



bg

¿El sistema de salud prioriza el uso de los recursos? Algunos ejemplos

En la situación actual de crisis económica, el uso eficiente de los recursos es una prioridad. En el número anterior del Butlletí revisamos algunos fármacos de introducción reciente en áreas terapéuticas, como la diabetes, el asma y la EPOC, que no suponen verdaderos avances terapéuticos y generan una carga considerable para el sistema de salud (SNS). En este número presentamos brevemente algunos ejemplos de medicamentos caros y con una relación beneficio-riesgo dudosa, que tienen un coste considerable para el sistema de salud (véase el Cuadro 1). El repaso de grupos terapéuticos en los que hay mucha innovación comercial permite identificar importantes áreas de ineficiencia y despilfarro, y por tanto señala posibles acciones del SNS para ahorrar.

Ezetimiba: dudas sobre la eficacia y los riesgos

Ezetimiba es un fármaco hipolipemiante que inhibe la absorción intestinal del colesterol y de otros esteroides de origen vegetal. Está comercializado en monoterapia (Ezetrol®, Absorcol®) y en combinación con simvastatina (Inegy®, Vytorin®). La

ezetimiba se ha promovido en combinación con una estatina, con el argumento de que se obtendría una reducción más marcada de las LDL y se podría reducir la dosis de la estatina. Es muy probable, no obstante, que al reducir la dosis de la estatina se pueda estar negando un efecto beneficioso cardiovascular.¹

La eficacia de ezetimiba en combinación con simvastatina ha sido evaluada en algunos ensayos clínicos (véase el Cuadro 2). El ensayo ENHANCE, financiado por Merck, se acabó en 2006, pero los resultados no se dieron a conocer hasta dos años después.² ¿Se habría tardado tanto si los resultados hubieran sido más positivos? Es evidente que en este caso el sesgo de publicación permitió mantener unas ventas considerables de ezetimiba.³

Los resultados de los ensayos clínicos indican que ezetimiba no tiene eficacia clínica. Combinada con simvastatina da lugar a una reducción de los niveles de colesterol más marcada que con la estatina sola, pero no reduce la incidencia de infarto de miocardio, ictus u otras complicaciones clínicas (véase el Cuadro 2).⁴⁻⁶

Cuadro 1. ¿En qué fármacos y áreas terapéuticas se gastan más recursos?

- Los **hipolipemiantes** fueron el quinto grupo (por áreas terapéuticas) que generó más gasto en 2011 en Cataluña a cargo del ICS, con 63,5 M€. Una de las especialidades que contiene **ezetimiba**, Ezetrol®, fue uno de los medicamentos más prescritos en el ICS por importe, con un gasto de más de 8 M€. En España en 2010 se gastaron 107 M€ en ezetimiba.
- Los antihipertensivos que actúan sobre el **sistema renina-angiotensina** fueron el tercer grupo (por ATC) que generó más gasto en 2011 en Cataluña a cargo del ICS, con casi 100 M€. El **aliskireno** fue uno de los fármacos con mayor incremento de gasto respecto al año anterior; en 2011 se gastaron más de 2,5 M€.
- Los fármacos para la **enfermedad de Alzheimer** generan un gasto muy elevado; en 2010 en España se gastaron 276 M€ en donepecilo, rivastigmina y **memantina**. En Cataluña en 2011 el gasto en memantina y donepecilo fue de más de 30 M€. Durante el primer trimestre de 2012, el gasto en memantina, donepecilo y rivastigmina ha sido de 12 M€.

Cuadro 2. Ensayos clínicos sobre la eficacia de ezetimiba en combinación con simvastatina.

- Los resultados del ensayo ENHANCE (*Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression*) mostraron que añadir **ezetimiba** a **simvastatina** en pacientes con hipercolesterolemia familiar no retarda más la progresión de la arteriosclerosis que la **simvastatina** sola, e incluso la podría aumentar.⁴ Al cabo de dos años el grosor medio de la placa en la carótida (variable principal) aumentó el doble en los tratados con la combinación que en los tratados con simvastatina sola, aunque la diferencia no fue significativa y que en los pacientes tratados con ezetimiba las LDL se redujeron más.
- En el ensayo SEAS (*Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis*), en pacientes con estenosis aórtica, no se observaron diferencias significativas de morbilidad cardiovascular entre los tratados con la combinación de **simvastatina** (40 mg) y **ezetimiba** (10 mg) al día y los tratados con **placebo**, aunque en los tratados las cifras de colesterol se redujeron.⁵
- En el ensayo SHARP (*Study of Heart and Renal Protection*), en 9.270 pacientes con **insuficiencia renal** moderada o grave y sin antecedente de IAM, se observó una reducción de los acontecimientos arterioscleróticos en el grupo tratado con la **combinación de simvastatina y ezetimiba** (11,3%), en comparación con **placebo** (13,4%).⁶ No hubo diferencias significativas en la proporción de pacientes con IAM no mortal o muerte coronaria, pero sí en la incidencia de ictus no hemorrágico y en la necesidad de revascularización.

En el ensayo ARBITER 6-HALTS la adición de niacina a una estatina redujo más el grosor de la arteria carótida que la adición de ezetimiba.⁷

En el ensayo SEAS, que duró más de 4 años, se observó inesperadamente una incidencia de cáncer más alta con ezetimiba (11,1%) que con placebo (7,5%) y la mortalidad por cáncer fue considerablemente más alta entre los pacientes tratados con ezetimiba (4,1% comparado con 2,5%, incremento ajustado de 67%) (véase la figura 1).⁵

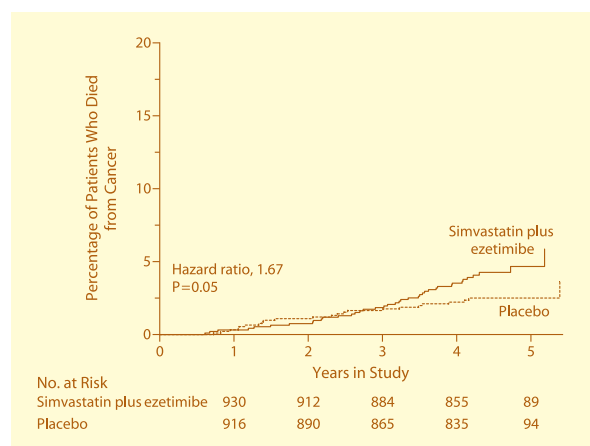


Figura 1.- Mortalidad por cáncer en el ensayo clínico SEAS.

Por otro lado, se han publicado novedades sobre **diferentes dosis de estatinas**. En el ensayo SEARCH (*Study of Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine*), se comparó la eficacia y la toxicidad de 80 mg de simvastatina con 20 mg de simvastatina, con o sin vitamina B12 y folatos, en supervivientes de un IAM.⁸ Al cabo de 6,7 años, la morbilidad cardiovascular (muerte de causa coronaria, ictus, IAM o revascularización) fue de 25,7% con 20 mg y de 24,5% con 80 mg. Presentaron miopatía un 0,9% de los tratados con 80 mg y sólo un 0,03% de los tratados con 20 mg. No hubo casos mortales. En pacientes con riesgo de miopatía con

dosis altas de simvastatina, por ej., con variantes comunes del SLCO1B1, que codifica un transportador hepático de la estatina, este riesgo tenderá a manifestarse al inicio del tratamiento. Los resultados del ensayo SEARCH muestran que gran parte del riesgo de miopatía registrado en el grupo que recibió dosis altas fue debido al uso concomitante de fármacos como amiodarona, diltiacem o amlodipina. Por tanto, el uso prudente de estos fármacos junto con la simvastatina reducirá el riesgo de miopatía. Por otro lado, se han identificado algunas variantes genéticas asociadas a un aumento del riesgo de miopatía inducida por estatinas.⁹

Después de revisar los resultados de los ensayos clínicos con dosis altas de estatinas y los datos procedentes de notificación espontánea sobre el riesgo de miopatía, la FDA recomienda que la dosis de 80 mg de simvastatina sólo se utilice en pacientes que han tomado esta dosis de manera crónica (12 meses o más) y sin haber presentado signos o síntomas de miopatía. Para estos pacientes, las agencias reguladoras consideran que los efectos beneficiosos cardiovasculares de las dosis altas de simvastatina superan la incidencia de miopatía, que es baja.

Los datos sobre la eficacia de ezetimiba se basan en variables subrogadas. Sólo en el ensayo SHARP se observaron efectos favorables de la combinación de simvastatina y ezetimiba sobre una variable clínica significativa, pero en comparación con placebo, de manera que es probable que la mejoría fuera atribuible a la estatina.

Cuando en un paciente que ha sufrido un infarto de miocardio o un ictus los cambios de estilo de vida no sean suficientes para disminuir el colesterol, las estatinas pueden hacerlo, con un perfil de eficacia y toxicidad favorable.¹⁰ Ezetimiba no añade ningún efecto beneficioso clínico y además podría incrementar la mortalidad por cáncer. Por tanto, es preferible evitar su uso.

Aliskireno

El **aliskireno** es un inhibidor de la renina comercializado en monoterapia (Rasilez®, Riprazo®) y en combinación con hidroclorotiacida (Rasilez HCT®) para el tratamiento de la hipertensión arterial. En pacientes con hipertensión leve o moderada reduce la presión arterial de manera similar a otros antihipertensivos, pero no hay ensayos clínicos en los que se haya demostrado que reduce la morbilidad cardiovascular. Tampoco se conoce su toxicidad a largo plazo y se ha alertado de un riesgo de angioedema y de insuficiencia renal en pacientes tratados. El coste es superior al de los antihipertensivos considerados de primera línea (siete veces más caro que la hidroclorotiacida o el enalapril).¹¹

En diciembre pasado las agencias de medicamentos europea y española anunciaron una revisión de los efectos beneficiosos y los riesgos del aliskireno, después de la interrupción del ensayo clínico controlado con placebo **ALTITUDE** antes de lo previsto, a causa de una incidencia elevada de efectos adversos. Participaron pacientes con diabetes de tipo 2 y disfunción renal y/o enfermedad cardiovascular. El aliskireno se prescribió a dosis de 300 mg al día, añadido al tratamiento con IECA o ARA II. El estudio se detuvo debido a un aumento de la incidencia de ictus, complicaciones renales, hiperpotasemia e hipotensión en los pacientes tratados con aliskireno, en comparación con los que recibieron placebo, sin que se observara un efecto beneficioso clínico para los pacientes. En una revisión sistemática de 10 ensayos clínicos con 4.800 pacientes hipertensos tratados con aliskireno, IECA o ARA II o una combinación de éstos, el riesgo de **hiperpotasemia** fue un 50% más alto en los pacientes tratados con la combinación de aliskireno con un IECA o un ARA II, frente al IECA o el ARA II en monoterapia.¹²

Después de revisar la relación beneficio-riesgo, las agencias reguladoras consideran que el uso

combinado de aliskireno con IECA o ARA II está contraindicado en pacientes diabéticos y en pacientes con insuficiencia renal grave, y no se considera recomendable para el resto de los pacientes.¹³

Memantina

La enfermedad de Alzheimer tiene una enorme repercusión familiar y social. Sólo disponemos de fármacos de eficacia muy modesta para su tratamiento sintomático. En los pacientes con enfermedad leve o moderada, los inhibidores de la acetilcolinesterasa, como el **donepecilo**, la **rivastigmina** o la **galantamina**, tienen una eficacia dudosa (véase la tabla 1). La **memantina** (Axura®, Ebixa®) es un antagonista del receptor NMDA (N-metil-D-aspartat) del glutamato, autorizado para el tratamiento de las formas moderadas y graves de la enfermedad. Ha mostrado una eficacia marginal en las fases avanzadas (de 0,3 puntos en la escala CIBIC, que tiene 7 de recorrido). En las formas moderadas, los anticolinesterásicos dan lugar a mejoras cognitivas modestas a cambio de efectos adversos frecuentes, sobre todo gastrointestinales.¹⁴

La memantina se utiliza con frecuencia para el tratamiento de **formas leves** de la enfermedad, una indicación no aprobada. En un metanálisis de ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve, no se observó **ningún efecto beneficioso sobre la función cognitiva, la función global, las actividades cotidianas y el comportamiento**.¹⁵ Los autores concluyeron que aunque a menudo se tratan pacientes con enfermedad leve con memantina, esta práctica no se sustenta en ninguna prueba. Es preciso recordar que cuando un medicamento no ha sido aprobado para una determinada indicación, esto se debe a que no es eficaz, o a que la relación beneficio-riesgo se ha juzgado desfavorable. Además, cuando un medicamento es utilizado para una indica-

Tabla 1. Resultados de los ensayos clínicos con inhibidores de la colinesterasa y con memantina en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (*Ann Intern Med* 2003; 138: 927-37).

	Número de pacientes en ensayos clínicos	Escala ADAS-Cog ^a (70 puntos de recorrido) ^b	Escala CIBIC ^c (7 puntos de recorrido)	Escala IADL ^d de función física
Tacrina	1.984	1,36-2,78	1,18-2,11	n.c. ^e
Donepecilo	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 (atención, memoria, orientación y habilidades lingüísticas).

^b Diferencia máxima y diferencia mínima observada en ensayos clínicos en la escala ADAS-Cog entre el grupo tratado con el fármaco y el grupo placebo.

^c Clinician's Interview-Based Impression of Change (función global: función cognitiva, comportamiento, actividades de la vida diaria).

^d Instrumental Activity of Daily Living.

^e Diferencias no concluyentes.

ción no autorizada, el médico que lo ha prescrito puede tener responsabilidad civil y penal en caso de que produzca efectos indeseados y haya una denuncia de familiares.

En un ensayo con casi 300 pacientes con enfermedad de Alzheimer **moderada o grave**, la adición de memantina al tratamiento con donepecilo no indujo una mejora de la función cognitiva o de las actividades de la vida diaria, en comparación con seguir con donepecilo solo.¹⁶ Después de un año de seguimiento, y en comparación con suspenderlo, seguir con donepecilo se asoció a mejoras modestas de las escalas cognitivas y de las actividades de la vida diaria. Los pacientes que cambiaron a memantina no presentaron mejoras clínicas significativas. Estos resultados no apoyan la práctica habitual en Estados Unidos de añadir memantina al tratamiento con donepecilo. Además, estos hallazgos no se deben interpretar como la prueba de la eficacia del tratamiento indefinido con donepecilo.¹⁷

Conclusiones

- Los **nuevos fármacos** son fuertemente promovidos, y las ventas de algunos de ellos han aumentado con mucha rapidez. El resultado es que hay muchos pacientes tratados y expuestos a riesgos desconocidos en poco tiempo.
- Su **coste** es elevado y repercute claramente sobre el gasto sanitario público. La mayoría de los nuevos fármacos que son aprobados por la EMA/AEMPS son financiados a cargo del SNS.
- Los datos sobre su **eficacia** proceden de ensayos clínicos en los que la variable principal

fue una subrogada, como la reducción de las cifras de colesterol con ezetimiba o la reducción de las cifras de presión arterial con aliskireno.

- Hay mucha incertidumbre sobre sus **efectos indeseados**, porque pocos pacientes han sido tratados en ensayos clínicos antes de la comercialización: posible riesgo de cáncer con ezetimiba, riesgo de ictus, complicaciones renales e hiperpotasemia en los pacientes tratados con aliskireno, y efectos adversos gastrointestinales (diarrea), cardiovasculares (bradicardia y bloqueo A-V) y neuropsiquiátricos (confusión) por memantina.

Bibliografía

1. Buttl Groc 2005;18:7.
2. Mitka M. JAMA 2008;299:2266.
3. McGauran N, Wieseler B, Kreis J, Schüler Y-B, Kölsch H, Kaiser T. Trials 2010;11:1-15.
4. Kastelein JJP, Akdim F, Stroes 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. Buttl 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, Lindesay 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 jefe** Montserrat Bosch.

Comité de redacción C Aguilera, A Agustí, M Bosch, I Danés, R Llop.

Comité 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.es. La *Fundació Institut Català de Farmacologia* es independiente de los laboratorios farmacéuticos y de las administraciones sanitarias. No tiene finalidades de lucro y promueve un uso saludable de los medicamentos.

Los artículos y notas publicados en Butlletí Groc no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin autorización escrita.

ISSN 0214-1930 - Depósito legal: B-20.962-88

Las peticiones de suscripción de estudiantes, que son gratuitas, deben dirigirse a la Fundació Institut Català de Farmacologia (adjuntando documento acreditativo).



Centro Colaborador de la OMS
para la Investigación y la Formación
en Farmacoepidemiología



Hi ha una versió d'aquest butlletí en català. Si desitgeu rebre informació de manera regular en català, comuniquen-ho a la Fundació Institut Català de Farmacologia.