



bg

Prescripció saludable de medicaments en temps de crisi (2)

En el número anterior del Butlletí vam reflexionar sobre la millora de l'efectivitat i la seguretat de l'ús de medicaments en el sistema de salut. En aquest número i en el següent examinem si determinats fàrmacs d'introducció recent en terapèutica, en els quals el sistema de salut inverteix importants recursos, són veritables innovacions. Ens preguntem si ofereixen algun avantatge en termes d'eficàcia, de seguretat, de conveniència o de cost, per a la majoria dels pacients o per a algun subgrup específic.

El mercat de la diabetis

Els recursos destinats al tractament de la diabetis tipus 2 són enormes, i contribueixen de manera considerable a l'augment dels costos a l'atenció primària. Els antidiabètics són el grup terapèutic amb més increment de la despesa a càrrec de l'ICS en els darrers anys (vegeu el Quadre 1).

Insulina, insulina glargina i altres anàlegs

El cas de les insulines és complex: en els darrers anys s'han comercialitzat els **anàlegs de la insulina**, que no ofereixen un efecte beneficiós clar comparats amb les insulines convencionals, en termes de regulació de la glucèmia o disminució dels episodis d'hipoglucèmia.¹ Cal més experiència per conèixer-ne la seguretat a llarg termini; sorprèn l'escassetat d'estudis de seguiment de poblacions reals (en contraposició a la gran quantitat d'assaigs clínics).² Els fabricants han aconseguit anar retirant paulatinament els productes d'insulina humana i substituir-los pels anàlegs, de preu molt més elevat, amb diferents tècniques de promoció, com per exemple oferir suport d'infermeria a càrrec del laboratori farmacèutic per facilitar la insulinització de pacients amb diabetis de tipus 2.³ Aquest ha estat el panorama del mercat durant anys.

La diabetis de tipus 2 s'ha relacionat amb un augment del risc de diferents **càncers**. Diversos

Quadre 1. Alguns fàrmacs que han generat més despesa durant el 2011 a càrrec de l'ICS.

- Als centres gestionats per l'ICS, de 2010 a 2011 la despesa en **antidiabètics** va augmentar en 7,5 M€ (que equival a un 9,54%), fins a 87,5 M€. Una especialitat d'**insulina glargina** va ser el tercer medicament per import (més de 12 M€).
- Entre els fàrmacs que actuen sobre l'aparell respiratori més prescrits per import, destaquen els **estimulants β de llarga durada**. En concret, les combinacions de salmeterol o formoterol amb corticoides suposen una despesa de 58,4 M€. Si s'hi suma el tiotropi, arriben a 77,8 M€.
- Els **hipolipemians** són el cinquè grup que va generar més despesa l'any 2011 a Catalunya a càrrec de l'ICS. L'atorvastatina va ser el principi actiu més prescrit per import, amb una despesa de més de 24 M€. Sorprèn que una de les especialitats que conté **ezetimiba**, l'Ezetrol®, sigui un dels medicaments més prescrits per import, amb una despesa de més de 8 M€.
- Malgrat la manca de proves sobre la seva eficàcia, l'**aliskirèn** és un dels fàrmacs amb més increment de despesa respecte l'any anterior; de gener a novembre de 2011 s'hi van gastar més 2,5 M€.
- Al 2011 la despesa en **memantina** i **donepezil** va ser de més de 30 M€.

factors, com la hiperinsulinèmia, la hiperglucèmia o la inflamació, podrien explicar aquesta relació. L'any 2009 es van publicar diversos estudis observacionals que van relacionar la insulina glargina amb un increment del risc de càncer.⁴ L'EMA va anunciar que en revisaria les dades. Estudis publicats en els darrers anys han confirmat que el tractament amb metformina s'associaria a un menor risc de càncer, i la insulina a un risc més alt.⁵⁻⁹ A l'hora d'escollir una opció per iniciar tractament amb insulina en un pacient diabètic, cal tenir en compte la incertesa sobre la insulina glargina. Probablement és preferible la insulina humana sobre els anàlegs de la insulina.¹⁰

Al Regne Unit, a principis de 2011 una avaluació va concloure que en la diabetis de tipus 2 els anàlegs de la insulina no tenien el valor que el NHS estava pagant. Altres organitzacions sanitàries es van fer ressò d'aquests resultats. El 2006, l'IQWiG alemany –en certa manera anàleg al NICE britànic– va concloure que els anàlegs no havien de ser finançats pel sistema públic. La guia del NICE recomana utilitzar la insulina humana com a primera opció, mentre que els anàlegs es reserven com a una alternativa en determinades circumstàncies.¹¹ Dades de la Universitat de Cardiff suggereixen que si al 50% dels que tenen pautat un anàleg se'ls hagués prescrit una insulina humana, el NHS s'hauria estalviat gairebé 250 M£ en els darrers cinc anys. Un estudi recent va trobar que si tots els anàlegs d'insulina dispensats al Regne Unit entre 2000 i 2009 s'haguessin substituït per alternatives humanes, s'haguessin pogut estalviar 625 M£.¹²

El debat sobre els anàlegs de la insulina i la insulina humana és només una part del debat sobre finançament del tractament de la diabetis i, de manera més àmplia, sobre les polítiques sanitàries preventives (per ex., regulació de refrescos, altres begudes i determinats aliments, educació sanitària). En un estudi en pacients diabètics insulinitzats seguits durant 10 anys es va observar que l'HbA1c només es reduïa en un 0,1% i es mantenia en un 8,6%, tot i que els costos atribuïts a la diabetis en atenció primària es van incrementar de manera considerable. En aquestes condicions, estem realment obtenint algun benefici de la inversió realitzada en el tractament de la diabetis?

D'altra banda, els resultats neutres o negatius dels assaigs clínics sobre el tractament “intensiu” de la diabetis de tipus 2 plantegen dubtes sobre la pràctica freqüent de controls de glucèmia i el seu cost comparat.

Nous hipoglucemiants

Els **nous grups d'hipoglucemiants** comercialitzats per al tractament de la diabetis de tipus 2 actuen sobre el sistema hormonal de les incretines. Les anomenades “gliptines”, **sitagliptina** (Januvia®, Tesavel®, Xelevia®, i en combinació amb metformina (Efficib®, Janumet®, Velmetia®), **vildagliptina** (Galvus®, i combinada amb metformina Eucreas®) i la recent aprovada **saxagliptina** (Onglyza®), inhibeixen la DPP-4 o dipeptidilpeptidasa 4, enzim que degrada el pèptid anàleg del glucagó (GLP-1). L'**exenatida** (Byetta®) i la **liraglutida** (Victoza®) són anàlegs del GLP-1 d'administració per via subcutània. Han estat objecte d'una **forta promoció**, basada en el suposat avantatge que reduïrien la concentració d'hemoglobina glicosilada (HbA1c) sense induir episodis d'hipoglucèmia greu ni promoure augment de pes. Fruit d'aquesta pressió comercial, el seu consum a Catalunya ha augmentat considerablement.

La seva aprovació s'ha basat en l'efecte sobre l'hemoglobina glicosilada (HbA1c). No obstant, la validesa d'aquesta **variable subrogada** per predir el risc de complicacions de la diabetis és més que dubtosa. De fet, en els darrers anys s'ha comprovat que la recentment retirada rosiglitazona incrementava el risc d'infart de miocardi. Els grans assaigs clínics han mostrat que el tractament intensiu de la glucèmia augmenta la mortalitat. Actualment es considera doncs que l'HbA1c és una variable subrogada inadequada com a indicador de l'efecte terapèutic en la diabetis de tipus 2 (vegeu el Quadre 2).

No s'ha demostrat que els nous hipoglucemiants redueixin les complicacions de la diabetis ni la mortalitat cardiovascular. D'altra banda, s'han associat a reaccions adverses greus. Les gliptines poden augmentar el risc d'infeccions i de reaccions d'hipersensibilitat, i l'exenatida i la liraglutida produeixen nàusea molt sovint. S'han notificat casos greus de pancreatitis amb ambdós grups de fàrmacs i preocupa el possible risc carcinogènic dels anàlegs del GLP-1.¹³ Una anàlisi recent de les notificacions rebudes a l'FDA suggereix que l'exenatida i la sitagliptina poden augmentar el risc de pancreatitis i de càncer de pàncrees.¹⁴ Aquest article, que havia estat publicat en línia a principis d'any, va ser retirat de la web de la revista *Gastroenterology* per pressions dels fabricants.¹⁵ Atès que no se'n coneix la relació benefici-risc a llarg termini, se'ls considera fàrmacs de tercera línia i cal molta prudència amb el seu ús.

Quadre 2. Objectius en el tractament de la diabetis de tipus 2.

- Els nous fàrmacs per a la diabetis de tipus 2 són aprovats pel seu efecte sobre l'hemoglobina glicosilada, una **variable subrogada**.
- Un tractament que redueixi la concentració d'HbA1c pot ser clínicament ineficaç, o fins i tot perjudicial per al pacient.¹
- Contràriament al que s'esperava, en els assaigs clínics la **regulació intensiva** de la glucèmia ha donat lloc a un augment de la mortalitat.^{2,3}
- En persones amb diabetis de tipus 2, la regulació de la glucèmia sembla ser menys eficaç per reduir el risc cardiovascular que la disminució de la pressió arterial o del colesterol:
 - per cada 1.000 persones tractades amb un control més intensiu de la glucèmia (reducció d'HbA1c de 0,9%), només s'evitarien 8 esdeveniments cardiovasculars,
 - per cada 1.000 en les quals es reduís el colesterol en 1 mmol/L se n'evitarien 23,
 - per cada 1.000 en les que es reduís la pressió arterial en 10/5 mm Hg se n'evitarien 29.
- En el tractament de la diabetis de tipus 2 es recomana un **abordatge multifactorial i individualitzat**. Una bona regulació de la glucèmia, juntament amb la modificació de l'estil de vida, la pressió arterial i la dislipèmia sembla prevenir més complicacions que un abordatge més estret centrat en la regulació intensiva de la glucèmia.⁴

1. Moynihan R. BMJ 2011;343:d5160. www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=91893

2. Accord Study Group. NEJM 2011;364:818-28.

3. Havas S. Arch Intern Med 2009;169:150-54. www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=85120

4. MeRec Bull 2011;21:1-9. www.npc.nhs.uk/merec/cardio/diabetes2/merec_bulletin_vol21_no5.php

Asma i MPOC

Fa anys que es discuteix la seguretat dels **estimulants β-adrenèrgics** inhalats de llarga durada (salmeterol o formoterol) per al tractament de l'asma. L'any 2003 es va anunciar l'aturada precoç de l'assaig clínic SMART, perquè el salmeterol sense corticoide es va associar a un augment significatiu del risc d'episodis greus d'asma i de la mortalitat.¹⁶ Després de la seva publicació, l'FDA va completar una metanàlisi de 110 assaigs clínics sobre tractament de l'asma, amb un total de 60.000 pacients, els resultats de la qual van mostrar que els estimulants β-adrenèrgics de llarga durada incrementen la incidència d'una variable combinada de mort per asma, intubació o ingrés.¹⁷ Després que un comitè assessor de l'FDA recomanés prohibir l'ús de salmeterol i formoterol per al tractament de l'asma, l'FDA va optar per obligar els fabricants a advertir en els envasos que aquests fàrmacs no poden ser usats sense un corticoide acompanyant, i que només s'haurien d'utilitzar durant el mínim temps possible.¹⁸

Per al tractament de l'asma es recomana una estratègia esglaonada segons la gravetat i revisar el tractament de manera periòdica. Els estimulants β-adrenèrgics de llarga durada (salmeterol, formoterol) no són d'elecció per al tractament ocasional del broncospasme. Estan indicats per afegir als corticoides en pacients en els quals aquests no són prou efectius.¹⁹

La seguretat dels **anticolinèrgics inhalats** en pacients amb MPOC ha estat motiu de controvèrsia

per la incertesa sobre un possible risc cardiovascular. En una metanàlisi d'assaigs clínics publicada el 2008, amb gairebé 15.000 pacients en 17 assaigs clínics, es va observar que el tractament de l'MPOC amb anticolinèrgics inhalats (ipratropi o tiotropi) s'associa a un augment del risc cardiovascular (incidència d'IAM de 0,8% en els grups control i 1,2% en els grups tractats, és a dir un infart addicional per cada 174 pacients tractats durant un any) i de la mortalitat cardiovascular (de 0,5% i 0,9% respectivament, és a dir una mort addicional d'origen cardiovascular per cada 40 pacients tractats).²⁰ No obstant, a l'assaig UPLIFT, en 5.993 pacients amb MPOC, publicat després de la metanàlisi, no s'hi va observar augment significatiu de la morbmortalitat cardiovascular.²¹

En una altra metanàlisi de cinc assaigs clínics en 6.522 pacients amb MPOC, la mortalitat en els tractats amb tiotropi amb sistema d'inhalació Respimat (Spiriva Respimat®) va ser de 2,6% per any, en comparació d'1,8% amb placebo (una mort addicional per cada 124 pacients tractats durant un any amb 5 µg de tiotropi en comptes de placebo).²²

A Europa el tiotropi s'utilitza amb dos sistemes d'inhalació diferents: el dispositiu HandiHaler en pòlvors (Spiriva HandiHaler®) i el sistema d'inhalador Respimat en solució (Spiriva Respimat®). En una anàlisi recent es va observar un augment no significatiu de la mortalitat per totes les causes amb el tiotropi amb dispositiu Respimat comparat amb placebo.²³ En canvi, l'ús de tiotropi en pòlvors (HandiHaler) es va associar a una reducció de la mortalitat. Atès que no es coneixen les causes d'aquesta diferència i mentre no es disposi de més estudis, l'Agència britànica va recomanar no

superar la dosi màxima recomanada d'ambdues presentacions i utilitzar el dispositiu RespiMAT amb molta precaució en pacients amb arítmies cardíques. S'ha suggerit que amb aquest sistema d'inhalador s'assolirien concentracions plasmàtiques més elevades de l'anticolinèrgic que amb la formulació en pólvores, o bé que el benzalconi, un dels excipients emprats en la solució, podria afavorir la sensibilitat i el broncospasme subseqüent.²⁴ A falta d'estudis comparatius entre les dues presentacions, la formulació en pólvores es considera més segura.²⁵

Conclusions

L'augment de la prevalença d'obesitat i diabetis de tipus 2, previst des de fa anys, va impulsar la recerca i el desenvolupament de nous fàrmacs antidiabètics, anàlegs de la insulina o bé hipoglucemians amb un nou mecanisme d'acció. No hi ha proves que els anàlegs de la insulina siguin superiors a aquesta última, ni que els nous hipoglucemians contribueixin a disminuir la morbidimortalitat associada a la diabetis. Les úniques "proves" de l'eficàcia d'aquests darrers consisteixen en efectes cosmètics sobre l'hemoglobina glicosilada, una variable subrogada el valor predictiu de la qual en la diabetis de tipus 2 (no en la de tipus 1) ha estat desmentit pels resultats dels recents grans assaigs clínics. Es gasten recursos considerables en disminuir l'HbA1c, amb resultat sanitari incert.

La despesa en medicaments per a patologia broncopulmonar també creix de manera desproporcionada. Els estimulants β -adrenèrgics d'efecte prolongat, avaluats sobretot en assaigs clínics en

el tractament de l'asma, han estat promoguts sobretot per al tractament de formes lleus d'asma i per al de l'MPOC. Els anticolinèrgics inhalats han estat objecte d'un ús molt més ampli que el que seria d'esperar pels resultats dels assaigs clínics. El seu desenvolupament clínic s'ha centrat en pacients sense morbiditat cardiovascular, però prop de la meitat dels pacients amb MPOC tenen risc cardiovascular elevat. Els efectes adversos respiratoris i cardiovasculars d'aquests dos grups de fàrmacs són incerts.

Bibliografia

1. Sumeet R, Ahmad F, Lal A, Yu C, Bai Z, Bennett H. CMAJ 2009;180:385-97.
2. Butll Groc 2006;19:9-12.
3. Cohen D, Carter P. BMJ 2011;342:18-21.
4. Smith U, Gale EAM. Diabetologia 2009;52:1699-708.
5. Renehan A, Smith U, Kirkman MS. Lancet 2010;375:2201-02.
6. Currie CJ, Poole CD, Gale EAM. Diabetologia 2009;52:1766-77.
7. Monami M, Colombi C, Balzi D, et al. Diabetes Care 2011;34:129-31.
8. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et al. CA Cancer J Clin 2010;60:207-21.
9. Ruitter R, Visser LE, van Herk-Sukel MP, Coebergh JW, Haak HR, Geelhoed-Duijvestijn PH, et al. Diabetes Care 2012;35:119-24.
10. Insulina glargina i risc de càncer. A: Actualització en Farmacologia. Update 2010.
11. MeReC Bull 2011;21:1-9.
12. Holden SE, Poole CD, Morgan CL, Currie CJ. BMJ Open 2011;1:e000258.
13. Butll Groc 2010;23:9-12.
14. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, Elashoff R, Butler PC. Gastroenterology 2011; 141:150-56.
15. Hawkes, N. BMJ 2011;342:842-43.
16. Butll Groc 2003;16:9-11.
17. Kramer JM. NEJM 2009;360:1592-95.
18. Chowdhury BA, Dal Pan G. N Engl J Med 2010;362:1169-71.
19. Chowdhury BA, Seymour SM, Levenson MS. N Engl J Med 2011;364:2473-75.
20. Singh S, Loke YK, Furberg CD. JAMA 2008;300:1439-50.
21. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al, for the UPLIFT Study Investigators. N Engl J Med 2008;359:1543-54.
22. Singh S, Loke YK, Enright PL, Furberg CD. BMJ 2011;342:d3215.
23. Drug Safety Update 2010;4:H2.
24. Seed MJ, Cullinan P, Agius R. BMJ 2011;343:d4483.
25. Cates CJ. BMJ 2011;342:d2970.

Director Joan-Ramon Laporte. **Redactora en cap** Montserrat Bosch.

Comitè de redacció C Aguilera, M Bosch, I Danés, R Llop.

Comitè editorial A Agustí, C Asensio, JM Castel, G Cereza, A Figueras, I Fuentes, L Ibáñez, D Rodríguez, X Vidal.

Fundació Institut Català
de Farmacologia



© Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 428 30 29. Fax 93 489 41 09. www.icf.uab.cat. La Fundació Institut Català de Farmacologia és independent dels laboratoris farmacèutics i de les administracions sanitàries. No té finalitats de lucre i promou un ús saludable dels medicaments.

Els articles i notes publicats a Butllé Groc no poden ser utilitzats per a anuncis, publicitat o altra promoció de vendes, ni poden ser reproduïts sense autorització escrita.

ISSN 0214-1922 - Dipòsit legal: B-20.962-88

Les peticions de subscripció d'estudiants, que són gratuïtes, s'han de dirigir a la Fundació Institut Català de Farmacologia (envieu-nos document acreditatiu).



Centre Col·laborador de l'OMS
per a la Recerca i la Formació
en Farmacoepidemiologia



Hay una versión de este boletín en castellano. Si desea recibir información de manera regular en castellano, comuníquelo a la Fundació Institut Català de Farmacologia.