



bg

El sistema de salut prioritza l'ús dels recursos? Alguns exemples

En la situació actual de crisi econòmica, l'ús eficient dels recursos és una prioritat. En el número anterior del Butlletí vam revisar alguns fàrmacs d'introducció recent en àrees terapèutiques, com la diabetis, l'asma i l'MPOC, els quals no suposen veritables avenços terapèutics i generen una càrrega considerable per al sistema de salut (SNS). En aquest número presentem breument alguns exemples de medicaments cars i amb una relació benefici-risc dubtosa, que tenen un cost considerable per al sistema de salut (vegeu el Quadre 1). El repàs de grups terapèutics en els quals hi ha molta innovació comercial permet identificar importants àrees d'ineficiència i malbaratament, i per tant assenyala possibles accions del SNS per estalviar.

Ezetimiba: dubtes sobre l'eficàcia i els riscos

L'**ezetimiba** és un fàrmac hipolipemiant que inhibeix l'absorció intestinal del colesterol i d'altres esterols d'origen vegetal. Està comercialitzat en monoteràpia (Ezetrol®, Absorcol®) i en combinació amb simvastatina (Inegy®, Vytorin®).

L'ezetimiba s'ha promogut en combinació amb una estatina, amb l'argument que s'obtingria una reducció més marcada de les LDL i es podria reduir la dosi de l'estatina. És molt probable, no obstant, que en reduir la dosi de l'estatina es pugui estar negant un efecte beneficiós cardiovascular.¹

L'eficàcia de l'ezetimiba en combinació amb la simvastatina ha estat avaluada en alguns assaigs clínics (vegeu el Quadre 2). L'assaig ENHANCE, finançat per Merck, es va acabar el 2006, però els resultats no es van donar a conèixer fins a dos anys després.² S'hauria tardat tant si els resultats haguessin estat més positius? És evident que en aquest cas el biaix de publicació va permetre mantenir unes vendes considerables d'ezetimiba.³

Els resultats dels assaigs clínics indiquen que l'ezetimiba no té eficàcia clínica. Combinada amb simvastatina dona lloc a una reducció dels nivells de colesterol més marcada que amb l'estatina sola, però no redueix la incidència d'infart de miocardi, ictus o altres complicacions clíniques (vegeu el Quadre 2).⁴⁻⁶

Quadre 1. En quins fàrmacs i àrees terapèutiques es gasten més recursos?

- Els **hipolipemiant**s van ser el cinquè grup (per àrees terapèutiques) que va generar més despesa l'any 2011 a Catalunya a càrrec de l'ICS, amb 63,5 M€. Una de les especialitats que conté **ezetimiba**, l'Ezetrol®, va ser un dels medicaments més prescrits a l'ICS per import, amb una despesa de més de 8 M€. A Espanya l'any 2010 s'hi van gastar 107 M€ en ezetimiba.
- Els antihipertensius que actuen sobre el **sistema renina-angiotensina** van ser el tercer grup (per ATC) que va generar més despesa l'any 2011 a Catalunya a càrrec de l'ICS, amb gairebé 100 M€. L'**aliskirèn** va ser un dels fàrmacs amb més increment de despesa respecte l'any anterior; l'any 2011 s'hi van gastar més de 2,5 M€.
- Els fàrmacs per a la **malaltia d'Alzheimer** generen una despesa molt elevada; l'any 2010 a Espanya es van gastar 276 M€ en donepezil, rivastigmina i **memantina**. A Catalunya al 2011 la despesa en memantina i donepezil va ser de més de 30 M€. Durant el primer trimestre de 2012, la despesa en memantina, donepezil i rivastigmina ha estat de 12 M€.

Quadre 2. Assaigs clínics sobre l'eficàcia de l'ezetimiba en combinació amb la simvastatina.

- Els resultats de l'assaig ENHANCE (*Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression*) van mostrar que afegir **ezetimiba a simvastatina** en pacients amb hipercolesterolèmia familiar no alenteix més la progressió de l'arteriosclerosi que la **simvastatina** sola, i fins i tot la podria augmentar.⁴ Al cap de dos anys el gruix mitjà de la placa a la caròtida (variable principal) va augmentar el doble en els tractats amb la combinació que en els tractats amb simvastatina sola, tot i que la diferència no va ser significativa i que en els pacients tractats amb ezetimiba les LDL es van reduir més.
- A l'assaig SEAS (*Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis*), en pacients amb estenosi aòrtica, no s'hi van veure diferències significatives de morbidimortalitat cardiovascular entre els tractats amb la combinació de **simvastatina** (40 mg) i **ezetimiba** (10 mg) al dia i els tractats amb **placebo**, malgrat que en els tractats les xifres de colesterol es van reduir.⁵
- A l'assaig SHARP (*Study of Heart and Renal Protection*), en 9.270 pacients amb **insuficiència renal** moderada o greu i sense antecedent d'IAM, s'hi va observar una reducció dels esdeveniments arterioscleròtics en el grup tractat amb la **combinació de simvastatina i ezetimiba** (11,3%), en comparació de **placebo** (13,4%).⁶ No hi va haver diferències significatives en la proporció de pacients amb IAM no mortal o mort coronària.

A l'assaig ARBITER 6-HALTS l'addició de niacina a una estatina va reduir més el gruix de l'artèria caròtida que l'addició d'ezetimiba.⁷

A l'assaig SEAS, que va durar més de 4 anys, s'hi va observar inesperadament una incidència de càncer més alta amb ezetimiba (11,1%) que amb placebo (7,5%) i la mortalitat per càncer va ser considerablement més alta entre els pacients tractats amb ezetimiba (4,1% comparat amb 2,5%, increment ajustat de 67%) (vegeu la figura 1).⁵

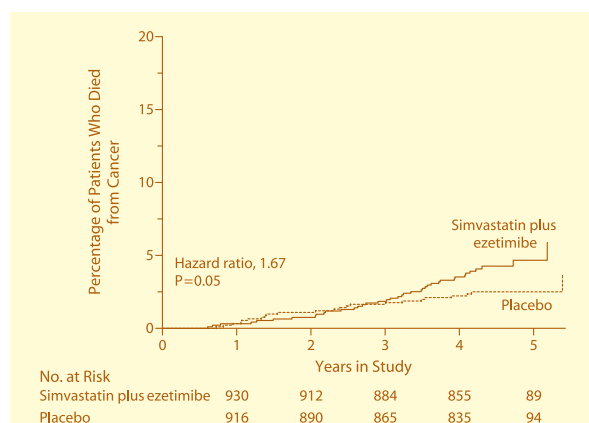


Figura 1.- Mortalitat per càncer a l'assaig clínic SEAS.

D'altra banda, s'han publicat novetats sobre **diversos dosis d'estatines**. A l'assaig SEARCH (*Study of Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine*), s'hi van comparar l'eficàcia i la toxicitat de 80 mg de simvastatina amb 20 mg de simvastatina, amb o sense vitamina B12 i folats, en supervivents d'un IAM.⁸ Al cap de 6,7 anys, la morbidimortalitat cardiovascular (mort de causa coronària, ictus, IAM o revascularització) va ser de 25,7% amb 20 mg i de 24,5% amb 80 mg. Varen presentar miopatia un 0,9% dels tractats amb 80 mg i només un 0,03% dels tractats amb 20 mg. No hi va haver casos mortals. En pacients amb risc de miopatia amb dosis altes de simvastatina, per ex., amb variants

comunes del SLCO1B1, que codifica un transportador hepàtic de l'estatina, aquest risc tendirà a manifestar-se a l'inici del tractament. Els resultats de l'assaig SEARCH mostren que gran part del risc de miopatia registrat en el grup que va rebre dosis altes va ser degut a l'ús concomitant de fàrmacs com amiodarona, diltiazem o amlodipina. Per tant, l'ús prudent d'aquests fàrmacs juntament amb la simvastatina reduirà el risc de miopatia. D'altra banda, s'han identificat algunes variants genètiques associades amb un augment del risc de miopatia induïda per estatines.⁹

Després de revisar els resultats dels assaigs clínics amb dosis altes d'estatines i les dades procedents de notificació espontània sobre el risc de miopatia, l'FDA recomana que la dosi de 80 mg de simvastatina només s'utilitzi en pacients que han pres aquesta dosi de manera crònica (12 mesos o més) sense haver presentat signes o símptomes de miopatia. Per a aquests pacients, les agències reguladores consideren que els efectes beneficiosos cardiovasculars de les dosis altes de simvastatina superen la incidència de miopatia, que és baixa.

Les dades sobre l'eficàcia de l'ezetimiba es basen en variables subrogades. Només a l'assaig SHARP s'hi van observar efectes favorables de la combinació de simvastatina i ezetimiba sobre una variable clínica significativa, però en comparació de placebo, de manera que és probable que la milloria fos atribuïble a l'estatina.

Quan en un pacient que ha patit un infart de miocardi o un ictus els canvis d'estil de vida no siguin suficients per disminuir el colesterol, les estatines poden fer-ho, amb un perfil d'eficàcia i toxicitat favorable.¹⁰ L'ezetimiba no hi afegeix cap efecte beneficiós clínic i a més podria incrementar la mortalitat per càncer. Per tant, és preferible evitar-ne l'ús.

Aliskirèn

L'**aliskirèn** és un inhibidor de la renina comercialitzat en monoteràpia (Rasilez®, Riprazo®) i en combinació amb hidroclorotiazida (Rasilez HCT®) per al tractament de la hipertensió arterial. En pacients amb hipertensió lleu o moderada hi redueix la pressió arterial de manera similar a altres antihipertensius, però no hi ha assaigs clínics en els quals s'hagi demostrat que redueixi la morbidimortalitat cardiovascular. Tampoc no se'n coneix la toxicitat a llarg termini i s'ha alertat d'un risc d'angioedema i d'insuficiència renal en pacients tractats. El cost és superior al dels antihipertensius considerats de primera línia (set vegades més car que la hidroclorotiazida o l'enalapril).¹¹

El desembre passat les agències de medicaments europea i espanyola van anunciar una revisió dels efectes beneficiosos i els riscos de l'aliskirèn, després que s'interrompés l'assaig clínic controlat amb placebo **ALTITUDE** abans del previst, a causa d'una incidència elevada d'efectes adversos. Hi van participar pacients amb diabetis de tipus 2 i disfunció renal i/o malaltia cardiovascular. L'aliskirèn es va prescriure a dosis de 300 mg al dia, afegit al tractament amb IECA o ARA II. L'estudi es va aturar a causa d'un augment de la incidència d'ictus, complicacions renals, hiperpotassèmia i hipotensió en els pacients tractats amb aliskirèn, en comparació dels que van rebre placebo, sense que s'observés un efecte beneficiós clínic per als pacients. En una revisió sistemàtica de 10 assaigs clínics amb 4.800 pacients hipertensos tractats amb aliskirèn, IECA o ARA II o una combinació d'aquests, el risc d'**hiperpotassèmia** va ser un 50% més alt en els pacients tractats amb la combinació d'aliskirèn amb un IECA o un ARA II, en comparació del IECA o l'ARA II en monoteràpia.¹²

Després de revisar la relació benefici-risc, les agències reguladores consideren que l'**ús combinat d'aliskirèn amb IECA o ARA II** està contraindicat en pacients diabètics i en pacients amb insuficiència renal greu, i no es considera recomanable per a la resta de pacients.¹³

Memantina

La malaltia d'Alzheimer té una enorme repercussió familiar i social. Només disposem de fàrmacs d'eficàcia molt modesta per al seu tractament simptomàtic. En els pacients amb malaltia lleu o moderada, els inhibidors de l'acetilcolinesterasa, com el **donepezil**, la **rivastigmina** o la **galantamina**, hi tenen una eficàcia dubtosa (vegeu la taula 1). La **memantina** (Axura®, Ebixa®) és un antagonista del receptor NMDA (N-metil-D-aspartat) del glutamat, autoritzat per al tractament de les formes moderades i greus de la malaltia. Ha mostrat una eficàcia marginal en les fases avançades (de 0,3 punts en l'escala CIBIC, que en té 7 de recorregut). En les formes moderades, els anticolinesteràsics donen lloc a millores cognitives modestes a canvi d'efectes adversos freqüents, sobretot gastrointestinals.¹⁴

La memantina s'utilitza sovint per al tractament de **formes lleus** de la malaltia, una indicació no aprovada. En una metanàlisi d'assaigs clínics controlats amb placebo en pacients amb malaltia d'Alzheimer lleu, no s'hi va observar **cap efecte beneficiós sobre la funció cognitiva, la funció global, les activitats quotidianes i el comportament**.¹⁵ Els autors van concloure que encara que sovint es tracten pacients amb malaltia lleu amb memantina, aquesta pràctica no se sustenta en cap prova. Cal recordar que quan un medicament no ha estat aprovat per a una determinada indicació, això es deu a què no hi és eficaç, o a què la relació benefici-risc s'ha jutjat desfavorable. A més, quan un medicament és utilitzat per a una

Taula 1. Resultats dels assaigs clínics amb inhibidors de la colinesterasa i amb memantina en el tractament de la malaltia d'Alzheimer (Ann Intern Med 2003; 138: 927-37).

	Nombre de pacients en assaigs clínics	Escala ADAS-Cog ^a (70 punts de recorregut) ^b	Escala CIBIC ^c (7 punts de recorregut)	Escala IADL ^d de funció física
Tacrina	1.984	1,36-2,78	1,18-2,11	n.c. ^e
Donepezil	1.980	2,12-3,01	2,04-2,63	n.c. ^e
Galantamina	4.095	2,28-2,40	1,40-2,36	n.c. ^e
Rivastigmina	1.674	3,00-3,40	1,71-1,94	n.c. ^e

^a Alzheimer's Disease Assessment Scale for Cognition (atenció, memòria, orientació i habilitats lingüístiques).

^b Diferència màxima i diferència mínima observada en assaigs clínics en l'escala ADAS-Cog entre el grup tractat amb el fàrmac i el grup placebo.

^c Clinician's Interview-Based Impression of Change (funció global: funció cognitiva, comportament, activitats de la vida diària).

^d Instrumental Activity of Daily Living.

^e Diferències no conclouents.

indicació no autoritzada, el metge que l'ha prescrit pot tenir responsabilitat civil i penal en cas que produeixi efectes indesitjats i hi hagi una denúncia de familiars.

En un assaig amb gairebé 300 pacients amb malaltia d'Alzheimer **moderada o greu**, l'addició de memantina al tractament amb donepezil no va induir a una millora de la funció cognitiva o de les activitats de la vida diària, en comparació de continuar amb donepezil sol.¹⁶ Després d'un any de seguiment, i en comparació de suspendre'l, continuar amb donepezil es va associar amb millores modestes de les escales cognitives i de les activitats de la vida diària. Els pacients que van canviar a memantina no van presentar millores clíniques significatives. Aquests resultats no donen suport a la pràctica habitual als Estats Units d'afegir memantina al tractament amb donepezil. A més, aquestes troballes no s'han d'interpretar com la prova de l'eficàcia del tractament indefinit amb donepezil.¹⁷

Conclusions

- Els **nous fàrmacs** són fortament promoguts, i les vendes d'alguns d'ells han augmentat amb molta rapidesa. El resultat és que hi ha molts pacients tractats i exposats a riscos desconeguts en poc temps.
- El seu **cost** és elevat i repercuteix clarament sobre la despesa sanitària pública. La majoria dels nous fàrmacs que són aprovats per l'EMA/AEMPS són finançats a càrrec del SNS.
- Les dades sobre la seva **eficàcia** provenen d'assaigs clínics en els quals la variable prin-

cipal va ser una subrogada, com la reducció de les xifres de colesterol amb ezetimiba o la reducció de les xifres de pressió arterial amb l'aliskirèn.

- Hi ha molta incertesa sobre els seus **efectes indesitjats**, perquè pocs pacients han estat tractats en assaigs clínics abans de la comercialització: possible risc de càncer amb ezetimiba, risc d'ictus, complicacions renals i hiperpotassèmia en els pacients tractats amb aliskirèn, i efectes adversos gastrointestinals (diarrea), cardiovasculars (bradicàrdia i bloqueig A-V) i neuropsiquiàtrics (confusió) per memantina.

Bibliografia

1. Butll Groc 2005;18:7.
2. Mitka M. JAMA 2008;299:2266.
3. McGauran N, Wieseler B, Kreis J, Schüller Y-B, Kölsch H, Kaiser T. Trials 2010;11:1-15.
4. Kastelein JJP, Akdim F, Strokes ESG, et al, for the ENHANCE Investigators. N Engl J Med 2008;358:1431-33.
5. Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K, for the SEAS Investigators. N Engl J Med 2008;359:1343-56.
6. Baigent C, Landray MJ, Reith C, on behalf of the SHARP Investigators. Lancet 2011;377:2181-92.
7. Taylor AJ, Villines TC, Stanek EJ, et al. N Engl J Med 2009;361:2113-22.
8. Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) Collaborative Group. Lancet 2010;376:1658-69.
9. The SEARCH Collaborative Group. N Engl J Med 2008;359:789-99.
10. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Lancet 2010;376:1670-81.
11. Comitè d'Avaluació de Nous Medicaments. Aliskirèn. Desembre 2008.
12. Harel Z, Gilbert C, Wald R, et al. BMJ 2012;344:19.
13. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa 03/2012.
14. Butll Groc 2004;17:5-7.
15. Schneider LS, Dagerman KS, Higgins JPT, McShane R. Arch Neurol 2011;69:1-10.
16. Howard R, McShane R, Lindsay J, et al. N Engl J Med 2012;366:893-903.
17. Schneider LS. N Engl J Med 2012;366:957-59.

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 Butlletí 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.