de més estudis, sembla prudent reservar l'ús de SAC-VAL per als pacients que compleixen estrictament els criteris de l'estudi PARADIGM-HF. Les avaluacions al nostre entorn coincideixen amb les de les agències reguladores i les guies europees de maneig de la IC i, a banda d'algunes diferències de matisos, consideren l'ús de SAC-VAL com una alternativa als IECA (o ARAl) en els pacients amb IC FEV < 35%, (NYHA II-III) i amb concentracions elevades de pèptid natriurètic tipus B que són simptomàtics, tot i estar en tractament optimitzat amb IECA (o ARAl), beta-blocadors i antagonistes de l'aldosterona.^{6,7}

Bibliografia

- (1) Amado E, Bonet S, Comin J, Florensa E, Verdú J. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la insuficiència cardíaca crònica. [Consulta: 28 de novembre de 2016]. Disponible a: http://canalsalut.gencat.cat/web/.content/home_canal_salut/professionals/temes_de_salut/malalties_cardiovasculars/documents/arxiu/pautes_insuficiencia_cardiaca_phfapc_catsalut.pdf.
- (2) ▼ Sacubitril valsartan for heart failure. Drug Ther Bull 2016;54:66-9. doi:10.1136/dtb.2016.6.0405.
- (3) Coats AJS. Omapatrilat-the story of Overture and Octave. Int J Cardiol 2002;86:1-4.
- (4) McMurray JJ V, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med 2014;371:993-1004.
- (5) Feldman AM, Haller JA, DeKosky ST. Valsartan/Sacubitril for Heart Failure: Reconciling Disparities Between Preclinical and Clinical Investigations. JAMA 2016;315:25-6.
- (6) AEMPS. Informe de posicionamiento terapéutico de sacubitrilo/valsartán (Entresto®) en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica sintomática en pacientes adultos con fracción de eyección reducida. [Consulta: 28 de novembre de 2016]. Disponible a: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informes-Publicos/docs/IPT-sacubitrilo-valsartan-Entresto-insufi_cardiaca.pdf Accedit 28/11/2016.
- (7) Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Dictamen de sacubitril/valsartan. (Consulta: 27 de gener de 2016). Disponible a: http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacologia/phf_apc/informes/sacubitril-valsartan/Sacubitril_ valsartan-en-el-tractament-de-la-insuficiencia-cardiaca-amb-fraccio-dejeccio-reduida.pdf

Agents modificadors dels lípids: alirocumab i evolocumab

Les estatines són actualment la base del tractament farmacològic, ja que han demostrat reduccions de la morbimortalitat i l'evidència disponible per altres tractaments hipolipemians és molt més limitada i no es recomana el seu ús de forma rutinària.¹⁻³ Recentment, s'han comercialitzat dos nous anticossos monoclonals, l'alirocumab i l'evolocumab, els primers d'una nova família d'hipolipemians anomenats inhibidors de la proproteïna convertasa subtilisina/kexina tipus 9 (iPCSK9). El PCSK9 és una proproteïna implicada en la degradació del receptor del c-LDL, per tant, el bloqueig de l'activitat del PCSK9, amb evolocumab i alirocumab, redueix la degradació dels receptors d'L-DL i incrementa la capacitat d'aquests de reduir les concentracions de c-LDL circulant.¹⁻³

Ambdós medicaments han estat autoritzats **en combinació amb estatines** i dieta en les situacions següents:^{2,3}

- Hipercolesterolèmia primària (no familiar) i dislipèmia mixta. Només està finançada la seva utilització en prevenció secundària en pacients amb malaltia CV establerta.
- Hipercolesterolèmia familiar heterozigòtica (HFhe). Prevenció primària i secundària.
- Hipercolesterolèmia familiar homozigòtica (HFho). Indicació només aprovada per l'evolocumab.

Agents modificadors dels lípids: alirocumab i evolocumab

Principi actiu	Alirocumab	Evolocumab
	Inhibidors de la proproteïna convertasa subtilisina/kexina tipus 9 (PCSK9)	
Laboratori	Sanofi Aventis, SA	Amgen
Presentacions	Praluent 75 mg, 2 plomes precarregades 1 mL Praluent 150 mg, 2 plomes precarregades 1 mL	Repatha 140 mg, 1 ploma precarregada 1 mL
PVP	481,58 €, ambdues presentacions	267,26 €
Indicacions aprovades	Adults amb hipercolesterolèmia primària (familiar heterocigòtica i no familiar) o dislipèmia mixta, com a tractament complementari a la dieta: en combinació amb una estatina o una estatina amb altres tractaments hipolipemians en pacients que no aconsegueixen arribar als objectius de c-LDL amb la dosi màxima tolerada d'estatina, o en monoteràpia o en combinació amb altres tractaments hipolipemians en pacients amb intolerància a les estatines, o en què es contraindiqui l'ús d'estatines.	Adults amb hipercolesterolèmia primària (familiar heterocigòtica i no familiar) o dislipèmia mixta, com a tractament complementari a la dieta: en combinació amb una estatina o una estatina amb altres tractaments hipolipemians en pacients que no aconsegueixen arribar als objectius de c-LDL amb la dosi màxima tolerada d'estatina, o en monoteràpia o en combinació amb altres tractaments hipolipemians en pacients amb intolerància a les estatines, o en què es contraindiqui l'ús d'estatines. Adults i adolescents > 12 anys amb hipercolesterolèmia familiar homocigòtica en combinació amb altres tractaments hipolipemians.
Condicions de dispensació	Dispensació hospitalària sense cupó precinte (DIHSC)	
Condicions de finançament per l'SNS	<ul style="list-style-type: none"> - Pacients amb HFHo no controlats (definit com c-LDL > 100 mg/dl) amb la dosi màxima tolerada d'estatines (només en el cas d'evolocumab). - Pacients amb HFHe no controlats (definit com c-LDL > 100 mg/dl) amb la dosi màxima tolerada d'estatines. - Pacients amb malaltia CV establerta (cardiopatia isquèmica, malaltia cerebrovascular isquèmica i malaltia arterial perifèrica) no controlats (definit com c-LDL > 100 mg/dl) amb la dosi màxima tolerada d'estatines. - Qualsevol dels pacients dels grups anteriors que siguin intolerants a les estatines o en què les estatines estan contraindicades i el c-LDL sigui > 100 mg/dl. 	
Classificació terapèutica	C10AX Altres agents modificadors dels lípids	

Fons consultades: Bot PLUS 2.0. [en línia]. [Consulta: 27 de setembre de 2016. Disponible a: <http://www.portalfarma.com>].

També estan autoritzats **en monoteràpia** en les situacions anteriors si no es tolera o hi ha una contraindicació a l'ús d'estatines.

Les condicions de finançament indiquen el tractament en les situacions anteriors quan la concentració de c-LDL supera els 100 mg/dL.

Aquests medicaments són d'administració subcutània amb plomes precarregades d'un únic ús i de dispensació hospitalària. Les dosis d'administració recomanades són:

- a) **Alirocumab:** la dosi inicial és de 75 mg cada dues setmanes. Els pacients que requereixen una reducció inicial de les concentracions de c-LDL superiors al 60% podran iniciar el tractament amb la dosi de 150 mg cada dues setmanes. S'ha de fer servir la dosi mínima per obtenir el resultat desitjat.³
- b) **Evolocumab:** en hiperlipèmia primària o dislipèmia mixta la dosi és de 140 mg cada dues setmanes o 420 mg un cop al mes (dosis equipotents). En adults amb HFHo, la dosi recomanada és de 420 mg al mes i es pot pujar fins a 420 mg cada dues setmanes en cas de resposta no satisfactòria a les dotze setmanes.²

L'eficàcia i seguretat dels iPCSK9 ha estat avaluada en 17 assajos clínics (10 amb alirocumab i 7 amb evolocumab) aleatoritzats, doble cec, la majoria amb una durada entre 12-24 setmanes en què han estat comparats amb placebo o ezetimiba en més de 13.000 pacients amb hipercolesterolèmia primària (familiar i no familiar) i dislipèmia mixta i diferent risc CV. Aquests medicaments han demostrat sistemàticament reduir les concentracions de c-LDL. Aquestes reduccions han estat entre 38%-61% amb l'alirocumab i entre 52-66% amb l'evolocumab. No obstant això, en els pacients amb HFHo aquestes han estat més modestes (23%) (vegeu la figura 1).

Aquesta taula és només orientativa. Cal tenir en compte que els resultats corresponen a estudis amb diferents característiques i, per tant, no són comparables.

Els resultats d'una metanàlisi en xarxa de 17 assajos clínics amb 13.083 pacients amb hipercolesterolèmia primària va mostrar que els iPCSK9 redueixen significativament el c-LDL un 57% en comparació amb placebo i un 36% respecte a ezetimiba ($p < 0,001$).⁴ Ambdós medicaments no han estat comparats directament, tot i això, sembla que les diferències entre ells són mínimes i que es poden considerar alterna-

Taula 1. Reducció de c-LDL observada als assajos clínics d'alirocumab i evolocumab

Població	Reducció c-LDL		
	Evolocumab		Alirocumab
	420 mg/mes	140 mg/cada 2 setmanes	75-150 mg/cada 2 setmanes
HF Homozigòtica	23%	—	No indicació aprovada
HF Heterozigòtica	56%	61%	45-61%
Hipercolesterolemia primària i dislipèmia mixta	50-59%	57-66%	36-50%
Intolerants a les estatines	53%	56%	45%

tives (excepte en l'HFho que només l'evolocumab té la indicació aprovada).^{2,3} Tot i que els iPCSK9 han mostrat una millora marcada del perfil lipídic, encara no han demostrat beneficis sobre la mortalitat. Generalment el c-LDL es considera un marcador subrogat vàlid en la reducció de la malaltia CV, però aquest ha estat fonamentalment validat per les estatines. De fet, en casos com el de la niacina, la reducció de c-LDL no es correlaciona amb una reducció de la mortalitat.⁵ Hi ha dos estudis en marxa, l'ODDISEY-OUTCOME (alirocumab) i el FOURIER (evolocumab), que estan avaluant l'impacte d'aquests medicaments sobre la morbiditat i la mortalitat. L'anàlisi conjunt dels estudis amb més de 6 mesos de seguiment apunten que podria reduir la incidència de mortalitat per a totes les causes.⁴ L'estudi GLAGOV, recentment publicat, ha mostrat que l'evolocumab afegit al tractament amb estatines durant 18 mesos redueix en un 1% respecte a placebo el volum de la placa d'ateroma.⁶ En tot cas, s'haurà d'esperar fins a 2017-2018 per disposar dels resultats dels estudis específicament dissenyats per conèixer l'impacte dels iPCSK9 sobre la morbimortalitat CV.

Pel que fa a la seguretat, aquests medicaments han estat relativament ben tolerats als assajos clínics i un reduït nombre de pacients els han abandonat per efectes adversos al tractament. Les reaccions adverses més freqüentment notificades han estat les infeccions del tracte respiratori superior, l'artràlgia, les cefalees i les reaccions en el lloc d'injecció. Entre els efectes adversos greus, s'han reportat trastorns cardíacs que han tingut una incidència similar al del grup control.⁽¹⁾ No es van trobar diferències respecte a placebo en el nombre d'efectes adversos, efectes adversos greus o els que van portar a la retirada del tractament. No obstant això, es va observar una major incidència d'efectes adversos neurocognitius com confusió o amnèsia. La immunogenicitat i la hipersensibilitat són riscos que ja han estat identificats per l'EMA. En general, preocupa la seva seguretat a llarg termini i les conseqüències que concentracions tan baixes de c-LDL poden tenir sobre la cognició. De fet, aquesta qüestió s'està actualment valorant als estudis CV.^{1,7,8}

De moment, s'han comercialitzat dos iPCSK9, però un tercer fàrmac d'aquest grup, el bococizumab, ha aturat recentment el seu programa clínic amb estudis en fase III, ja que s'ha observat una atenuació de

la reducció del c-LDL amb el temps i un increment en les reaccions adverses.⁹ Els iPCSK9 han estat desenvolupats per al tractament de pacients en què no s'aconsegueixen concentracions adequades de c-LDL amb la dosi màxima tolerada d'estatines o altres hipolipemians. Amb aquests agents s'aconsegueix una reducció de c-LDL al voltant del 50% i, com a mínim, de moment, semblen relativament ben tolerats.⁴ Tenint en compte que es desconeix l'impacte d'aquests medicaments sobre la mortalitat, les incerteses actuals sobre la seva seguretat a llarg termini i el seu elevat cost, les organitzacions sanitàries d'arreu del món no els consideren medicaments cost-efectius a nivell poblacional. A l'espera dels resultats dels estudis de mortalitat que puguin ajudar a definir el seu lloc en terapèutica, la seva adopció està sent baixa i el seu ús s'està restringint a situacions d'alt risc CV associades a concentracions molt elevades de c-LDL, tot i un tractament hipolipemiant optimitzat en què les opcions de tractament són molt limitades.^{5,7,8}

En breu el programa d'harmonització farmacoterapèutica publicarà les recomanacions d'ús d'aquests medicaments a Catalunya.

Bibliografia

Two new lipid-regulating drugs. *Drug Ther Bull* 2016;54:18-21. doi:10.1136/dtb.2016.2.0381.

Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris. Informe de posicionament terapèutic de evolocumab (Rapatha) en hipercolesterolemia. 2016. [Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-evolocumab-repatha.pdf>].

Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris. Informe de posicionament terapèutic de alirocumab (Praluent) en hipercolesterolemia. 2016. [Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-alirocumab-Praluent-hipercolesterolemia.pdf>].

Lipinski MJ, Benedetto U, Escarcega RO, Biondi-Zoccai G, Lhermusier T, Baker NC, et al. The impact of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 serine protease inhibitors on lipid levels and outcomes in patients with primary hypercholesterolaemia: a network meta-analysis. *Eur Heart J* 2016;37:536-45.

Tice JA, Kazi DS, Pearson SD. Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) Inhibitors for Treatment of High Cholesterol Levels: Effectiveness and Value. *JAMA Intern Med* 2016;176:107-8. doi:10.1001/jamainternmed.2015.7248.

Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, Ballantyne CM, Cho L, Kastelein JJ, et al. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 Nov 15. doi: 10.1001/jama.2016.16951.

Anònim. Evolocumab. A «mab» for hypercholesterolaemia: no evidence of benefits. *Prescrire Int* 2016;25:201-5.

Anònim. Alirocumab. Another cholesterol lowering «mab» with no evidence of efficacy. *Prescrire Int* 2016;25:206.

Pfizer. Pfizer Discontinues Global Development of Bococizumab, Its Investigational PCSK9 Inhibitor. [Disponible a: <http://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-discontinues-global-development-of-bococizumab-its-investigational-pcsk9-inhibitor>].

Data de redacció: **Desembre 2016**

En el proper número: **Maneig de l'insomni en el pacient ancià**

Butlletí d'Informació Terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya

Direcció: Josep Maria Argimon

Subdirecció: Antoni Gilabert i Perramon

Coordinació editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Coordinació de la Comissió d'Informació Terapèutica: Pilar López Calahorra

Comitè científic: Rafel Albertí, Xavier Bonafont, Jordi Camarasa, Xavier Carné, Arantxa Catalán, Joan Costa, Laura Diego, Núria Escoda, Anna Feliu, Francesc de B. Ferrer, Pilar López, Roser Llop, Josep Manuel Llop, Rosa Madridejos, Eduardo L. Mariño, Carlos Martín, Alba Prat, Manel Rabanal, Laia Robert, Emília Sánchez, Mónica Sanmartín, Amelia Troncoso, Noemí Villén

Secretaria Tècnica: Roser Martínez

Suport tècnic: CedimCat

ISSN: 1579-9441

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, Gerència de Farmàcia i del Medicament**, Travessera de les Corts, 131-159, 08007 Barcelona

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/butlletins/butlleti-d-informacio-terapeutica-bit/>



<http://medicaments.gencat.cat/ca>