

Novedades terapéuticas 2012-2013

Sumario

Dapagliflozina, lixisenatida, ingenol mebutato, ulipristal, desvenlafaxina, bromuro glicopirronio.

Presentación

Gran parte de los medicamentos que se autorizan no son auténticas novedades, sino pequeñas modificaciones de los ya existentes que no aportan ventajas terapéuticas relevantes. Para que un medicamento nuevo se autorice no tiene que demostrar ser mejor, ni siquiera ser igual en eficacia y seguridad a los que ya están comercializados. Solo debe demostrar superioridad frente a placebo en variables representativas de la patología para la que se indica, pero que en muchas ocasiones no son las de mayor relevancia clínica.

Ante la masiva información y marketing que acompaña a cada nuevo medicamento, es difícil valorar objetivamente las ventajas del nuevo fármaco con respecto a los ya existentes. Es por tanto fundamental, disponer de información contrastada e independiente que ayude a los profesionales a seleccionar el tratamiento más adecuado. En este sentido, los comités y las agencias de evaluación juegan un papel muy importante a la hora de recopilar información y de establecer el grado de innovación terapéuti-

ca de un medicamento en base a criterios de eficacia, seguridad, conveniencia y coste.

Para esta finalidad, Sacyl dispone de un Comité de Medicamentos (CM-Sacyl) multidisciplinar que analiza, evalúa y valora la aportación terapéutica de los nuevos medicamentos de acuerdo con la evidencia científica, priorizando en aquellos que son de especial interés o repercusión para la sanidad de nuestra comunidad. Desde 2012, el CM-Sacyl forma parte del Comité Mixto de Evaluación de Medicamentos (CMENM) y desde 2013, participa también en la elaboración de Informes de Posicionamiento Terapéutico de nuevos medicamentos.

En este boletín se evalúan algunas de las novedades recientes prescritas por receta y además, se incluye el grado de innovación terapéutica que el CMENM y otros centros de información nacionales e internacionales de reconocido prestigio, han asignado a estos nuevos medicamentos.

Tabla 1. Categorías de clasificación de los nuevos medicamentos según su innovación terapéutica

CALIFICACIÓN	DEFINICIÓN	EVALUACIÓN COMITÉ MIXTO	EVALUACIÓN OTROS CENTROS DE INFORMACIÓN
0	No valorable: información insuficiente La bibliografía disponible sobre la novedad es insuficiente, poco concluyente o no se dispone de ensayos clínicos de calidad frente a comparadores adecuados, lo que no permite identificar su grado de aportación terapéutica.		
1	No supone un avance terapéutico La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizado.	Dapagliflozina, lixisenatida, desvenlafaxina, glicopirronio bromuro	Ingenol mebutato, ulipristal
2	Aporta en situaciones concretas La novedad puede ser de utilidad en alguna situación clínica y/o en un grupo determinado de pacientes.		
3	Modesta mejora terapéutica La novedad aporta ventajas relacionadas con la comodidad posológica y/o el coste del tratamiento.		
4	Importante mejora terapéutica La novedad representa una clara ventaja en términos de eficacia y/o seguridad frente a las alternativas terapéuticas disponibles para la misma indicación o condición clínica.		

DAPAGLIFLOZINA^{1-8,10,11}

OTROS FÁRMACOS HIPOGLUCEMIANTES, EXCLUYENDO INSULINAS. A10BX

Nombre comercial	Presentaciones (PVP €)	Condiciones de dispensación	Indicación
Forxiga®	10 mg 28 comprimidos (55,95€)	Con receta médica y visado de inspección	Doble terapia en combinación con metformina en lugar de la asociación de metformina con sulfonilurea, en pacientes adultos de 18 o más años para mejorar el control glucémico cuando la metformina en monoterapia junto con dieta y ejercicio no consigue un control glucémico adecuado

Dapagliflozina es el primer antidiabético oral de una nueva clase terapéutica que actúa inhibiendo de forma específica y reversible la reabsorción renal de glucosa y por tanto, incrementando su eliminación renal. Aunque tiene otras indicaciones autorizadas, en monoterapia y en combinación con otros hipoglucemiantes, la única financiada es la doble terapia con metformina en las condiciones que arriba se detallan.

La dapagliflozina en monoterapia y en triple terapia no se ha evaluado frente a ningún comparador activo. En doble terapia con metformina, único estudio frente a comparador de referencia, dapagliflozina mostró una eficacia no inferior a glipezida. Estudios indirectos mostraron una eficacia limitada de dapagliflozina en la reducción de la hemoglobina glicosilada HbA1c, muy similar a las gliptinas y a pioglitazona³, efectos positivos sobre el peso junto a dieta y ejercicio (reducción entre 2 y 3 kg) y un ligero descenso de la presión arterial^{1,2}.

Debido a su mecanismo de acción, la principal limitación del uso de dapagliflozina es la función renal deteriorada ya que puede afectar a su eficacia. No se recomienda en pacientes con insuficiencia renal, ni en pacientes mayores de 75 años ya que no existe experiencia y tienen más probabilidad de tener la función renal alterada⁴. Se debe monitorizar la función renal antes de iniciar el tratamiento o si existe tratamiento concomitante con medicamentos que puedan empeorarla (IECA o ARA II) y

posteriormente, al menos una vez al año.

Por lo general, presenta una baja incidencia de hipoglucemias, también debido a su mecanismo de acción, pero que suele aumentar al asociarse con sulfonilureas o insulina^{1,4}. Además, aumenta la diuresis y puede producir un ligero descenso de la presión arterial, más pronunciado en pacientes con concentraciones elevadas de glucosa en sangre. En pacientes con enfermedades intercurrentes que puedan conducir a una depleción del volumen (por ejemplo enfermedad gastrointestinal), se debe realizar una estrecha monitorización del estado del volumen (exploración física, medición de la tensión arterial, pruebas analíticas incluyendo hematocrito) y de los electrolitos. Si fuera necesario, se recomienda la interrupción temporal del tratamiento hasta que este volumen se corrija. Dapagliflozina puede dar lugar también a glucosuria y aumentar la incidencia de infecciones urinarias y genitales.

La corta duración de los estudios no permite establecer la eficacia y seguridad de dapagliflozina a largo plazo, especialmente respecto al potencial incremento del riesgo de tumores y sobre la función renal. La EMA ha incluido en el plan de seguimiento post-comercialización monitorizar los riesgos potenciales de aparición de tumores de vejiga, próstata y mama, de eventos cardiovasculares y de insuficiencia renal. Su pauta de administración no presenta ventajas frente a las terapias de combinación recomendadas y su coste es similar al de las gliptinas.

Dapagliflozina es un antidiabético oral con nuevo mecanismo de acción que no ha demostrado ventajas relevantes respecto a las terapias combinadas recomendadas. La corta duración de los estudios **no permite establecer su eficacia y seguridad a largo plazo**. Su pauta de administración no presenta ventajas frente a las terapias de combinación recomendadas y su coste es similar al de las gliptinas.

LIXISENATIDA^{1-3,5,6,8-10,12-18}

OTROS FÁRMACOS HIPOGLUCEMIANTES, EXCLUYENDO INSULINAS. A10BX

Nombre comercial	Presentaciones (PVP €)	Condiciones de dispensación	Indicación
Lyxumia®	10 mcg/dos 14 dosis inyectable precargado subcutánea (62,29 €) 20 mcg/dos 14 dosis 2 inyectable precargado subcutánea (124,57 €)	Con receta médica y visado de inspección	Tratamiento de la diabetes mellitus (DM) tipo 2 en adultos para alcanzar el control glucémico, en combinación con medicamentos hipoglucemiantes y/o insulina basal cuando estos, junto con la dieta y el ejercicio, no proporcionan un control glucémico adecuado

Lixisenatida es el tercer hipoglucemiante análogo de GLP-1 de administración subcutánea –como exenatida y liraglutida- comercializado en España. Está autorizada en terapia dual o triple en combinación con hipoglucemiantes y/o insulina para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) cuando estos, junto con la dieta y el ejercicio, no proporcionan un control glucémico adecuado^{1,2}. Su uso se ha restringido mediante visado a adultos con sobrepeso e índice de masa corporal (IMC) > 30 Kg/m². La dosis inicial es de 10 mcg/24 h durante 14 días y la dosis de mantenimiento, a partir del día 15, una dosis fija de 20 mcg/24 h^{2,8}.

No existen estudios comparativos de lixisenatida frente a los hipoglucemiantes de elección en DM2 (metformina +/- sulfonilurea +/- insulina). Se desconoce su efecto sobre la morbilidad asociada a DM2, ya que en todos los estudios la variable de eficacia evaluada fue la hemoglobina glicosilada HbA1c (variable subrogada).

Lixisenatida como terapia añadida a diversos fármacos hipoglucemiantes se mostró más eficaz que placebo en todos los estudios, desde el ini-

cio del tratamiento hasta la semana 24^{12-15,17,18}. Las reducciones absolutas de HbA1c estuvieron comprendidas entre -0,71% y -0,92% (diferencia frente a placebo: entre -0,32% y -0,74%). La reducción media de peso en todos los estudios comparada con placebo fue aproximadamente 1 kg.

Lixisenatida se evaluó frente a exenatida, ambas en terapia combinada con metformina, en un ensayo de diseño abierto¹⁶. La reducción media de HbA1c en la semana 24 fue -0,79% para lixisenatida y -0,96% para exenatida (diferencia 0,17%; IC95%: 0,033 a 0,297). Considerando como margen de inferioridad 0,3%, recomendado por la EMA, lixisenatida no logró demostrar la no-inferioridad. Además, la reducción media de peso fue significativamente menor con lixisenatida que con exenatida (diferencia 1,02 Kg IC95% 0,46-1,58). Según los criterios establecidos por el NICE¹⁹ para aconsejar la continuación del tratamiento con GLP-1 en terapia doble o triple, la reducción mínima de HbA1c a los 6 meses debe ser del 1% y la pérdida de peso de un 3%. Lixisenatida no cumplió ninguno de estos criterios.

El perfil de efectos adversos es similar al resto de análogos de GLP-1 aunque con menor incidencia de náuseas e hipoglucemia que exenatida^{2,16}. La pancreatitis aguda y/o cáncer pancreático, el desarrollo de anticuerpos, los efectos cardiovasculares y el desarrollo de carcinoma medular tiroideo

están incluidos en el Plan de Riesgo de la EMA para su estudio en ensayos post-autorización.

Su coste es similar al resto de análogos de GLP-1 y muy superior al de antidiabéticos orales e insulina NPH y glargina.

Lixisenatida no supone avance terapéutico respecto a los antidiabéticos disponibles, ni frente a los de su propio grupo, análogos GLP-1, en eficacia, seguridad, pauta o coste. Por el contrario, son importantes las **incertidumbres** relacionadas con su **eficacia en términos de morbimortalidad** y de **seguridad a largo plazo**.

INGENOL MEBUTATO^{1-3,6,7,19-23}

OTROS QUIMIOTERÁPICOS. D06BX

Nombre comercial	Presentaciones (PVP €)	Condiciones de dispensación	Indicación
Picato®	150 mcg/g gel, 3 tubos unidos de 0,47g (105,22 €) 500 mcg/g gel, 2 tubos unidos de 0,47g (109,45 €)	Con receta médica	Tratamiento cutáneo de la queratosis actínica no hiperqueratósica y no hipertrófica en adultos

Ingenol mebutato (IMB) es un nuevo medicamento tópico para tratar las lesiones queratósicas actínicas cuyo mecanismo de acción no es del todo conocido. Se cree que actúa como inductor de la muerte celular en las lesiones y estimulando la respuesta inflamatoria mediada por células del sistema inmunológico en epidermis y dermis¹⁹. La destrucción de las lesiones es rápida debido a este doble mecanismo de acción, por lo que solo requiere 2-3 días de tratamiento.

Se han realizado varios estudios con IMB, todos ellos frente a placebo. En un análisis conjunto de 4 ensayos clínicos de fase III²⁰, la eficacia de IMB a los 57 días de iniciado el tratamiento mostró mejores resultados en el aclaramiento completo de lesiones en cabeza -cara y cuero cabelludo- (42,2%) que en tronco y/o extremidades (34,1%). La recurrencia de lesiones a largo plazo se evaluó en un análisis de extensión realizado en pacientes que habían logrado el aclaramiento completo de sus lesiones en el día 57. La extensión del análisis conjunto desveló que a los 12 meses la frecuencia de reaparición de queratosis actínica fue de 54% en cabeza y 56% en tronco y/o extremidades²¹.

El tratamiento de la queratitis actínica incluye diversos tipos de intervenciones cuya elección depende, entre otros factores, del número y localización de las lesiones⁶. Se utilizan los procedimientos ablativos -crioterapia y curetaje principalmente-, los agentes farmacológicos tópicos, -5-fluorouracilo diclofenaco e imiquimod- y la terapia fotodinámica. No se dispone de comparaciones directas de IMB con ninguna de estas interven-

ciones. En comparaciones indirectas²², no se han encontrado diferencias clínicamente relevantes en eficacia entre IMB y otros tratamientos tópicos como 5-fluorouracilo, imiquimod y diclofenaco, pero sí en los resultados estéticos obtenidos. En general, salvo con IMB, la eficacia de las distintas intervenciones analizadas fue independiente de la localización de las lesiones.

Debido a su acción irritante puede producir, hasta en piel sana, erosión o ulceración en el sitio de aplicación e incluso ligeras hemorragias. Las lesiones localizadas en cabeza suelen ser más sensibles a la infección que las de otras partes. Los efectos adversos más frecuentes son reacciones cutáneas locales derivadas del propio tratamiento tales como eritema, descamación/formación de escamas, costras, hinchazón y vesículas/pústulas. Con menor frecuencia (<10%) se ha observado prurito, irritación y dolor en el lugar de administración, cefalea y edema parpebral²⁰.

IMB presenta la ventaja de que la duración de tratamiento es solo de tres días. No se dispone de comparaciones directas con otras intervenciones recomendadas en la queratitis actínica y las comparaciones indirectas no han demostrado que su eficacia y seguridad difiera sustancialmente de otros tratamientos tópicos. Se desconoce su eficacia en usos repetidos así como en pacientes que han sido tratados recientemente con alguno de los otros medicamentos indicados.

Respecto al coste directo de un ciclo de tratamiento, IMB no es la alternativa más económica (105€), quedando por detrás de imiquimod (50-84 €, dependiendo de la marca comercial).

Ingenol mebutato es un agente irritante tópico indicado en el tratamiento de la queratosis actínica cuya principal ventaja es la corta duración de su tratamiento. **No se dispone de datos comparativos de eficacia y seguridad** que demuestren su superioridad frente a otras intervenciones recomendadas ni frente al resto de tratamientos tópicos utilizados.

ULIPRISTAL^{1-4,6,9,24-27}

HORMONAS SEXUALES Y MODULADORES GENITALES: ANTIPROGESTÁGENOS. G03XB

Nombre comercial	Presentaciones (PVP €)	Condiciones de dispensación	Indicación
Esmya®	5 mg 28 comprimidos (175,72 €)	Con receta médica y visado de inspección	Tratamiento preoperatorio de síntomas moderados y graves de miomas uterinos en mujeres adultas en edad reproductiva

Ulipristal es un modulador selectivo de los receptores de progesterona que ya fue autorizado como anticonceptivo oral de emergencia (Ellaone®, 30mg 1 comprimido) en el año 2009 y que ahora ha obtenido una nueva indicación

para tratar a mujeres con miomas uterinos antes de someterse a cirugía^{1,2}.

La eficacia clínica de ulipristal ha sido evaluada en 2 ensayos clínicos pivotaes, uno frente a placebo (PEARL I²⁴) y otro de no inferioridad fren-

te a leuprorelina (PEARL II²⁵). En ambos estudios la duración de tratamiento fue de 3 meses y se utilizaron dos dosis diferentes de ulipristal (5 y 10 mg/día). En comparación con la administración mensual de leuprorelina (375 mg IM), las dos dosis de ulipristal demostraron la no inferioridad en la variable principal, control de la hemorragia uterina a la semana 13 (% de mujeres respondedoras: 89% leuprorelina, 90% ulipristal 5 mg y 98% ulipristal 10 mg), y también en la reducción de la anemia asociada. Por el contrario, en la reducción del tamaño de los miomas más grandes (53% leuprorelina, 36% ulipristal 5 mg y 42% ulipristal 10 mg) y del volumen global uterino (47% leuprorelina, 20% ulipristal 5 mg y 22% ulipristal 10 mg), ambas dosis fracasaron en demostrar la no inferioridad.

En el estudio PEARL II la dosis de 10 mg de ulipristal obtuvo mejores resultados de eficacia que la dosis de 5 mg, sin embargo, debido a su perfil de seguridad y tolerabilidad no ha sido autorizada.

Los resultados de un estudio adicional (PEARL III y su extensión²⁶), en el que se evaluó la eficacia de varios ciclos de 3 meses de tratamiento intermitente con ulipristal 10 mg, han conducido a remplazar la limitación

inicial de un solo ciclo a un máximo de dos ciclos de 5 mg/día. No obstante, hay que tener en cuenta que en todos los ciclos del estudio PEARL III la dosis utilizada fue 10 mg/día y la indicación autorizada es de 5 mg/día por ciclo. Se desconoce si la administración de la mitad de dosis en ciclos repetidos tendrá un efecto similar al observado en dicho estudio y también si su eficacia sería comparable a la de leuprorelina administrada durante 6 meses.

Los efectos adversos más frecuentes de ulipristal fueron los sofocos y el dolor de cabeza, sin contar la amenorrea ya que se considera una consecuencia deseable del tratamiento. En general, fueron similares a los de leuprorelina, salvo los sofocos (leuprorelina 65,3% vs ulipristal 25,8%), aunque hay que tener en cuenta que no se administró ninguna terapia hormonal para mitigar este efecto, y el engrosamiento del endometrio, más acentuado con ulipristal (11% vs 1%).

En cuanto a la pauta, no se dispone de estudios de adherencia pero, en principio, la administración diaria oral durante tres meses de ulipristal no parece aportar ventajas sobre las 3 inyecciones IM (1 al mes) de los análogos de la GnRH (leuprorelina o triptorelina).

Ulipristal es una alternativa farmacológica más para el tratamiento de los miomas antes de la cirugía. Su administración en un único ciclo no aporta beneficios adicionales sobre leuprorelina. En ciclos repetidos, a la dosis recomendada (5 mg/día), no se dispone de datos para hacer valoraciones. Su pauta diaria no ha demostrado beneficios de adherencia frente a la inyección trimestral de los análogos de la GnRH (leuprorelina o triptorelina).

DESVENLAFAXINA 2,9,28-37

OTROS ANTIDEPRESIVOS. N06AX

Nombre comercial	Presentaciones (PVP €)	Condiciones de dispensación	Indicación
Pristiq®	50 mg 28 comprimidos liberación modificada (23,17 €) 100 mg 28 comprimidos liberación modificada (37,06 €)	Con receta médica	Tratamiento del trastorno depresivo mayor en el adulto.

Desvenlafaxina es el tercer antidepresivo del grupo de los inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina (ISRSN) comercializado en nuestro país. En realidad no es exactamente un nuevo principio activo sino que se trata del principal metabolito activo de venlafaxina. En 2008 y teniendo en cuenta que la patente de venlafaxina caducaría en 2010, el laboratorio solicitó la autorización de su metabolito activo. Desvenlafaxina fue autorizada por la FDA, pero la evaluación provisional realizada por el CHMP de la EMA consideró que su eficacia no quedaba demostrada convincentemente y que su relación beneficio-riesgo no era favorable²⁸, por lo que el laboratorio retiró la solicitud de autorización. Más tarde, y prácticamente con el mismo desarrollo clínico, desvenlafaxina ha sido autorizada en España por procedimiento nacional.

La dosis recomendada es de 50 mg una vez al día, aunque se puede incrementar a intervalos sin superar la dosis de 200 mg.

Se metaboliza por el citocromo P450 (isoenzima CYP3A4), pero en menor medida que su homólogo la venlafaxina, por lo que teóricamente su potencial de interacciones farmacocinéticas podría ser menos relevante. No obstante, en su ficha técnica se recomienda precaución si se administra de forma concomitante con un inhibidor de CYP3A4. Las interacciones farmacodinámicas con medicamentos que pueden producir síndrome serotoninérgico, síndrome maligno, hemorragias, etc. son las mismas que las de su precursor venlafaxina. En su metabolismo apenas interviene la ruta metabólica de CYP2D6, por lo que su farmacocinética es similar en individuos con fenotipo metabolizador lento y rápido².

La eficacia clínica de desvenlafaxina en el tratamiento de la depresión mayor **a corto plazo** (8 semanas) se evaluó frente a placebo en ocho ensayos clínicos a dosis fijas y flexibles, de 50 a 400 mg, pero solo dos de estos estudios^{30,31} incluyeron un rango de dosis consistente con las dosis autorizadas. Los resultados de estos dos ensayos fueron contradictorios para la dosis de 100 mg en la variable principal (disminución

de la puntuación en la escala Hamilton desde situación basal) y de relevancia clínica cuestionable en cuanto al porcentaje de respondedores. Más recientemente, y dado que la EMA consideró los resultados presentados poco convincentes, se realizaron otros dos estudios adicionales^{32,33} que concluyeron que la dosis de 50 mg/día es la mínima eficaz. Sin embargo, a dosis más altas continuamos sin evidencia que avale su utilización.

En cuanto al **mantenimiento del efecto a largo plazo** tampoco hay evidencia para el rango de dosis recomendado. De los dos estudios realizados, el presentado a la EMA utilizó dosis superiores a las habituales (200-400 mg/día), y el otro únicamente evaluó la dosis de 50 mg³⁴.

Con respecto a la eficacia frente a otros antidepresivos aunque no se dispone de comparaciones directas, dos estudios incluyeron venlafaxina retard como comparador activo. En ninguno de ellos desvenlafaxina (200-400 mg/día) mostró diferencias frente a placebo y venlafaxina solo fue superior a placebo en el estudio que se utilizó a dosis altas (150-225 mg/día). En comparación con duloxetine, en el análisis por intención de tratar de 615 pacientes, no se observaron diferencias significativas en la tasa de respondedores frente a placebo (38%), con ninguna dosis de desvenlafaxina 50 mg (39%) y 100 mg (49%), ni tampoco con duloxetine 60 mg (47%)³⁵.

El perfil de seguridad de desvenlafaxina es similar al del resto de ISRSN. Los efectos adversos más frecuentes son de tipo gastrointestinal (nauseas, mareos, estreñimiento), trastornos del sueño, ansiedad y disfunción eréctil entre otros. La tolerabilidad es dosis-dependiente, a dosis mayores a 100 mg/día los efectos adversos se dan con mayor frecuencia. Los efectos adversos atribuidos a su efecto noradrenérgico (hipertensión, alteraciones cardíacas) son los mismos que con venlafaxina, por lo que también es preciso controlar regularmente la presión arterial de los pacientes que reciben tratamiento con desvenlafaxina.

Las mayores incertidumbres sobre esta molécula están relacionadas con la eficacia a distintas dosis. Aunque se han autorizado dosis de 50-200 mg, existe una **falta clara de evidencia a dosis superiores a 50 mg y también, en pacientes mayores de 65 años**. En su evaluación de 2009 la EMA ya mencionó que las dosis de desvenlafaxina que se pretendían autorizar (50, 100 y 200 mg) no eran equivalentes a las dosis de venlafaxina recomendadas (75-375 mg), ya que, según la farmacocinética, casi la totalidad de venlafaxina (80%) se transforma en su metabolito activo.

Además, hay que tener en cuenta que la clave de utilizar un ISRSN está en su efecto dual (serotoninérgico y noradrenérgico). En el caso

de venlafaxina el efecto noradrenérgico no se alcanza hasta dosis superiores a 150 mg, pero con desvenlafaxina no se sabe cuál sería esta dosis. Es de esperar que, en base a los datos farmacocinéticos, esto suceda a 120 mg -dosis equipotente a 150 mg de venlafaxina-, sin embargo esto es algo que de momento se desconoce. Si se utiliza desvenlafaxina a dosis insuficientes su efecto será únicamente como ISRS, pero probablemente con peor perfil de seguridad y un coste más elevado que los ya conocidos ISRS (paroxetina, sertralina, citalopram, etc.). Los fármacos de efecto dual ISRSN están recomendados como segunda línea de tratamiento en pacientes que no toleran o no responden a los ISRS^{36,37}.

Desvenlafaxina, metabolito activo de venlafaxina, no ha demostrado aportar ventajas sustanciales de eficacia y seguridad respecto a su precursor. En los ensayos clínicos se han observado incertidumbres relacionadas con la eficacia a las distintas dosis. **Se desconoce a qué dosis de desvenlafaxina se alcanza el efecto dual serotoninérgico y noradrenérgico**. Su perfil de seguridad es similar al del resto de ISRSN.

GLICOPIRRONIO BROMURO^{1-8,38-42} OTROS AGENTES CONTRA PADECIMIENTOS OBSTRUCTIVOS DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS INHALATORIOS. R03BB

Nombre comercial	Presentaciones (PVP €)	Condiciones de dispensación	Indicación
Seebri Breezhaler® Enurev Breezhaler®	44 mcg 30 cáps inh (47,61€)	Con receta médica	Tratamiento broncodilatador de mantenimiento para el alivio de los síntomas en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

El bromuro de glicopirronio es un nuevo broncodilatador anticolinérgico inhalado de acción larga (LAMA) con mayor selectividad por receptores M3 que M2. Igual que tiotropio, debe administrarse una vez al día y más o menos a la misma hora. No está indicado para el tratamiento inicial de episodios agudos de broncoespasmo sino para el tratamiento de mantenimiento y alivio de síntomas de la EPOC. No existen estudios comparativos directos con broncodilatadores beta-2 adrenérgicos de larga duración (LABA): salmeterol, formoterol e indacaterol.

La eficacia y seguridad de glicopirronio se ha evaluado en cuatro ensayos clínicos, los estudios GLOW³⁸⁻⁴¹. Tres frente a placebo (GLOW1, GLOW2 y GLOW3), de los que el GLOW2, de diseño abierto, incluyó un brazo con tiotropio, y uno, el GLOW 5, de no inferioridad, frente a tiotropio.

En comparación con placebo, glicopirronio obtuvo diferencias significativas en los resultados de la variable principal FEV1 en el GLOW1: 108 ml (IC95% 79-137) y en el GLOW2: 97 ml (IC 95% 64,6-130,2). Las diferencias de tiotropio frente a placebo para esta misma variable también fueron significativas: 83 ml (IC 95% 45,6-121,4), pero ninguno de los resultados obtenidos en FEV1 alcanzó la relevancia clínica establecida en 120 ml. En el GLOW3, glicopirronio fue superior a placebo en la variable principal -capacidad de resistencia al ejercicio físico-, aunque hay que señalar que esta variable no fue la recomendada por la EMA⁴² como variable de primera elección, y la duración del estudio fue de solo 3 semanas.

En cuanto a comparaciones directas con otros fármacos, en el estudio GLOW5 glicopirronio demostró la no inferioridad frente a tiotropio en FEV1 (103 ml vs 99 ml) pero no pudo demostrar la superioridad. Los resultados obtenidos en FEV1 tampoco fueron relevantes para ninguno de los dos fármacos. En variables secundarias como la mejora en las medidas del Índice

de Transición de la disnea, la calidad de vida mediante el cuestionario SGRQ, no se observaron diferencias significativas entre los dos grupo de tratamiento, pero sí en el empleo de medicación de rescate (medido como el número medio de puffs) que fue más baja en los pacientes tratados con glicopirronio, aunque sin alcanzar la relevancia clínica establecida. En relación a las tasas de exacerbaciones se mostraron reducciones similares, de 0,38/año y de 0,35/año, en los grupos de glicopirronio y tiotropio respectivamente, aunque se precisaría de ensayos de mayor duración (de al menos un año) para evaluar este parámetro adecuadamente.

Respecto a su seguridad, el agravamiento de la EPOC se describió como el evento adverso más frecuente en todos los estudios. Su perfil de seguridad parece similar al de tiotropio aunque los datos no son concluyentes debido a la corta duración del estudio GLOW5 (12 semanas). En este estudio el agravamiento de la EPOC mostró una frecuencia superior al tiotropio (15,3% vs. 17,6%), mientras que cefalea (glicopirronio: 3,7% vs. tiotropio: 2,1%), infección de vías respiratorias altas (glicopirronio: 2,8% vs. tiotropio: 1,5%) e infección urinaria (glicopirronio: 1,2% vs. tiotropio: 0,3%) fueron más frecuentes en el grupo de glicopirronio. Por el momento la seguridad de glicopirronio a largo plazo es incierta. Teniendo en cuenta el riesgo potencial de efectos adversos específicos de este grupo de medicamentos, su plan de riesgos recomienda seguimiento postcomercialización de las reacciones adversas de tipo cardiovascular y cerebrovascular.

Entre las limitaciones de los estudios cabe destacar la corta duración de los mismos, insuficiente para valorar algunos parámetros adecuadamente, así como la exclusión de pacientes con factores de riesgo cardiovascular y, en algún caso, con enfermedad cardiovascular establecida⁴¹ que puede afectar a los resultados de seguridad de los estudios.

Glicopirronio es un anticolinérgico de larga duración de administración única diaria. En comparación directa frente a tiotropio, glicopirronio ha demostrado no-inferioridad, pero no superioridad. La pauta es semejante a tiotropio. La **seguridad a largo plazo todavía es incierta** y se precisan estudios de mayor duración frente a los comparadores de referencia.

Bibliografía

Acceso a fuentes bibliográficas abril-mayo 2014

- Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Public Assessment Reports for dapagliflozin, lixisenatide, ingenol mebutate, ulipristal acetate, glycopyrronium bromide. European Medicines Agency (EMA). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&url=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Forxiga®, Lyxumia®, Picato®, Esmya®, Pristiq®, Seebri Breezhaler®. Disponible en: <http://www.aemps.es/>
- Scottish Medicines Consortium. Dapagliflozin, lixisenatide, ingenol mebutate, ulipristal acetate, glycopyrronium bromide. Disponible en: http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice_Directory/SMC_Advice_Directory
- Regional Drugs and Therapeutics Centre (RDTC). New Drug Evaluation. Dapagliflozin, ulipristal, glycopyrronium bromide. Disponible en: <http://rdtc.nhs.uk/publications/publication-type/new-drug-evaluations>
- Rational Assessment of Drugs and Research (RADAR). National Prescribing Service. Dapagliflozin, lixisenatide, glycopyrronium bromide. Disponible en: <http://www.nps.org.au/publications/health-professional/nps-radar>
- Drugs and Therapeutics Bulletin (DTB). Articles about: Dapagliflozin, lixisenatide, ingenol mebutate, ulipristal acetate, glycopyrronium bromide. Disponible en: <http://dtb.bmj.com/>
- Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee (MTRAC). Dapagliflozin, ingenol mebutate, glycopyrronium bromide. Disponible en: <http://centreforoptimisation.co.uk/mtrac/>
- Evaluación de Nuevos Medicamentos en España. Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos (CMENM). 2014. Dapagliflozina, lixisenatida, glicopirronio bromuro. Disponible en: http://www.cadime.es/es/listado_medicamentos.cfm#I
- Nuevos fármacos: lixisenatida (Lyxumia®), ulipristal (Esmya®), desvenlafaxina (Pristiq®). Panorama Actual Med 2013;37 (367).
- Type 2 diabetes. The management of type 2 diabetes. NICE clinical guideline 87; march 2010. NHS. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). [internet]. Manchester: NICE [consultado el 11 de abril de 2014]. Disponible en URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12165/44320/44320.pdf>
- Clar C, Gill JA, Court R, et al. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. BMJ Open 2012;Oct 18;2(5). doi:pii: e001007. 10.1136/bmjopen-2012-001007.
- Fonseca VA, Alvarado-Ruiz R, Raccach D, et al. Efficacy and safety of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in monotherapy: a randomized, double-blind, placebo controlled trial in patients with type 2 diabetes (GetGoal-Mono). Diabetes Care 2012;35(6):1225-31.
- Ahrén B, Leguizamo Dimas A, Miossec P, et al. Efficacy and Safety of Lixisenatide Once-Daily Morning or Evening Injections in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Metformin (GetGoal-M). Diabetes Care 2013;36(9):2543-50.
- Riddle MC, Aronson R, Home P, et al. Adding Once-Daily Lixisenatide for Type 2 Diabetes Inadequately Controlled by Established Basal Insulin: A 24-week, randomized, placebo-controlled comparison (GetGoal-L). Diabetes Care 2013;36(9):2489-96.
- Seino Y, Min KW, Niemoeller E, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in Asian patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on basal insulin with or without a sulfonylurea (GetGoal-LASIA). Diabetes Obes Metab 2012 Oct;14(10):910-7.
- Rosenstock J, Raccach D, Korányi L, et al. Efficacy and Safety of Lixisenatide Once Daily Versus Exenatide Twice Daily in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Metformin: A 24-week, randomized, open-label, active-controlled study (GetGoal-X). Diabetes Care 2013; 36(10):2945-51.
- Pinget M, Goldenberg R, Niemoeller E, et al. Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus placebo in type 2 diabetes insufficiently controlled on pioglitazone (GetGoal-P). Diabetes Obes Metab 2013 Nov;15(11):1000-7.
- Riddle MC, Forst T, Aronson R, et al. Adding Once-Daily Lixisenatide for Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Newly Initiated and Continuously Titrated Basal Insulin Glargine: A 24-week, randomized, placebo-controlled study (GetGoal-Duo1). Diabetes Care 2013; 36(9):2497-503
- Therapeutic Goods Administration. Australian Public Assessment Report (AusPAR) for Ingenol Mebutate. Proprietary Product Name. Picato 0.015% and 0.05% gel. LEO Pharma Pty Ltd. Canberra: TGA, 2013. Disponible en: <http://www.tga.gov.au/auspar/auspar-ingenol-mebutate-130606.htm>
- Lebwohl M, Swanson N, Anderson LL, et al. Ingenol mebutate gel for actinic keratoses. N Engl J Med 2012; 366:1010-9.
- Lebwohl M, Shumack S, Stein Gold L, et al. Long-term follow-up study of ingenol mebutate gel for the treatment of actinic keratoses. JAMA Dermatol 2013; 149(6):666-70.
- Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, et al. Gupta AK et al. Interventions for actinic keratoses. Cochrane Database Syst Rev 2012; Issue 12. Art. No: CD004415. doi:10.1002/14651858.CD004415.pub2.
- Dodds, Chia A, Shumack S. Actinic Keratosis: Rationale and Management. Dermatol Ther (Heidelb) 2014. Disponible en: <http://rd.springer.com/article/10.1007%2Fs13555-014-0049-y>
- Donnez J, Tatchuk TF, Bouchard P et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid before surgery (PEARL I). N Engl J Med 2012;366:409-420. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1103182>
- Donnez J, Tomaszewski J, Vázquez F et al. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids (PEARL II). N Engl J Med 2012;366:421-432. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1103180>
- Donnez J, Vázquez F, Tomaszewski, et al. Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate. Fertility and Sterility 2014; 101-6: 1565-73. Disponible en: <https://www.clinicalkey.com/#1/ContentPlayerCtrl/doPlayContent/1-s2.0-S0015028214001460>
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Common Drug Review: CDEC final recommendation: ulipristal acetate. 2013. Disponible en: http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/complete_SR0326_Fibristal_19-Nov-13_e.pdf
- Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Withdrawal assessment report for Ellefore® (EMA/45054/2009). European Medicines Agency (EMA). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Application_withdrawal_assessment_report/2010/01/WC500064246.pdf
- Cardoner Álvarez, N. Desvenlafaxina, un nuevo IRSN para el tratamiento de la depresión mayor: revisión de la literatura. Psiquiatría Biol 2013;20 (1-2):2-7.
- Liebowitz MR, Manley AL, Padmanabhan SK, et al. Efficacy, safety, and tolerability of desvenlafaxine 50 mg/day and 100 mg/day in outpatients with major depressive disorder. Curr Med Res Opin 2008;24:1877-90.
- Boyer P, Montgomery S, Lepola U, et al. Efficacy, safety, and tolerability of fixed dose desvenlafaxine 50 and 100 mg/day for major depressive disorder in a placebo-controlled trial. Int Clin Psychopharmacol 2008;23:243-53.
- Iwata N, Tourian KA, Hwang E, et al. Efficacy and safety of desvenlafaxine 25 and 50 mg/d in a randomized, placebo-controlled study of depressed outpatients. J Psychiatr Pract 2013; 13:5-14.
- Liebowitz MR, Tourian KA, Hwang E, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled study assessing the efficacy and tolerability of desvenlafaxine 10 and 50 mg/day in adult outpatients with major depressive disorder. BMC Psychiatry 2013;13:94.
- Rosenthal JZ, Boyer P, Viallet C, et al. Efficacy and safety of desvenlafaxine 50 mg/d for prevention of relapse in major depressive disorder: a randomized controlled trial. J Clin Psychiatry 2013;74(2):158-66.
- Tourian K, Padmanabhan SK, Groark J, et al. Desvenlafaxine 50 and 100 mg/d in the treatment of major depressive disorder: an 8-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial and a post hoc pooled analysis of three studies. Clin Ther 2009;31:1405-23
- Depression in adults. NICE clinical guideline 90. October 2009. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12329/45888/45888.pdf>
- Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión Mayor en el Adulto. SNS. 2008. Disponible en: <http://www.guiasalud.es/egpc/depresion/completa/general/copyright.html>
- D'Urzo A, Ferguson GT, van Noord J, et al. Efficacy and safety of once-daily NVA237 in patients with 3. moderate-to-severe COPD: the GLOW1 trial. Respiratory Research 2011;12:156
- Kerwin E, Hébert J, Gallagher N, et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and 4. tiotropium in patients with moderate-to-severe COPD over 52-weeks: The GLOW2 study. Eur Respir J 2012; 40:1106-14. DOI:10.1183/09031936.00040712.
- Beeh K, Singh D, Di Scala L, et al. Once-daily NVA237 improves exercise tolerance from the 2. first dose in patients with COPD: the GLOW3 trial. International Journal of COPD 2012; 7:503-13.
- Chapman KR, Beeh KM, Beier J, et al. A blinded evaluation of the efficacy and safety of glycopyrronium, a once-daily long-acting muscarinic antagonist, versus tiotropium, in patients with COPD: the GLOW5 study. Pulmonary Medicine. 2014;14:1-11.
- Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Jun 2012 EMA/CHMP/483572/2012 -corr1. European Medicines Agency [Internet]. London: The Agency [consultado 06 de mayo de 2013]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu>