

INFORME DE EVALUACIÓN

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS

Principio activo:	DIACEREINA
Nombre Comercial y presentaciones:	50 mg 30 cápsulas (11,81 €) GALAXDAR® (Laboratorio Lacer) GLIZOLAN® (Laboratorio Madaus)
Excipientes de declaración obligatoria	----
Condiciones de dispensación:	Con receta médica.
Fecha evaluación:	Diciembre 2003
Fecha de comercialización:	Septiembre 2003
Procedimiento de autorización	Nacional

INDICACIONES APROBADAS (1)

Tratamiento sintomático de la artrosis.

CONTRAINDICACIONES (1)

- Enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn).
- Obstrucción o pseudoobstrucción intestinal.
- Insuficiencia hepática y renal graves.
- Niños.
- Embarazo y lactancia.

MECANISMO DE ACCIÓN (1)

Inhibe las citoquinas pro-inflamatorias y pro-catabólicas como la interleuquina-1 (que interviene en la degradación del cartílago articular), y también inhibe la producción y liberación de enzimas que degradan el cartílago (colagenasa y estromelisin).

FARMACOCINÉTICA (1)

Tras la administración oral, diacereína sufre un efecto de primer paso hepático y es desacetilada en su totalidad y se absorbe en forma de reína. La concentración máxima de reína se alcanza en un t_{max} de 1,8-2,0 horas. La ingestión simultánea de una comida estándar induce un retraso en el proceso de absorción y prolonga el t_{max}, a la vez que proporciona una biodisponibilidad superior (aumento de alrededor del 25% del AUC). Teniendo en cuenta este comportamiento, resulta aconsejable tomar el medicamento con las comidas. Más del 99% se halla unida a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina, y no es desplazable por los fármacos de uso habitual a sus concentraciones terapéuticas. La semivida de eliminación (t_{1/2}) es del orden de 5-7 horas. La excreción es por vía renal en forma de reína y conjugado de reína.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN (1)

La dosis habitual recomendada es de 1 cápsula de 50 mg 2 veces al día, por la mañana y por la noche durante o después de las comidas.

No obstante, para favorecer la tolerancia del preparado (p.ej. posible aparición de heces blandas), en algunos casos puede ser recomendable iniciar el tratamiento durante la primera semana con la mitad de la dosis diaria recomendada (1 cápsula una vez al día), para después, a partir de la segunda semana, alcanzar la dosis recomendada (2 cápsulas al día).

Como consecuencia del retraso en su acción inicial (30 a 45 días para alcanzar el efecto antiálgico), debe tomarse ininterrumpidamente durante como mínimo un mes para empezar a observar sus efectos beneficiosos. Por esta misma razón, puede ser necesario iniciar el tratamiento con analgésicos / antiinflamatorios habituales cuya acción es inmediata.

No es necesario realizar variaciones de la dosis usual recomendada en los sujetos de edad avanzada.

En los sujetos con insuficiencia renal moderada la dosis diaria deberá reducirse en un 50% de la recomendada para los adultos.

En insuficiencia hepática leve o moderada no se requieren ajustes de la dosificación.

EFICACIA CLÍNICA

Hemos localizado 6 ensayos clínicos que evalúan la eficacia de Diacereína (DR): un estudio de búsqueda de dosis (2), dos ensayos frente a placebo (3, 4), un ensayo abierto y no aleatorizado frente a naproxeno (5), un ensayo que valora DR así como la combinación de DR + Tenoxicam (6) y un estudio pragmático frente a tratamiento estándar (7).

El principal ensayo y de mayor duración, ECHODIAH, incluyó 507 pacientes con artrosis de cadera en los que se estudió DR 50 mg /12 horas frente a placebo durante 3 años (3). La eficacia se midió como porcentaje de pacientes con pérdida de espacio articular de al menos 0,5 mm. La diferencia entre DR y placebo fue aumentando progresivamente con el tiempo llegando a ser estadísticamente significativa sólo al final del tercer año. Sin embargo, **no se conoce la relevancia clínica de este hallazgo**, que además se correlaciona mal con la severidad y expresión clínica de los síntomas de la enfermedad. **No se ven diferencias significativas en las variables de eficacia sintomática**. El número de abandonos fue elevado (49% en el grupo DR y 45% en el grupo placebo) y superior al esperado (27-39%). Estos abandonos fueron sobre todo en pacientes con artrosis más severa, llegando en el grupo de DR a un 18,9% de abandonos por colocación de prótesis o ineficacia del tratamiento.

Se ha publicado otro ensayo de 8 meses de duración, 6 meses de tratamiento y otros dos meses más de seguimiento, (n=183), aleatorizado, doble ciego, controlado frente a placebo en pacientes con artrosis de cadera o de rodilla (4). Los pacientes tomaron DR 50 mg/12 horas o placebo asociados a diclofenaco 50 mg /12 horas durante los dos primeros meses. Se vieron diferencias significativas en el dolor por movimientos habituales medido con una Escala Visual Analógica (EVA) a favor de DR en los meses 4, 6 y 8, viéndose que el efecto de DR se mantiene dos meses tras el cese del tratamiento. Sin embargo la diferencia estadísticamente significativa podría no ser clínicamente relevante. El porcentaje de abandonos (34%) fue superior al esperado (25%).

En otro ensayo de sólo 8 semanas de duración, doble ciego, se estudió la eficacia y seguridad de DR y de la combinación DR + tenoxicam en 288 pacientes con artrosis de cadera (6). DR y DR + tenoxicam demuestran ser mejores que placebo en el control del dolor. Los pacientes con DR no comienzan a percibir la mejoría hasta la 6ª semana de comenzar el tratamiento. Los propios autores admiten que es difícil valorar la eficacia de DR con este ensayo.

También se ha publicado un ensayo clínico pragmático (7) aleatorizado, no ciego de 9 meses de duración en el que se realizó un análisis coste-efectividad de la adición de DR al tratamiento estándar de la artrosis. La adición de DR al tratamiento estándar disminuye más el índice funcional Lequesne que el tratamiento estándar (-2.2 vs -1.2; p=0.001), lo mismo sucede con la EVA de la severidad del dolor (-27% vs -16%; p=0.021 a los 9 meses). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la disminución del consumo de analgésicos más AINE. **Al medir la calidad de vida con las escalas AIMS2 (específica de artritis) y NHP (Nottingham Health Profile), DR sólo muestra mejoría estadísticamente significativa en algunas de las magnitudes**. Los grupos difieren en la duración de la enfermedad y no se especifica qué terapia estándar usan los pacientes. Se desconoce la significación clínica que puede tener mejorar un punto en la escala Lequesne (0-24 puntos).

JUICIO RAZONADO

En los ensayos a corto-medio plazo (8-9 meses) se ve mejoría en el dolor medido según la EVA (4,7). Sin embargo, en el estudio principal y más largo, ECHODIAH de tres años de duración, que es el más relevante por tratarse de una patología crónica, no se observan estas diferencias en la sintomatología. En este ensayo, DR fue superior a placebo al final del tercer año en la variable principal (porcentaje de pacientes con pérdida de espacio articular $\geq 0,5$ mm). Sin embargo, no se conoce la relevancia clínica de este hallazgo, que no se correlaciona bien con la severidad y expresión clínica de la enfermedad. En cuanto a seguridad, el principal efecto adverso de DR es la diarrea (46%) y provoca el abandono de 12% de los pacientes del ensayo clínico.

SEGURIDAD (1,3)

Según la ficha técnica en los ensayos clínicos el 6% de los pacientes abandonó el tratamiento debido a las reacciones adversas. En el ensayo principal, ECHODIAH, el número de abandonos fue próximo al 50% tanto con DR como con placebo; siendo un 25 % por efectos adversos de DR.

Las reacciones adversas más frecuentes fueron:

- 10-20%: diarrea, deposiciones blandas y dolor abdominal según la ficha técnica (46% de diarrea en estudio ECHODIAH). Son dosis-dependientes, generalmente de intensidad moderada y desaparecen a los pocos días, incluso sin abandonar el tratamiento. La toma del fármaco con las comidas o el inicio del tratamiento con la mitad de la dosis diaria recomendada (50 mg/día), puede disminuir la incidencia de los mismos.
- En más del 10% de los pacientes se ha observado un oscurecimiento del color de la orina relacionado con la estructura del fármaco que carece de relevancia clínica. (30% en estudio ECHODIAH).
- 1-10% de los pacientes: prurito, eccema y erupción cutánea. También con esta frecuencia se ha observado pigmentación de la mucosa recto-cólica (melanosis cólica).

Advertencias y precauciones

Diacereína presenta un inicio lento de la acción, pero sus efectos perduran por lo menos durante 2 meses después de que se haya suprimido el tratamiento. Precisamente por el retraso en su acción inicial (30 a 45 días para alcanzar el efecto antiálgico), no sólo puede ser necesario iniciar el tratamiento con analgésicos / antiinflamatorios habituales cuya acción es inmediata, sino que debe tomarse ininterrumpidamente durante como mínimo un mes para empezar a observar sus efectos beneficiosos.

Utilización en situaciones especiales (1)

Los pacientes con deterioro moderado de la función renal deberán ser vigilados como medida de precaución. Además, la dosis de diacereína deberá disminuirse en un 50%, realizándose periódicamente en los mismos pruebas de la función renal.

Interacciones (1)

Los antiácidos derivados de magnesio, aluminio y calcio pueden disminuir la absorción digestiva de diacereína. En el caso de administración concomitante, debe dejarse un intervalo de tiempo como mínimo de 2 horas entre la toma de cualquiera de estos preparados y diacereína

No se han descrito interacciones farmacológicas con warfarina, fenitoína, indometacina, ácido salicílico, glibenclamida, hidroclorotiazida y AINEs. Tampoco las hubo en los estudios de interacción con cimetidina y paracetamol.

CONCLUSIÓN.

Diacereína es un fármaco de acción lenta para el tratamiento de los síntomas de la artrosis. Comienza a actuar a las 4 - 6 semanas, si bien su efecto parece mantenerse unas semanas tras el cese del tratamiento. Ha mostrado disminuir el porcentaje de pacientes que pierden al menos 0,5 mm de espacio articular en la cadera en tres años de tratamiento; la trascendencia clínica de este hallazgo no se conoce, y además no hay una buena correlación entre las alteraciones radiológicas y la sintomatología de la enfermedad. En cuanto a eficacia sintomática parece superior a placebo en los ensayos de corta duración (8 – 9 meses), pero no se observa este efecto en el ensayo principal de tres años de duración. No hay estudios bien diseñados frente a analgésicos y AINES (tratamientos de 1ª elección) para sacar conclusiones.

En los ensayos clínicos publicados hay más abandonos que los inicialmente previstos, lo que puede comprometer su validez. El efecto adverso más frecuente es la diarrea (46%). Este efecto es limitado en el tiempo y dosis dependiente.

DR no ha demostrado reducir la sintomatología de la enfermedad artrósica a largo plazo. Aunque se ha sugerido que posee un papel modificador de la misma, por el momento no se dispone de ningún medicamento que haya demostrado su capacidad para frenar la enfermedad.

Lugar en terapéutica:

Paracetamol sigue siendo el fármaco de elección para el control de la artrosis. Los AINE son también eficaces ajustando la dosis según la intensidad del dolor. En dolor crónico severo pueden ser útiles los opiáceos menores. Diacereína es un

medicamento de acción lenta para el alivio sintomático de la artrosis. Aunque se ha sugerido que posee un papel modificador de la enfermedad artrósica, por el momento no se dispone de ningún medicamento que haya demostrado su capacidad para frenar la enfermedad.

Fármaco comparador: Paracetamol y AINEs. No hay EC comparativos adecuados para sacar conclusiones frente a éstos.

FRASE RESUMEN: "LA INFORMACIÓN DISPONIBLE RESPECTO AL NUEVO MEDICAMENTO NO PERMITE PRONUNCIARSE SOBRE SU APORTACIÓN TERAPÉUTICA ACTUAL"

CALIFICACIÓN: "EXPERIENCIA CLÍNICA INSUFICIENTE"

BIBLIOGRAFÍA.

1. Ficha Técnica de Galaxdar®. Laboratorios Lacer.
2. Pelletier JP, Yaron M, Haraoui B, Cohen P, Nahir MA, Choquette D, Wigler I, Rosner IA, Beaulieu AD and the diacerein study group. Efficacy and safety of diacerein in osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2239-48.
3. Dougados M, Nguyen M, Berdah L, Mazieres B, Vignon E, Lequesne M. ECHODIAH Investigators Study Group. Evaluation of the structure-modifying effects of diacerein in hip osteoarthritis: ECHODIAH, a three-year, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2001; 44(11): 2539-47.
4. Lequesne M, Berdah L, Gerentes I. Efficacité et tolérance de la diacérhéine dans le traitement de la gonarthrose et de la coxarthrose. *Rev Prat* 1998; 48(17):S31-5.
5. Marcolongo R, Fioravanti A, Adami S, Tozzi E, Mian M, Zampieri A. Efficacy and tolerability of diacerein in the treatment of osteoarthrosis. *Current Therapeutic Research* 1988; 43(5): 878-887.
6. Nguyen M, Dougados M, Berdah L, Amor B. Diacerein in the treatment of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum* 1994; 37(4): 529-36.
7. Fagnani F, Bouvenot G, Valat JP, Bardin T, Berdah L, Lafuma A et al. Medico-economic analysis of diacerein with or without standard therapy in the treatment of osteoarthritis. *Pharmacoeconomics* 1998; 13: 135-46.

ANEXO 1. ESTUDIOS

REFERENCIA	DISEÑO Y OBJETIVO	TRATAMIENTO	RESULTADOS	COMENTARIOS
- ENSAYOS FRENTE A PLACEBO .				
<p>Dougados M et al. ECHODIAH. Arthritis Rheum 2001; 44(11): 2539-2547 (3)</p> <p>Beca parcial de lab Negma</p> <p>Escala Jadad: 5</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aleatorio:1 • Doble ciego: 1 • Perdidas y retiradas :1 • Método secuencia aleatorización n: 1 • Condiciones enmascaramiento: (para la variable principal) 1 	<p>Ensayo clínico multicéntrico (26 servicios de reumatología de Francia), aleatorizado, doble ciego, controlado frente a placebo.</p> <p><u>OBJETIVO:</u> evaluar la capacidad de diacereina de entretener la progresión de la disminución del espacio articular observado en pacientes con artrosis primaria de cadera</p> <p><u>CRITERIOS DE INCLUSIÓN:</u> Dolor diario en la cadera durante al menos 1 mes durante los dos últimos meses y un índice algofuncional Lequesne de al menos 3 puntos. Criterio radiológico: espacio articular entre 1 y 3 mm. Si >3 mm debía ser al menos 0,5 mm más fino que el espacio articular en la cadera contralateral. Medido en el punto más estrecho.</p> <p><u>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:</u> artrosis de cadera secundaria, migración de medial de la cabeza de fémur, corticoides intraarticulares, artroscopia o cirugía correctora de cadera en los 3 meses anteriores a la inclusión en el estudio, reemplazamiento total de la cadera contralateral en los 6 meses previos</p> <p><u>VARIABLES DE EFICACIA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Medida de resultado estructural: Evaluación de la estructura de la artrosis de la cadera por radiografía una vez al año y al abandonar el estudio. <u>El end point principal</u> es la medida del cambio en el espacio articular mínimo de la cadera. Se expresa como: <ul style="list-style-type: none"> 1. % de pacientes con empeoramiento radiográfico (disminución de al menos 0,5 mm durante ese periodo). 2. Magnitud del estrechamiento de la articulación: el ratio de la anchura del espacio articular entre el inicio y el final del estudio expresado en mm/año. - Medidas de resultado de síntomas: <ul style="list-style-type: none"> - En cada visita trimestral se evalúa el daño funcional con el índice Lequesne (cuestionario sobre actividades diarias en la semana anterior. Escala de 0 a 24). - El dolor en la articulación se mide con una Escala Visual Analógica (EVA) de 0 a 100. - El consumo de tratamiento de rescate (analgésicos, AINE...) se evalúa calculando el porcentaje de días entre dos visitas que requieren esos tratamientos. <p><u>EVALUACIÓN DE SEGURIDAD:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - En cada visita se miden parámetros de seguridad. - En el inicio a los 6 meses y al año, y a los 2 y 3 años se evalúan parámetros biológicos y función renal y hepática. - Evaluación general de seguridad al tratamiento de estudio por 	<p>N=507 pacientes.</p> <p>-Diacereina (DR) 50 mg/12h (n=255)</p> <p>-Placebo (n=252)</p> <p>Duración 3 años.</p>	<p>EFICACIA: (análisis por intención de tratar ITT modificado). Población con al menos una evaluación radiográfica al año de tratamiento. n=221 (DR) y n=225 (placebo)</p> <p>Criterio radiográfico:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. VARIABLE PRINCIPAL: % de pacientes con pérdida de espacio articular de al menos 0,5 mm en 3 años: 50,7% (DR) y 60,4% (placebo). P<0.036. Esta diferencia fue aumentando progresivamente año tras año llegando a ser <u>significativa al final del 3er año</u>. (no antes). 2. Ratio de la anchura del espacio articular entre el inicio y el final del estudio: No hay diferencia estadísticamente significativa. <p>Criterio de eficacia sintomática: No diferencias significativas en:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dolor (EVA): No significativo. • Índice Lequesne: No significativo • Consumo de analgésicos y AINE: No significativo <p>SEGURIDAD:</p> <ul style="list-style-type: none"> - % de pacientes que experimentan algún efecto adverso: 95% (DR) y 84% (placebo). p= 0,001. Intensidad leve a moderada. Efecto adverso más frecuente: <u>diarrea: 46% (DR) y 12% placebo</u>, (produce el <u>abandono del tratamiento en el 12% de los pacientes del grupo de DR frente a 2% en grupo placebo</u>). DR produce coloración de la orina en 31% frente 2% con placebo. • No hay diferencias en signos vitales y de laboratorio (sangre y orina). • Evaluación de tolerancia global al tratamiento: bueno o excelente para 81-93% pacientes con DR y 95-99% con placebo. 	<ul style="list-style-type: none"> - Se observa un efecto modificador de la estructura en artrosis de cadera. No se sabe la relevancia clínica de este hallazgo. La variable principal no sigue una distribución normal y no dan el intervalo de confianza de la variable principal. - No existe correlación entre el endpoint principal del ensayo y una mejora sintomatológica. No hay diferencias significativas en ninguno de los endpoints que miden los síntomas. - Difícil que el enmascaramiento se haya conseguido con 31% de coloración con DR frente a 2% placebo y diarrea 46% frente a 12%.(sólo ciego a terceros en variable principal). - Elevado número de abandonos: el cálculo de tamaño de muestra se hizo suponiendo un 10-15% de abandonos al año (27-39% en 3 años). Sin embargo, hubo <u>49% de abandonos en el grupo DR</u>, sobre todo por efectos adversos: (25% DR y 12% placebo) y <u>45% abandonos con placebo</u>, sobre todo por ineficacia (14% DR y 7% placebo). El 18,9% de los pacientes abandonan por prótesis de cadera o por ineficacia. Hay más abandonos en aquellos con artrosis más sintomática y estructuralmente más severa al inicio del estudio. - Aparte de resultados en población ITTm, se dan también resultados en la población que toma la medicación por lo menos durante 34 meses. - Los pacientes podían tomar analgésicos o AINE pero se necesitaba un periodo de lavado de 3 ó 7 días respectivamente antes de cada visita. El 41% de los pacientes no siguieron rigurosamente este criterio. - Se da un resultado de eficacia no establecido previamente: la necesidad de reemplazamiento total de cadera. Las curvas de supervivencia muestran una tendencia a favor de diacereina: DR 14.5% frente a 19.8 % con placebo, pero sin significación estadística (p= 0,286).

REFERENCIA	DISEÑO Y OBJETIVO	TRATAMIENTO	RESULTADOS	COMENTARIOS
	parte del investigador y del paciente.			
Lequesne M, et al. Rev Prat (Paris) 1998;48: S31-S35. (4) Escala Jadad: 2 • Aleatorio:1 • Doble ciego: 1 • Pérdidas y retiradas:0 • Método secuencia aleatorización n: 0 • Condiciones enmascaramiento: 0	<p>Ensayo clínico multicéntrico (35 centros hospitalarios franceses), aleatorizado, doble ciego, controlado frente a placebo.</p> <p>OBJETIVO: Determinar si Diacereina (DR), tras un periodo inicial en el que se puede asociar a un analgésico o AINE, debido a su acción diferida es capaz luego y por sí sólo de mantener una disminución del dolor y reducir el consumo de AINE en pacientes ambulatorios con coxartrosis o gonartrosis.</p> <p>CRITERIOS DE INCLUSIÓN: Pacientes ambulatorios, edad entre 35 a 80, con gonartrosis femorotibial o coxartrosis primaria dolorosa diaria durante al menos 2 meses con una valoración del paciente en la Escala Visual Analógica (EVA) de al menos 30 mm. Diagnóstico según criterios EULAR.</p> <p>Medicación prohibida en los dos primeros meses: analgésicos y AINE distinto a diclofenaco, luego permitido.</p> <p>Se permiten analgésicos en caso de que fuesen necesarios por brote entre el 2º y 8º mes. En este caso se produce un periodo de lavado de 12 h para paracetamol y 48h para AINE antes de la consulta.</p> <p>VARIABLES DE EFICACIA:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Variable principal: Medida del paciente sobre la EVA de 100 mm del dolor frente a movimientos habituales. - Resultados secundarios: índice algofuncional, juicio global de eficacia valorado por el paciente (escala verbal con 7 niveles), juicio global de eficacia valorado por el investigador (escala verbal con 5 niveles), número de episodio dolorosos entre el 2º y 8º mes (episodio dolorosos = aumento del 30% de dolor sobre la EVA con respecto al 2º mes), % de respondedores (definido como una mejora del 30% sobre el dolor y (+) del índice algofuncional), consumo de analgésicos y/o AINE en cada consulta (índice de equivalencia de Dougados). <p>SEGURIDAD:</p> <ul style="list-style-type: none"> - La tolerancia clínica se mide en cada cita por los efectos adversos y por una evaluación global al final del estudio tanto según el paciente como el médico con una escala de 4 niveles (mala tolerancia, media, buena, excelente). 	<p>N= 183 pacientes con coxartrosis (n=70), o gonartrosis primaria (n= 113).</p> <ul style="list-style-type: none"> - DR 50 mg c/12h, con comida (n= 90) - Placebo (n=93) <p>Duración tratamiento: 6 meses. Los dos primeros meses asociados a diclofenaco 50 mg c/12 h con comida.</p> <p>Seguimiento se prolonga 2 meses más sin tratamiento. Total= 8 meses.</p>	<p>EFICACIA:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ End point principal (análisis por intención de tratar): medida del paciente sobre la EVA de 100 mm del dolor frente a movimientos habituales: Diferencias significativas a favor de diacereina en los meses 4º (40,3±25.1 vs 50±27,1), 6º (38,9±24,4 vs 51±25,2) y 8º (36,8±25,5 vs 48,5±26,8). ▪ Criterios secundarios: <p>Índice algofuncional: No diferencias significativas.</p> <p>Respondedores al tratamiento: 41,1% con DR y 24,7% placebo. p=0,018.</p> <p>Nº de exacerbaciones dolorosas (entre mes 4º y 8º). Menos frecuentes con DR al 4º mes (p= 0,041). Al 6º y 8º mes la diferencia no es significativa.</p> <p>Consumo de AINE entre 2º y 8º mes: Diferencia significativa a favor de DR p= 0,041. DR= 212,7mg ± 363.5 mg en equivalente de diclofenaco frente a 289,8 ± 376.2 con placebo. Ahorro de 26,6%. Sin embargo esta diferencia no es significativa entre el mes 2º y 6º (p= 0,058)</p> <p>Juicio global de eficacia: por parte del paciente sólo es significativo al 8º mes (p=0,003). Por parte del investigador es significativo a favor de DR al 6º mes (p=0,03) y al 8º mes (p= 0,004).</p> <p>SEGURIDAD:</p> <p>Tolerancia: Se valoran todos los pacientes (n=183). Los más frecuentes: diarrea (39%) y dolor abdominal (22%) con DR frente 12% y 10.8% con placebo. Tolerancia a los 6 meses buena o excelente para el 80.3% de los pacientes.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - La diferencia estadísticamente significativa podría no ser clínicamente relevante. - Elevado número de abandonos: 34% de abandonos al 8º mes. (32% DR y 36,6% placebo). <u>Para calcular n inicial se había previsto un 25 % de abandonos.</u> Abandonos por mala tolerancia: n=14 (problemas digestivos, 11 con DR y 3 con placebo). - Grupos homogéneos en el momento de la inclusión salvo edad: media=63,3 (DR) y media=59,5 (placebo) por lo que se hace ajuste por edad. No hay tabla de características iniciales. - Para valorar el índice algofuncional se analizaron por separado los pacientes con coxartrosis y gonartrosis por lo que se perdió potencia para observar diferencias significativas. - Los pacientes presentan un dolor de alrededor de 60 mm en la EVA al inicio del estudio.
• ENSAYOS DE CORTA DURACIÓN .				
Marcolongo R, et al. Current Therapeutic research 1988; 43 (5): 878-887.	<p>EC abierto, no aleatorizado (ciego para el paciente en la segunda fase con respecto a placebo).</p> <p>OBJETIVO: comparar la eficacia y tolerancia de diacereina (DR), y naproxeno en pacientes con artrosis (gonartrosis o coxartrosis) de estadio radiológico II y III.</p>	<p>N= 95 pacientes con gonartrosis (n= 46) y coxartrosis (n= 49).</p> <p>Tras un periodo</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Diferencias entre inicio y fin de tratamiento: Para DR: Hay diferencias (p<0,01) al 10º día de tratamiento en las variables de dolor espontáneo, dolor en movimiento pasivo, y dolor nocturno. También hay diferencias 	<ul style="list-style-type: none"> - Estudio del que no se pueden obtener resultados por su baja calidad metodológica y el escaso tiempo de estudio y que, por lo tanto, no se tiene en cuenta en la evaluación. - Es un estudio abierto, no aleatorizado y

REFERENCIA	DISEÑO Y OBJETIVO	TRATAMIENTO	RESULTADOS	COMENTARIOS
<p>(5)</p> <p>Escala Jadad: 1</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aleatorio:0 • Doble ciego: 0 • Perdidas y retiradas: 1 • Método secuencia aleatorización: 0 • Condiciones enmascaramiento: 0 	<p>Edad: 38 a 75 años. Media 58.</p> <p>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN: Úlcera gástrica o duodenal previa o durante el estudio. Pacientes con insuficiencia hepática o renal severa, insuficiencia cardiaca o diabetes mellitus inestable.</p> <p>Se realizan controles al inicio y a los 10, 20, 30 y 60 días de tratamiento y tras 30 y 60 días del fin del tratamiento.</p> <p>VARIABLES: Dolor espontáneo (evaluado con una escala cromática analógica del 0 al 10), dolor nocturno, dolor en movimiento pasivo o movimiento activo, dolor bajo presión, todos ellos cuantificados en una escala de 0 a 3 (0= no dolor y 3= dolor severo). Luego los valores apropiados se usaron para evaluar el giro de la rodilla (en gonartrosis) y el giro de la cadera en rotación interna (en caso de coxartrosis).</p> <p>La tolerancia se monitorizó por cuestionario a los pacientes y por pruebas de laboratorio realizadas al inicio y cada mes de estudio.</p> <p>Al final del estudio, tanto los pacientes como los médicos evaluaron la eficacia tolerancia global del tratamiento en una escala de 4 niveles (de 0 a excelente).</p>	<p>mínimo de lavado de 7 días o reciben:</p> <ul style="list-style-type: none"> - DR: 50mg c/12h (n= 49) - naproxeno: 375 mg c/12h (n= 46). <p>Durante 2 meses. Luego un periodo adicional de 2 meses con placebo los dos grupos.</p>	<p>(p<0,05) para dolor con movimiento activo y dolor bajo presión. También hay diferencias (p<0,01) en giro de cadera, giro de la cadera en rotación interna y giro de rodilla al 20° día de tratamiento.</p> <p>Para naproxeno: Hay diferencias (p<0,01) para el 10° día de terapia en dolor espontáneo, dolor con movimiento pasivo y activo, dolor bajo presión, dolor nocturno, giro de rodilla. Para el día 20° hay diferencias en giro de cadera y rotación interna de cadera.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dolor espontáneo, dolor nocturno, dolor con movimiento activo o pasivo y dolor bajo presión: ambos fármacos son eficaces (no hay diferencias significativas). Tras interrumpir el tratamiento el efecto se mantiene 2 meses con DR pero no con naproxeno (diferencias significativas entre ambos fármacos). • Exploración funcional basada en la evaluación de libertad de movimientos mostró mejoría en la movilidad de la articulación en los dos grupos, se mantuvo mas tiempo con DR tras interrumpir el tratamiento (no diferencia significativa). • Tolerancia: <u>con DR:</u> 4 casos de diarrea (1 abandono por diarrea), 1 caso de dolor epigástrico leve, 2 de dolor epigástrico moderado, 1 rash que requirió suspensión inmediata del tratamiento. <u>Naproxeno:</u> 6 casos de dolor epigástrico (4 leves) y 1 caso de diarrea. Otros abandonos: por no cooperación del paciente (3 con naproxeno, 1 con DR), ineficacia (5 naproxeno y 2 DR). Total abandonos: 5 con DR y 10 con naproxeno. 	<p>corto.</p> <ul style="list-style-type: none"> - La duración del estudio es corta, 2 meses de tratamiento, cuando hace falta 30 – 40 días para ver el efecto de DR según la ficha técnica. A pesar de ello, ven efecto con DR ya a los 10 días de tratamiento y las diferencias entre tratamientos no son estadísticamente significativas entre ambos tratamientos en ninguna de las variables medidas. ¿Sesgos por el diseño de estudio, abierto, no aleatorizado...? Alto efecto placebo en esta patología? - No se calcula el tamaño de muestra inicial, no se sabe cual es el end point principal, no se aleatoriza. - Al inicio de tratamiento, el grupo de DR tenía una media de duración de artrosis menor: 4,6 + 2,2 años frente a 6,3+4,1 años con naproxeno. - 16% abandonos: 5 en el grupo DR (10,2%) y 10 con naproxeno (21,7%). - En el estudio afirman que el efecto de DR es mas lento que naproxeno. En las gráficas se muestran diferencias pero no significativas.
<p>Nguyen M, et al. Arthritis Rheum 1994; 37(4): 529-36 (ref 6)</p> <p>Beca parcial de lab Negma</p> <p>Escala Jadad:4</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aleatorio: 1 - Doble ciego: 1 - Pérdidas y 	<p>Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado frente a placebo, con diseño factorial 2x2 de 2 meses de duración.</p> <p>OBJETIVO: determinar la eficacia y seguridad de diacereina (DR) y de la combinación de diacereina + tenoxicam en el tratamiento de artrosis de cadera.</p> <p>CRITERIOS DE INCLUSIÓN: Criterios de Lequesne y de la Academia Americana de Reumatología (ACR) de diagnosis de artrosis de cadera. Dolor medido como ≥ 40 mm en una escala analógica visual del dolor (EVA) de 100 mm.</p> <p>Los pacientes tuvieron un periodo de lavado de 3 días si tomaban AINE, y de 8 horas en el caso de los analgésicos. Durante el estudio, se permitió el uso de paracetamol 500 mg en el caso de</p>	<p>N=288 pacientes con artrosis dolorosa de cadera</p> <ul style="list-style-type: none"> - Placebo + placebo (n=71) - Tenoxicam (TE) 20 mg/24h+ placebo (n=75) - DR 50 mg/12h+ placebo (n=75) - DR 50 mg/12h + TE 20 mg/24h 	<p>EFICACIA: (análisis por intención de tratar)</p> <p>Únicamente se observa interacción DR+TE en el número de pacientes que necesitaron analgésicos (p<0,026). También se estudia DR, TE y DR+TE frente a únicamente el placebo y DR+TE frente a TE.</p> <p>Criterios de eficacia sintomática: (comparación 2 x 2)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dolor (EVA): tenoxicam y DR + tenoxicam son estadísticamente superiores frente a placebo. (DR: p= 0,050). • Índice Lequesne: sólo tenoxicam y DR + 	<ul style="list-style-type: none"> • Los propios autores dicen que es difícil evaluar el nivel de eficacia de DR con este ensayo. • EC de 8 semanas, cuando la eficacia no se muestra hasta las 4 semanas. - La eficacia de DR sólo se observa a partir de la sexta semana. - Se calcula la muestra para una eficacia del 50% pero ni DR ni tenoxicam la alcanzan. - Los autores comentan que la interacción entre DR y TE en el consumo de analgésicos no está clara.

REFERENCIA	DISEÑO Y OBJETIVO	TRATAMIENTO	RESULTADOS	COMENTARIOS
retiradas: 1 - Método secuencia aleatorización: 0 - Enmascaramiento: 1	<p>dolor persistente y se anotó la dosis administrada.</p> <p>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN: Enfermedad concomitante grave, artritis secundaria definida según criterios de ACR, prótesis total de cadera presente o en los próximos 6 meses, artrosis radiológica de grado I o IV, inyección intraarticular en el mes previo al estudio. Si hay tratamiento con fisioterapia, hipnóticos o relajantes musculares, debe ser estable durante las 2 semanas previas al estudio y durante todo el mismo.</p> <p>VARIABLES DE EFICACIA: Se midieron cada 15 días</p> <ul style="list-style-type: none"> - Severidad del dolor: se mide con una EVA de 0 a 100. - Daño funcional: con el índice Lequesne (cuestionario sobre actividades diarias. Escala de 0 a 24). - Necesidad de analgésicos: número de pacientes que tomaron paracetamol a lo largo del estudio y cantidad de paracetamol. - Evaluación global al final del tratamiento por parte del paciente que calificó la eficacia como: ninguna, moderada, buena o muy buena. <p>También se midieron al comenzar y al finalizar el tratamiento: variables hematológicas, sedimentación de eritrocitos, creatinina plasmática, ácido úrico, aspartato sérico, ALT, AST, GGT, fosfatasa alcalina, así como hemoglobina, glucosa y proteínas en orina.</p>	(n=67) Duración: 8 semanas.	<p>Tenoxicam son estadísticamente superiores frente a placebo.</p> <ul style="list-style-type: none"> Consumo de analgésicos: Sólo DR + tenoxicam disminuye el nº de pacientes que consumen analgésicos. Tenoxicam y DR + tenoxicam disminuyen el consumo de envases de paracetamol. Valoración de paciente: tenoxicam y DR + tenoxicam son estadísticamente superiores frente a placebo. <p>TE comienza a mostrar mejora tras las dos primeras semanas manteniéndose el efecto durante los dos meses. DR muestra mejora a partir de la sexta semana.</p> <p>SEGURIDAD</p> <ul style="list-style-type: none"> % de pacientes que experimentan algún efecto adverso: 46,5% (placebo), 40% (TE), 90,7% (DR) y 73,1% (DR+TE). Diarrea: 37% pacientes en el grupo DR y sólo 4% en grupo placebo. Sólo 3,5% pacientes de DR abandonan el tratamiento por esta RAM que se observa durante las dos primeras semanas desapareciendo después. No hay diferencias en variables de laboratorio. <p>Retiradas: 42 - Ineficacia: 19 (placebo: 7, DR: 6, TE: 5, DR+TE: 1) - RAM: 15 (DR: 6, placebo: 4, DR+TE: 3, TE: 2) - Motivos no relacionados con el tratamiento (sin especificar): 8 (DR: 3, TE: 2, DR+TE: 2, placebo: 1)</p>	
• ENSAYO PRAGMÁTICO .				
Fagnani F, et al. Pharmacoconomics 1998; 13: 135-46 (7) Beca de lab Negma Escala Jadad: 2 - Aleatorio: 1 - Doble ciego: 0 - Pérdidas y retiradas: 1	<p>Ensayo clínico pragmático, multicéntrico, aleatorizado, no ciego, paralelo y de 9 meses de duración. Análisis de coste-efectividad.</p> <p>OBJETIVO: determinar si la adición de diacereina (DR) al tratamiento estándar de la artrosis supone alguna ventaja en términos de salud pública y economía de la salud.</p> <p>CRITERIOS DE INCLUSIÓN: Pacientes externos ≥ 50 años con evidencia radiológica de artrosis de la cadera o la rodilla durante al menos 3 meses que requieren tratamiento con AINE, analgésicos o antiartrósicos lentos.</p> <p>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN: Indicación de prótesis de cadera o de rodilla prevista en el próximo año.</p>	N=207 pacientes con artrosis de cadera o rodilla - Tratamiento estándar (n=98) - Tratamiento estándar + DR (n=109) Duración de tratamiento: 6 meses Seguimiento (sin	<p>EFICACIA:</p> <p>Consumo de AINE: no hay diferencias significativas (p=0,7)</p> <p>Consumo de analgésicos: la disminución fue mayor en el grupo de DR a los 6 meses (p=0,005).</p> <p>Consumo de AINE y analgésicos acumulados: No hay diferencias significativas (p=0,068).</p> <p>Índice funcional Lequesne: se reduce 2,2 puntos en el grupo DR y 1,2 en el grupo estándar siendo esta diferencia entre los 2 grupos significativa (p=0,001).</p> <p>EVA de severidad del dolor: según el análisis de la última observación realizada, la disminución del</p>	<p>Estudio no-ciego.</p> <p>Los dos grupos de pacientes difieren en la duración de la enfermedad (4.6 años en DR+estándar vs 6,2 años en estándar), tampoco sabemos qué terapia estándar es la que utilizan los pacientes.</p> <p>El 64,3% de los pacientes tienen artrosis de rodilla vs 35,7% con artrosis de cadera.</p> <p>En el protocolo se especifica que, a los 6 meses, se intentará retirar los AINE excepto para los episodios de dolor agudo, si bien no se explica qué objetivo tiene esto. Esta estrategia va en</p>

REFERENCIA	DISEÑO Y OBJETIVO	TRATAMIENTO	RESULTADOS	COMENTARIOS
<p>- Secuencia aleatorización:</p> <p>- Enmascaramiento: 0</p>	<p><u>VARIABLES DE EFICACIA:</u></p> <p>Variables principales: consumo de AINE y analgésicos medidos en DDD, índice funcional de Lequesne para la cadera y la rodilla y escala visual analógica (EVA) de severidad de dolor.</p> <p>Las DDD se midieron en una escala 0-10 en la que 10 es la dosis estándar para un paciente de 75 kg de peso.</p> <p>Se usaron 2 escalas para medir la calidad de vida: Arthritis Impact Measurement Scales Health Status Questionnaire (AIMS2) y Nottingham Health Profile (NHP).</p> <p><u>ESTIMACIÓN DE COSTES:</u></p> <p>Costes médicos directos durante los 9 meses del estudio: coste de los medicamentos, visitas adicionales al médico, inyecciones intraarticulares, radiografías adicionales, cuidados de enfermería, hidroterapia, ingresos hospitalarios por artrosis. Son costes franceses de 1995.</p>	<p>tratamiento): 3 meses</p> <p>Total: 9 meses</p> <p>Se consideró clínicamente relevante una diferencia de 1 punto en la escala de Lequesne y de dos comprimidos de indometacina 50 mg (con un error gamma=0,05), por lo que, tras los primeros 50 pacientes, se consideró que había que incluir 100 pacientes en cada rama del ensayo.</p>	<p>dolor es mayor en el grupo DR que en el estándar (-27% vs -16%). La diferencia fue estadísticamente significativa a los 6 meses (p<0,05) y a los 9 meses (p=0,021).</p> <p>Índice AIMS2 de calidad de vida: sólo se ven diferencias estadísticamente significativas a favor del tratamiento estándar en la sintomatología (p<0,05).</p> <p>Índice Nottingham de calidad de vida: se ven diferencias estadísticamente significativas a favor de DR en 4 de los 6 dominios del índice (aislamiento social, reacciones emocionales, dolor y energía).</p> <p>Análisis económico: se estudia el coste por cada unidad adicional en el índice Lequesne. El coste incremental de añadir DR a la terapia estándar por cada punto de Lequesne de más conseguido (en 250 días) fue 88,33FF.</p> <p>SEGURIDAD:</p> <p>Abandonos (n=39)</p> <ul style="list-style-type: none"> - DR+estándar (n=24). Por RAM (diarrea sobre todo) (13); ineficacia (1); motivos personales (7); mejoría (1); otros (2). - Estándar (n=15). Por ineficacia (8); motivos personales (5); otros (2); RAM (0). 	<p>contra del diseño pragmático del estudio.</p> <p>No se sabe la significación clínica que tiene mejorar 1 punto en la escala Lequesne (Escala de 0 a 24 puntos).</p> <p>No se ven diferencias en la calidad de vida global.</p>
<p>- ENSAYO DE BÚSQUEDA DE DOSIS.</p>				
<p>Pelletier JP, et al. Arthritis & Rheumatism 2000; 43(10): 2339-48 (2)</p> <p>Beca de lab Negma</p> <p>Escala Jadad: 4</p> <p>- Aleatorio: 1</p> <p>- Doble ciego: 1</p> <p>- Pérdidas y retiradas: 1</p> <p>- Secuencia aleatorización: por bloques: 1</p> <p>-</p>	<p>Ensayo clínico en fase II (búsqueda de dosis) multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado frente a placebo, paralelo y de 16 semanas de duración.</p> <p><u>OBJETIVO:</u> determinar la eficacia y seguridad de diacereina (DR) en pacientes con artrosis de rodilla.</p> <p><u>CRITERIOS DE INCLUSIÓN:</u> Hombres y mujeres de 40-80 años con artrosis tibiofemoral (grados I-III de la clasificación Kellgren-Lawrence) que cumplen los criterios diagnósticos de la Academia Americana de Reumatología (ACR) de diagnóstico de artrosis de rodilla y con dolor la mayoría de los días del mes anterior. La artrosis de rodilla se evidenció radiográficamente por la presencia de osteofitos en al menos un compartimento tibiofemoral. En movimiento, debía haber dolor medido como ≥ 35 mm en una escala visual analógica (EVA) del dolor (0-100 mm).</p> <p>Los pacientes tuvieron un periodo de lavado de 7 días si tomaban AINE, y de 12 horas en el caso de los analgésicos. Durante el estudio, se permitió el uso de paracetamol 500 mg en el caso de</p>	<p>N=484 pacientes con artrosis de rodilla</p> <ul style="list-style-type: none"> - Placebo/12 horas (n=125) - DR 50 mg (25 mg/12 horas) (n=126) - DR 100 mg (50 mg/12 horas) (n=111) - DR 150 mg (75 mg/12 horas) (n=122) <p>Duración: 16 semanas.</p>	<p>EFICACIA:</p> <p>Población de análisis por intención de tratar: se excluyen 4 pacientes que no tienen ninguna medida de la variable eficacia postaleatorización: (n=480)</p> <p>Población que completa el tratamiento, "por protocolo" (PP): (n=318)</p> <p><u>Análisis por intención de tratar:</u></p> <p>Variable principal- Dolor (EVA): -11±19 (placebo), -16±21 (DR 50 mg), -18±19 (DR 100 mg) y -14±24 (DR 150 mg). Sólo DR 100 mg es estadísticamente significativo frente a placebo (p<0,05).</p> <p>- Índice WOMAC: -17±52 (placebo), -27±53 (DR 50 mg), -37±52 (DR 100 mg) y -29±47 (DR 150 mg).</p> <p><u>En el análisis ITT sólo DR 100 mg es estadísticamente significativo frente a placebo</u></p>	<p>La eficacia se mide por intención de tratar y según población por protocolo.</p> <p><u>Se preveía un 20% de abandonos pero en realidad abandonan el 34% de los pacientes.</u></p> <p>Se concluye que la dosis óptima es DR 50 mg /12 horas.</p>

REFERENCIA	DISEÑO Y OBJETIVO	TRATAMIENTO	RESULTADOS	COMENTARIOS
Enmascaramient o: 0	<p>dolor persistente y se anotó la dosis administrada y su duración.</p> <p>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN: Enfermedad concomitante grave, artrosis secundaria, artrosis radiológica de grado IV o cirugía de rodilla prevista en los próximos 6 meses. Pacientes tratados con medicamentos modificadores de artrosis o corticoides intraarticulares en los 3 meses previos.</p> <p>VARIABLES DE EFICACIA:</p> <p>Variable principal: Severidad del dolor en movimiento medida con una Escala Visual Analógica (EVA) de 0 a 100 mm.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Índice de las universidades Western Ontario y McMaster (WOMAC) - La escala visual analógica de incapacidad (0: no incapacidad, 100=incapacidad insoportable) - La evaluación global del paciente y el médico al finalizar el tratamiento utilizando una EVA de 0-100 (eficacia: 0= muy poca, 100=excelente) <p>Otras variables:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inflamación de la rodilla según escala 0-3 (0=ausencia, 1=detectable sin pérdida del contorno del hueso, 2=pérdida del contorno del hueso, 3=espesamiento del líquido sinovial o efusión sinovial) - duración del entumecimiento matutino en minutos - movilidad de la articulación medida en grados de flexión y extensión <p>EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD:</p> <p>Se recogieron todas las RAM. Se preguntó a los pacientes por la tolerancia al tratamiento</p> <p>La tolerancia global se midió en las 2-16 semanas mediante una escala de 5 puntos.</p>		<p>(p<0,05) en estas 2 variables y en el resto, excepto en la evaluación global de la eficacia del tratamiento realizada por el médico y por el paciente. <u>Las diferencias comienzan a ser estadísticamente significativas a partir de la 4ª semana.</u></p> <p>SEGURIDAD: Retiradas (n=166)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ineficacia: 14,9% (placebo: 18,4%; DR 50mg: 16,7%; DR 100 mg: 10,8%; DR 150 mg: 13,1%) - RAM: 13,2% (placebo: 11,2%; DR 50 mg: 12,7%; DR 100 mg: 9,9%; DR 150 mg: 18,9%) - Otros (sin especificar): 6,2% (placebo: 6,4%; DR 50 mg: 4,8%; DR 100 mg: 7,2%; DR 150 mg: 6,6%) - RAM más frecuente: diarrea leve-moderada 28,3% (placebo: 13,6%; DR 50 mg: 17,5%; DR 100 mg: 29,7%; DR 150 mg: 53,3%) - Diarrea severa: 18 pacientes (placebo: 2 pacientes; DR 50 mg: 1; DR 100 mg: 2; DR 150 mg: 13). Abandonaron el tratamiento por esta RAM 12 pacientes que tomaban DR 150 mg y 3 en cada uno de los otros tres grupos. - La incidencia de diarrea con DR 100 mg y DR 150 mg es estadísticamente significativa respecto a placebo. - La incidencia de dolor abdominal y náuseas con DR 150 mg son estadísticamente significativas respecto a placebo <p>- No hay diferencias en variables de laboratorio.</p>	

COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Elena Alustiza Martínez. Pediatra; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Nekane Jaio Atela. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Itxasne Lekue Alcorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea- Enkarterri. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Carlos Martínez Martínez. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; Hospital de Txagorritxu. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Elena Olloquiegui Biurrarena. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Juan Salgado Sáez. Médico de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Luisa Ugedo Urruela. Farmacóloga; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco.