

INFORME DE EVALUACIÓN

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS

Principio activo: **APOMORFINA**

Nombre Comercial y presentación: UPRIMA® (Abbott)
TALUVIAN® (Esteve)

UPRIMA® (Abbott), TALUVIAN® (Esteve) UPRIMA®, TALUVIAN® 2mg 2 comp sublinguales 17,78€ (2.958pts) UPRIMA®, TALUVIAN® 2mg 4 comp sublinguales 35,56€ 5.917pts) UPRIMA®, TALUVIAN® 3mg 2 comp sublinguales 20,75€ (3.453pts) UPRIMA®, TALUVIAN® 3mg 4 comp sublinguales 41,51€ (6.906pts)	Condiciones de dispensación: - Con receta médica. - No financiable. Fecha evaluación: Diciembre 2001
---	--

INDICACIONES APROBADAS (1):

Tratamiento de disfunción eréctil (DE), que es la incapacidad para conseguir o mantener una erección suficiente para una relación sexual satisfactoria.

Para que apomorfina sea eficaz se requiere estimulación sexual.

MECANISMO DE ACCIÓN (1,2):

Es agonista dopaminérgico. Actúa a nivel de SNC, particularmente en la región hipotalámica del cerebro involucrada en la mediación de la erección (fundamentalmente sobre los receptores D1 y D2 de dopamina), incrementando la actividad del sistema parasimpático y la liberación de oxitocina, lo que aumenta el flujo sanguíneo del pene y relaja el músculo liso del cuerpo cavernoso, facilitando la erección.

DATOS FARMACOCINÉTICOS:

Se absorbe rápidamente por vía sublingual, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas en 40-60 minutos. Debido al extenso metabolismo de primer paso, es casi ineficaz cuando se traga.

Se une a proteínas plasmáticas en un 90%. Se metaboliza extensamente en el hígado, y los metabolitos, inactivos, se eliminan básicamente por orina y heces (1).

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN (1,2)

El comprimido debe colocarse debajo de la lengua y dejar que se disuelva (el tiempo de disolución en la mayoría de los pacientes es de 10 min). Se debe administrar aproximadamente 20 minutos antes de la actividad sexual. La dosis inicial recomendada es de 2 mg. Puede aumentarse a 3 mg en dosis posteriores para alcanzar el efecto deseado, pero debe dejarse transcurrir un tiempo mínimo de 8 horas entre una administración y la siguiente.

Se debe aconsejar al paciente que beba un poco de agua antes de la toma, para favorecer la disolución del comprimido.

El tiempo medio de comienzo de la erección es de 18-19 minutos (intervalo de confianza 16-21 minutos, aproximadamente) desde que el comprimido se coloca bajo la lengua.

EFICACIA CLÍNICA:

Se han publicado sólo dos de los Ensayos Clínicos realizados para evaluar la eficacia y seguridad de apomorfina (APO) sublingual en el tratamiento de la DE, a diferentes dosis (3,4). Además otros cuatro ensayos se han publicado en forma de abstract (ver tabla anexa).

Los dos EC publicados son multicéntricos, randomizados, doble ciegos, y engloban en total a 865 pacientes. La eficacia observada en ellos fue de 47,5% para la dosis de 2-4 mg frente a 34,5% para placebo (3) y de 46,9% para APO 3 mg frente a 32,3% para placebo (4), si bien este último ensayo puede considerarse de baja calidad. Existe además la duda de si los resultados de estos ensayos pueden ser válidos para la población general con DE, debido a sus estrictos criterios de exclusión y al hecho de haber realizado un

test previo a la inclusión para “seleccionar” a los pacientes en función de su capacidad para alcanzar una rigidez mínima en el pene.

La información manejada por el Comité Evaluador de la EMEA para proceder a la autorización del fármaco en la Unión Europea es mucho más abundante, según se desprende del documento de Discusión Científica disponible en su página web (2). Así, al menos se evaluaron datos de 1070 pacientes que habían tomado como mínimo una dosis de APO sublingual, concluyendo que la eficacia (medida como el % medio de intentos de coito resultantes en una erección lo suficientemente firme para la penetración) es de **45,1%** para la dosis de **2 mg** (35% para placebo). Para la dosis de **3 mg** la eficacia es de **50%** (30% placebo) (1).

No se dispone de ensayos comparativos con sildenafilo ni alprostadilo, las alternativas terapéuticas existentes.

SEGURIDAD (1)

- RAM

Los efectos adversos más frecuentes de apomorfina son las náuseas y el dolor de cabeza, que en los ensayos clínicos presentados para la autorización del medicamento aparecen en el 7% de los casos. Las náuseas son dosis-dependientes y, en general, leves y transitorias. Otros efectos adversos frecuentes son los mareos (4%), bostezos y somnolencia (1).

El efecto adverso potencialmente más grave es el síncope. En los estudios realizados lo han sufrido el 0.2% de los casos a la dosis recomendada (1). Según los investigadores parece tener una naturaleza neurogénica (vasovagal) y no cardiogénica. Se aconseja no conducir ni manejar maquinaria peligrosa hasta 2 horas después de tomar el medicamento.

- Contraindicaciones, precauciones

Apomorfina está contraindicada en angina grave inestable, infarto de miocardio reciente, fallo cardiaco grave o hipotensión y en condiciones en las que la actividad sexual no se aconseje (1).

Debe utilizarse con precaución en pacientes con hipertensión no controlada o antecedentes de hipotensión postural.

- Interacción con alimentos y medicamentos

Está contraindicado en combinación con agonistas o antagonistas de dopamina que actúen por vía central. Los medicamentos antihipertensivos y los nitratos aumentan la posibilidad de síntomas vasovagales y descensos de la presión arterial en reposo por lo que se recomienda precaución al asociar apomorfina a estos medicamentos. El alcohol puede aumentar la incidencia y alcance de la hipotensión.

No se ha visto interacción con antieméticos como ondansetron, proclorperazina y domperidona. (1)

- Utilización en grupos especiales

Si existe insuficiencia renal grave no se deberá sobrepasar la dosis de 2mg. En insuficiencia hepática se valorará que el beneficio sea superior al riesgo y se tendrá precaución si hay que aumentar la dosis de 2mg (1).

En uno de los ensayos clínicos presentados a instancias del Comité Evaluador (CPMP) para la autorización del medicamento en Europa, se estudia la eficacia de apomorfina en pacientes diabéticos. El estudio M97-804 es randomizado, doble-ciego, controlado con placebo y transversal y estudia la eficacia de dosis fijas de 4mg y 5mg de apomorfina sublingual. Se incluyen 218 pacientes con diabetes tipo I o II de los cuales completan el estudio 170. Se estudian los mismos resultados que en los estudios pivotaes. El resultado principal (porcentaje de intentos que resultan en una erección suficientemente firme para el coito) es estadísticamente significativo para la dosis de 4mg (25% APO vs 15% placebo, $p=0.02$) pero no para la de 5mg (34% vs 27%). A pesar de ello, el Comité considera que la eficacia de la dosis de 4mg es seguramente clínicamente irrelevante puesto que el resultado obtenido está por debajo del conseguido con el placebo en otros estudios. El comité concluye que apomorfina no muestra eficacia consistente en pacientes diabéticos incluso a dosis de 4 y 5mg. En uno de los ECA publicados (4) APO 3mg obtiene mejores resultados que placebo en el subgrupo de diabéticos ($n=27$, 39% vs 29% placebo, $p=0.017$), pero el estudio no está diseñado para este resultado y no cambia la ficha técnica.

En los 2 EC publicados se excluyen los pacientes con esclerosis múltiple, lesión medular, enfermedad de Parkinson, hipogonadismo, hiperprolactinemia, diabetes o hipertensión no controlados, prostatectomía radical, deformidad mayor del pene o prótesis peneana, por lo que los datos de eficacia obtenidos no se pueden extrapolar a estos colectivos.

ANÁLISIS COMPARATIVO

No hay ninguna comparación directa entre apomorfina y sildenafilo, fármaco que consideramos de referencia por su vía de administración equiparable y eficacia contrastada. Por comparación indirecta de los ensayos clínicos parece que apomorfina (2mg: 45% vs 35% placebo // 3mg: 50% vs 30% placebo) es menos eficaz que sildenafilo (69% vs 22% placebo, $p < 0.001$). Los criterios de inclusión son más estrictos en el caso de apomorfina ya que se requiere tener una respuesta de al menos 55% en la plestismografía peneana (RigiScan Plus). Apomorfina no ha demostrado su eficacia en diabéticos ni lesionados medulares y sildenafilo sí.

En cuanto al perfil de efectos adversos leves, su frecuencia y magnitud podría considerarse similar a las dosis autorizadas en ambos casos. En el caso de los efectos adversos graves, habría que clarificar la frecuencia y gravedad del síncope provocado por apomorfina en condiciones reales, ya que el consumo de alcohol puede aumentar la incidencia y el alcance de la hipotensión. También queda por determinar la causalidad de sildenafilo en muertes de origen cardiovascular, que no ha sido probada por el momento.

No hay datos sobre la eficacia de apomorfina en los pacientes que no responden a sildenafilo.

	A POMORFINA (1,3,4)	SILDENAFILO (5,6)
Mecanismo de acción	Acción central Agonista de los receptores de dopamina	Acción periférica Inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 específica GMPc de los cuerpos cavernosos
Población estudio	RigiScan Plus: al menos 55% (valor normal 70%)	Todo tipo de DE
Eficacia	2mg: 45% vs 35% placebo 3mg: 50% vs 30% placebo	69% vs 22% placebo, $p < 0.001$ (6) 25mg: 62%; 50mg: 74%; 100mg 82%; placebo: 25% (5)
En diabetes	No ha demostrado eficacia	59% vs 10% placebo (5)
Lesión medular	No estudiado	83% vs 10% placebo (5)
Interacciones	Precaución si nitratos	Metabolismo por CYP3A4: no administrar con ritonavir Contraindicado con nitratos
Seguridad	Náuseas, 7%; cefalea, 7%; mareos, 4%; somnolencia Raro: síncope	Cefalea, 12.8%; enrojecimiento, 10.4%; dispepsia 4.6% Trastornos visuales, 1.9% (con 100mg hasta 11%) La causalidad de sildenafilo en muertes de origen cardiovascular no ha sido probada por el momento.
Inicio de acción	20 minutos	60 minutos (ficha téc: mediana (de rigidez): 25 min, que podría mantenerse hasta 4 horas con estimulación sexual.
Coste/unidad(*)	1479-1727 pts 8.89-10.38 €	1479-1727-2095 pts 8.89-10.38-12.59 €

(*) Coste/unidad de Uprima 2-3 mg; Coste/unidad de Viagra 25-50-100 mg.

CONCLUSIÓN

Apomorfina es un agonista de los receptores dopaminérgicos con acción central que ha sido autorizado para el tratamiento de la disfunción eréctil, por vía sublingual.

La eficacia (medida como el % medio de intentos de coito resultantes en una erección lo suficientemente firme para la penetración) para la dosis de 2 mg, es modesta (45,1% frente a 35% para placebo). Para la dosis de 3 mg la eficacia es de 50% (30% placebo) (1). En estudios de optimización de dosis, entre el 89% y 94% de los hombres consideraron insuficiente la dosis de 2 mg, necesitando dosis de 4mg, 5mg o 6mg; sin embargo, estas dosis no han sido comercializadas por los efectos adversos que provocan (náuseas principalmente).

Queda sin despejar la duda de si las poblaciones incluidas en los ensayos de apomorfina pueden ser representativas de la población general con DE, o si se han seleccionado pacientes de alguna manera más “respondedores” que los incluidos en los ensayos con sildenafil. A pesar de ello, y aunque no se dispone de ensayos comparativos con sildenafil, de las comparaciones indirectas parece deducirse que apomorfina es menos eficaz (sildenafil 69% vs 22% placebo, $p < 0.001$).

En cuanto al perfil de efectos adversos leves, su frecuencia y magnitud podría considerarse similar, a las dosis autorizadas en ambos casos. En el caso de los efectos adversos graves, habría que clarificar la frecuencia y gravedad del síncope provocado por apomorfina en condiciones reales, ya que el consumo de alcohol puede aumentar la incidencia y el alcance de la hipotensión.

Sildenafil está contraindicado en pacientes que toman nitratos. En el caso de APO se recomienda precaución en el uso conjunto de ambos medicamentos.

No se puede afirmar que apomorfina sea una alternativa o un fármaco de segunda elección, pues no hay evidencia de que los pacientes que no responden a sildenafil puedan beneficiarse de APO, ni de que sea más seguro en aquellos pacientes en los que sildenafil está contraindicado.

CALIFICACIÓN: * – No aporta nada nuevo

BIBLIOGRAFÍA:

- 1.- Ficha Técnica UPRIMA®
- 2.- Documento “Discusión científica” de la EMEA
- 3.- Dula E et al. Efficacy and safety of fixed-dose and dose-optimization regimens of sublingual apomorphine versus placebo in men with erectile dysfunction. *Urology* 2000;56:130-5.
- 4.- Dula E et al. Double-blind, crossover comparison of 3 mg apomorphine SL with placebo and with 4 mg apomorphine SL in male erectile dysfunction. *Eur Urol* 2001;39:558-564.
- 5.- Ficha Técnica VIAGRA®
- 6.- Goldstein I, Lue TF, Harin PN, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA, for the Sildenafil Group. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *N Engl J Med* 1998;338:1397-404

EFICACIA CLÍNICA

REFERENCIA	DISEÑO Y OBJETIVO	TRATAMIENTO	RESULTADOS	COMENTARIOS
<p>Dula E et al. Urology 2000;56:130-5</p> <p>Puntuación Escala Jadad: 4 puntos.</p>	<p>Multicéntrico, doble ciego, randomizado, controlado con placebo, 8 semanas de duración.</p> <p><u>Objetivo:</u> eficacia y seguridad de distintas dosis de APO sublingual en un esquema de optimización de dosis.</p> <p><u>Criterios de exclusión:</u> Valor mínimo en test RigiScan Esclerosis múltiple Daño en la espina dorsal Enfermedad de parkinson Hipogonadismo Hiperprolactinemia Diabetes o HTA incontroladas Prostatectomía radical Deformidad o prótesis en el pene Tratamiento farmacológico para la DE en los 3 meses anteriores Abuso de drogas o alcohol en los 2 años anteriores SIDA o test VIH positivo Trastorno psiquiátrico mayor Cáncer Alergia a opiáceos Pareja embarazada, lactando, o con un trastorno afectivo mayor</p>	<p>569 pacientes, con test RigiScan de al menos 55% durante 10 min a lo largo de dos noches, que fueron randomizados en 4 grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - grupo de optimización de dosis: 4 semanas de ajuste de dosis, comenzando por 2 mg, que pueden incrementarse a 4 mg la 2ª semana, 5 mg la 3ª, y 6 mg la 4ª semana. Las siguientes 4 semanas se mantiene dosis estable - 5 mg dosis fija 8 semanas - 6 mg dosis fija 8 semanas - placebo 8 semanas 	<p>End point primario: porcentaje de intentos resultantes en una erección lo suficientemente firme para la penetración (se valora mediante respuesta a cuestionario por el paciente)</p> <p>444 completaron el estudio (22% abandonos)</p> <p><u>Eficacia</u> en el grupo 2-4 mg: 47,5% (n=232) vs 34,5% para placebo (p<0,01)</p> <p><u>Efectos adversos:</u> en el grupo de 2-4 mg (n=42) Náuseas: 17% Dolor de cabeza 14% Vértigos 5%...</p> <p>Tiempo medio entre administración e inicio de erección: 23-26 min</p>	<ul style="list-style-type: none"> - No sabemos la importancia que puede tener el hecho de seleccionar a los pacientes mediante el "RigiScan Plus": estamos descartando ya a los pacientes con DE de origen no psicógeno?. Si es así ¿serían aplicables los resultados a la población general con DE?. - Efectos adversos: no disponemos de la tabla con los datos de los efectos adversos en los 569 pacientes; sólo en los 508 que participaron en los dos periodos de tratamiento. Tenemos que "creer" que ha habido un 17% de náuseas en el grupo de 2-4 mg, porque lo dicen los comentarios del estudio. Para el resto de efectos adversos: datos de los 508 pac. Que participaron en los dos periodos (tabla III). Síncope: 7 casos. Ninguno tras la dosis de 2 mg; uno tras la dosis de 4 mg. - En el grupo de optimización de dosis, sólo 7% de pacientes continuaron con 2 mg.
<p>Dula E et al. Eur Urol 2001; 39:558-564.</p> <p>Puntuación Escala Jadad: 2 puntos</p>	<p>Multicéntrico, randomizado, doble ciego, cruzado. 8 semanas de duración.</p> <p><u>Objetivo:</u> eficacia y seguridad de una dosis fija de APO sl de 3 mg comparada con placebo y con la dosis de 4 mg en pacientes con DE.</p> <p><u>Criterios de exclusión:</u> Valor mínimo en test RigiScan Enfermedad neurológica importante Trastornos genitourinarios o psiquiátricos SIDA o test VIH positivo Cáncer en menos de 5 años Historia reciente de abuso de drogas o alcohol Hipersensibilidad a morfina Terapia reciente de DE Uso concomitante de metoclopramida o cisaprida Pareja embarazada, lactando, o con un trastorno afectivo mayor</p>	<p>296 pacientes con ED de distinta etiología y severidad, con test RigiScan de al menos 55% durante 10 min a lo largo de dos noches, se randomizan en dos grupos independientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - un grupo (n=194) compara 3 mg de APO sl vs placebo. Cruzado. - otro grupo (n=102) compara 3 mg con 4 mg de APO sl. Cruzado. 	<p>End point primario: porcentaje de intentos resultantes en una erección lo suficientemente firme para la penetración (se valora mediante respuesta a cuestionario por el paciente)</p> <p>53 pacientes no completaron el estudio (18%). No se especifican motivos. El análisis de los resultados se realizó sobre los sujetos que terminaron el ensayo.</p> <p><u>Eficacia:</u> 46,9% APO 3 mg vs 32,3% placebo (p<0,001).</p> <p>Tiempo medio entre administración e inicio de erección: 18,8 min (IC 95% 17-20 min)</p> <p>No hay diferencias significativas en eficacia entre las dosis de 3 y 4 mg (49% y 50% respectivamente; p>0,40), pero la incidencia de efectos adversos con 4 mg es mayor..</p> <p><u>Efectos adversos:</u> (no se señala la p)</p> <ul style="list-style-type: none"> - En el 1er grupo: (3 mg vs placebo): Náuseas (7,0% vs 1,1%) Bostezos (8,1% vs 0,6%) Vértigos (6,5% vs 3,4%) - En el 2º grupo (3 mg vs 4 mg): Náuseas (3,3% vs 14,1%) Bostezos (8,9% vs 13,0%) Vértigos (2,2% vs 5,4%) 	<ul style="list-style-type: none"> - No sabemos la importancia que puede tener el hecho de seleccionar a los pacientes mediante el "RigiScan": estamos descartando ya a los pacientes con DE de origen no psicógeno?. Si es así ¿serían aplicables los resultados a la población general con DE?. - No disponemos de la tabla con los motivos de abandono del estudio. - Tampoco se dan los datos de efectos adversos sobre el total de pacientes que participaron; sólo sobre los que fueron notificados por más de un 5% de pacientes. No sabemos grado de significación.

Abstract 821 (Padma-Nathan)	Multicéntrico, doble ciego, randomizado, cruzado con placebo. Objetivo: eficacia y seguridad de apomorfina si a diferentes dosis	520 pacientes con DE, randomizados en 4 ramas: - 2 mg APO vs placebo - 4 mg APO vs placebo - 5 mg APO vs placebo - 6 mg APO vs placebo	End-point: nº de intentos resultantes en una erección lo suficientemente firme para la penetración. Eficacia: 44,1% para 2 mg vs 38,0% placebo (p=0,013) % abandonos: no indica efectos adversos: nauseas 2,9% para 2 mg	
Abstract 822 (Lewis R)	Multicéntrico, doble ciego, randomizado Estudio de APO si en pacientes con HTA	977 pacientes con DE (236 con HTA, 24%) Es el análisis conjunto de dos EC, con dos randomizaciones independientes (abstrac 821 y 920), con 457 + 520 pacientes. Extraen los resultados de los que tienen HTA	End-point: % de intentos resultantes en una erección lo suficientemente firme para la penetración. Eficacia (en los 236 pac con HTA): 42,2% con 2 mg vs 32,4% con placebo (p:0,013) Efectos adversos: Nauseas 0% con 2 mg vs 1,6% con placebo	No se sabe cómo definen la HTA
Abstract 889 (Dula E et al)	3 ensayos multicéntricos, doble ciego, randomizados. Estudio de APO si en pacientes con DE y enfermedad arterial coronaria (CAD)	1472 pacientes en total, randomizados en 4 ramas: - 2 mg APO vs placebo - 4 mg APO vs placebo - 5 mg APO vs placebo - 6 mg APO vs placebo 224 de ellos tenían CAD (angina, operación de bypass coronario, angioplastia o IAM)	End-point: % de intentos resultantes en una erección lo suficientemente firme para la penetración. Eficacia (n=224): 41% en 2 mg vs 26% en placebo (p=0,03) Efectos adversos: Nauseas: 2% en 2 mg vs 4% en placebo	
Abstract 920 (Padma-Nathan)	Multicéntrico, doble ciego, randomizado, cruzado. Eficacia y seguridad de APO si en pacientes con DE sin componente orgánico	457 pacientes con DE SIN componente orgánico, randomizados en: - 2 mg APO vs placebo - 4 mg APO vs placebo - 6 mg APO vs placebo	End-point: nº de intentos resultantes en una erección lo suficientemente firme para la penetración. Eficacia: 45,8% con 2 mg vs 32,2% con placebo (p<0,01) Efectos adversos: Nauseas: 2,1% con 2 mg vs 4,9% con placebo. No señalan la p.	