



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS
MEDICAMENTOS DE ATENCIÓN PRIMARIA DE
EUSKADI



OSASUN ETA KONTSUMO
SAILA
DEPARTAMENTO DE SANIDAD
Y CONSUMO

INFORME DE EVALUACIÓN

Naproxeno/esomeprazol

Nombre comercial y presentación	▲ VIMOVO® (Astrazeneca Farmacéutica) 500 mg/20 mg, 60 comp. liberación modificada (25,63 €)
Excipiente de declaración obligatoria	Parahidroxibenzoato de metilo y de propilo
Condiciones de dispensación	Receta médica
Procedimiento de autorización	Procedimiento de reconocimiento mutuo (Estado miembro de referencia: Holanda)
Fecha de comercialización	Julio 2011
Fecha de evaluación	Abril 2012
Grupo terapéutico	M01AE52 – Naproxeno/esomeprazol

COMPOSICIÓN¹

Los comprimidos, que contienen 500 mg de naproxeno y 20 mg de esomeprazol, son de liberación secuencial, combinando una capa de esomeprazol magnésico de liberación inmediata y un núcleo de naproxeno con recubrimiento entérico de liberación retardada.

INDICACIONES¹

Tratamiento sintomático de la artrosis, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante, en pacientes con riesgo de desarrollar úlceras gástricas y/o duodenales asociadas a medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en los que no se considera suficiente el tratamiento con dosis menores de naproxeno o de otros AINE.

CONTRAINDICACIONES¹

- Hipersensibilidad conocida a naproxeno, a esomeprazol, a bencimidazoles sustituidos o a alguno de los excipientes

- Antecedentes de asma, urticaria o reacciones de tipo alérgico inducidas por la administración de ácido acetilsalicílico u otros AINE
- Tercer trimestre del embarazo
- Insuficiencia hepática grave (p. ej. estadio C de Child-Pugh)
- Insuficiencia cardiaca grave
- Insuficiencia renal grave
- Ulceración péptica activa
- Sangrado gastrointestinal, cerebrovascular u otros trastornos hemorrágicos
- Administración conjunta con atazanavir y nelfinavir

FARMACOCINÉTICA¹

Se ha demostrado la bioequivalencia entre la asociación y naproxeno con recubrimiento entérico, basada en el área bajo la curva de la concentración plasmática frente al tiempo y la concentración plasmática máxima de naproxeno.

La administración de la asociación naproxeno/esomeprazol junto con alimentos retrasa la absorción de naproxeno aproximadamente 8 horas

y disminuye su concentración plasmática máxima un 12%. Además, reduce significativamente la absorción de esomeprazol, disminuyendo un 52% el área bajo la curva de la concentración plasmática frente al tiempo y un 75% la concentración plasmática máxima.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

La dosis es de 1 comprimido (500 mg/20 mg), dos veces al día.

El comprimido debe tragarse entero, con agua, sin partirlo, masticarlo ni tritularlo. Se recomienda tomarlo **al menos 30 minutos antes de la ingesta de alimentos**.

Los efectos adversos del naproxeno pueden minimizarse empleando la dosis efectiva menor durante el mínimo tiempo posible. En pacientes no tratados anteriormente con AINE, deberá considerarse una dosis diaria inferior de naproxeno o de otros AINE. Cuando no se considere apropiada la dosis diaria total de 1.000 mg de naproxeno, deben utilizarse regímenes terapéuticos alternativos (por ejemplo, en pacientes de edad avanzada con función renal alterada o bajo peso corporal).

Debido a la liberación retardada del naproxeno de la formulación con recubrimiento entérico, esta asociación no está indicada para el tratamiento de procesos de dolor agudo (tales como dolor dental o gota).

EFICACIA CLÍNICA Y SEGURIDAD²⁻⁹

El informe de evaluación² de naproxeno/esomeprazol recoge los siguientes ensayos clínicos fase III: dos pivotaes, publicados conjuntamente³, en los que se compara la asociación a dosis fijas naproxeno/esomeprazol frente a naproxeno solo; dos ensayos de apoyo que comparan la asociación frente a celecoxib^{4,5} y un ensayo abierto para valorar la eficacia a largo plazo. Además se menciona un estudio comparativo frente a diclofenaco/misoprostol que no llegó a realizarse.

No se ha realizado ningún estudio comparando la administración de la asociación a dosis fijas naproxeno/esomeprazol con la de los dos

componentes en formulaciones separadas y en las dosis adecuadas.

Los dos estudios pivotaes³, de diseño similar, comparaban la asociación a dosis fijas naproxeno/esomeprazol 500 mg/20 mg, dos veces al día, con naproxeno 500 mg, dos veces al día, durante 6 meses en pacientes con artrosis, artritis reumatoide o espondilitis anquilosante, mayores de 50 años (o menores, pero con historia de úlcera gástrica o duodenal en los últimos 5 años). La variable principal fue la incidencia acumulada de úlceras gástricas detectadas por endoscopia (≥ 3 mm de diámetro). En ambos estudios la incidencia fue menor en el grupo de naproxeno/esomeprazol que en el de naproxeno solo: 4,1% vs. 23,1% ($p < 0,001$) y 7,1% vs. 24,3% ($p < 0,001$). Esta menor incidencia también se reflejó tanto en el subgrupo de pacientes en tratamiento con AAS a dosis bajas como en el subgrupo que no recibía AAS. La incidencia de úlceras duodenales (variable secundaria) también fue menor en el grupo de naproxeno/esomeprazol.

Los dos estudios de apoyo, de diseño similar, de tres meses de duración, en los que se comparaba la asociación naproxeno/esomeprazol 500 mg/20 mg, dos veces al día, frente a celecoxib 200 mg, una vez al día, y placebo en pacientes mayores de 50 años con artrosis de rodilla, se han publicado en dos artículos que recogen por separado los resultados de eficacia (variables principales)⁴ y de tolerabilidad (variables secundarias)⁵. La variable principal fue el cambio en el índice WOMAC, subescalas dolor y función, y en la escala PGA-VAS, todas de 100 mm. El margen de no-inferioridad se estableció en 10 mm en estas escalas. Estos estudios demostraron la no-inferioridad de la asociación comparada con celecoxib en las tres variables principales⁴. Como variables secundarias, no hubo diferencias significativas en la gravedad de la dispepsia ni en la incidencia de efectos adversos gastrointestinales, aunque si hubo significativamente más días libres de acidez con la asociación comparada con celecoxib⁵. No hay datos comparativos respecto a la reducción de complicaciones gastrointestinales (úlceras, sangrado, perforación) ni cardiovasculares.

Se desconoce el significado clínico de los resultados de ambos estudios, porque tanto las úlceras

endoscópicas como los síntomas dispépticos son malos predictores de las complicaciones gastrointestinales.

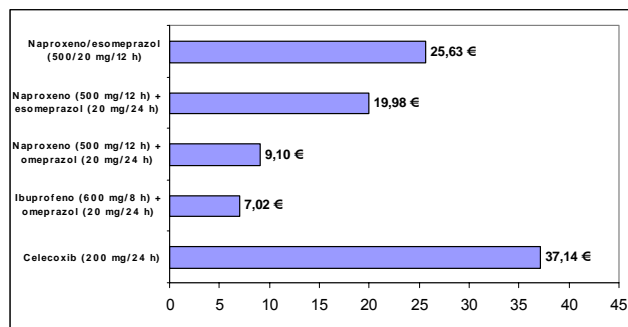
Cabe destacar que la dosis de esomeprazol en esta asociación (40 mg/día) es el doble de la dosis recomendada para esomeprazol en monoterapia (en comprimidos de cubierta entérica) cuando se emplea para la prevención de gastropatías por AINE (20 mg/día). Ello se justifica porque en un estudio fase I de búsqueda de dosis⁶, se observó que con la asociación de naproxeno 500/esomeprazol 20 mg (esomeprazol de liberación inmediata) cada 12 h se consiguió un incremento del pH gástrico (pH>4) comparable al obtenido con los comprimidos de cubierta entérica de esomeprazol 20 mg administrados cada 24 h. Sin embargo, una vez alcanzado el estado estacionario, el mantenimiento del pH>4 fue más prolongado en el tiempo con la asociación (71% del día frente al 57%), con una media de 2-5 horas/día más de supresión ácida².

Se desconoce qué riesgos puede conllevar a largo plazo este aumento en el tiempo de supresión ácida gástrica, ya que es sabido que el uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP), especialmente en tratamientos prolongados, se ha asociado con efectos adversos poco frecuentes, pero potencialmente graves (déficit de vitamina B12, hierro, calcio y magnesio, infecciones por *C. difficile*, neumonías...)^{2,7-9} y además en algunos casos estos efectos se han relacionado con la dosis (incremento del riesgo de fracturas)^{7,9}.

PAUTA

La justificación de la asociación se basa en el argumento de que la adherencia al tratamiento gastroprotector en los pacientes en tratamiento con AINE es baja porque el paciente no percibe el riesgo de complicación gastrointestinal asociado al uso de AINE. La supuesta ventaja que aporta la asociación naproxeno/esomeprazol es la mejora de la adherencia; sin embargo, no hay ensayos clínicos que la demuestren, comparando la administración de la asociación con la de los dos fármacos en formulaciones separadas. En cualquier caso, el nº de tomas/día con la asociación continúa siendo el mismo (dos veces/día), pero tomando 1 comprimido menos al día (pasando de 3 a 2 comp/día).

COSTE TRATAMIENTO (€/MES)



LUGAR EN TERAPÉUTICA

El uso de AINE a largo plazo se asocia con un incremento del riesgo de efectos adversos gastrointestinales, incluyendo úlceras gástricas, perforaciones y sangrado. Por ello, las guías de tratamiento como la Guía SIGN para la artritis reumatoide¹⁰ o la guía de empleo de IBP en la prevención de gastropatías secundarias a fármacos de Guía Salud¹¹ recomiendan que los pacientes que toman AINE de forma prolongada, especialmente aquellos con factores de riesgo gastrointestinal, reciban además un IBP.

La justificación de la asociación naproxeno/esomeprazol se basa en el argumento de que la adherencia al tratamiento gastroprotector en los pacientes en tratamiento con AINE es bajo, porque el paciente no percibe el riesgo de complicación gastrointestinal asociado al uso de AINE. La potencial ventaja que aporta esta asociación es la mejora de la adherencia; sin embargo, cabe destacar que la dosis indicada de esomeprazol para la gastroprotección en pacientes con AINE es de 20 mg/día, mientras que la pauta de la asociación naproxeno/esomeprazol obliga a tomar 40 mg/día de esomeprazol, por lo que habría que establecer si esta hipotética mejora de la adherencia compensaría el riesgo que supone administrar el doble de la dosis indicada de esomeprazol. En este sentido, hay que recordar que el uso de IBP, especialmente en tratamientos prolongados, se ha asociado con efectos adversos poco frecuentes, pero potencialmente graves (déficit de vitamina B12, hierro, calcio y magnesio, infecciones por *C. difficile*, neumonías...)^{2,7-9} y, además, en algunos casos, estos efectos se han relacionado con la dosis (incremento del riesgo de fracturas)^{7,9}.

En nuestro medio, el inhibidor de la bomba de protones de menor coste es el omeprazol. En cuanto a la selección del AINE, las guías recomiendan ibuprofeno o naproxeno frente a otros AINE tradicionales, como diclofenaco, por su menor riesgo cardiovascular. Por lo tanto, lo más eficiente sería administrar cualquiera de estos dos AINE con omeprazol en formulaciones separadas, lo cual permitiría dosificar ambos medicamentos de forma adecuada.

CONCLUSIONES

La asociación de naproxeno 500 mg/esomeprazol 20 mg en comprimidos para administrar 2 veces al día se ha autorizado para el tratamiento sintomático de la artrosis, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante, en pacientes con riesgo de desarrollar úlceras gástricas y/o duodenales asociadas a medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en los que no se considera suficiente el tratamiento con dosis menores de naproxeno o de otros AINE.

La eficacia analgésica de naproxeno es bien conocida, así como la necesidad de asociar un tratamiento gastroprotector con inhibidores de la bomba de protones (IBP) en pacientes con riesgo elevado de complicaciones gastrointestinales que reciben tratamiento con AINE. La selección del IBP

debe hacerse con criterios de coste, ya que no hay evidencia que sugiera diferencias entre los distintos IBP en términos de eficacia y seguridad. En nuestro medio, el omeprazol sería por tanto el IBP de elección.

No hay ningún dato que sugiera que la asociación de naproxeno/esomeprazol ofrezca ventajas en términos de eficacia, seguridad o coste. En cuanto a la pauta, habría que cuestionarse si para facilitar la adherencia al tratamiento gastroprotector, estaría justificada la administración del doble de la dosis indicada de esomeprazol, que como todos los IBP, no es un fármaco exento de riesgos, y no hay estudios a largo plazo que despejen estas dudas. Parece que la comercialización de esta asociación obedece más bien a una estrategia comercial del fabricante para prolongar la patente del esomeprazol.

En nuestro medio lo más eficiente es administrar el naproxeno con omeprazol en formulaciones separadas, lo cual permitiría dosificar adecuadamente los dos medicamentos, y todo ello a un menor coste.

FRASE RESUMEN: “¿Por qué asumir los riesgos de duplicar la dosis de esomeprazol?”

CALIFICACIÓN: “NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO”

Importante
mejora
terapéutica

Modesta
mejora
terapéutica

Aporta en
situaciones
concretas

**NO SUPONE
UN AVANCE
TERAPÉUTICO**

No valorable:
información
insuficiente

La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizada.

BIBLIOGRAFIA

1. Ficha técnica de Vimovo®. Laboratorio AstraZeneca. Consultado en abril 2012. Disponible en URL: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
2. Public Assessment Report of the Medicines Evaluation Board in the Netherlands EU-procedure number: NL/H/1848/001/DC. Registration number in the Netherlands: RVG 106235. 17 January 2011. Consultado en abril 2012. Disponible en URL: <http://db.cbq-meb.nl/Pars/h106235.pdf>
3. Goldstein JL, Hochberg MC, Fort JG, Zhang Y, Hwang C, Sostek M. Clinical trial: the incidence of NSAID-associated endoscopic gastric ulcers in patients treated with PN 400 (naproxen plus esomeprazole magnesium) vs. enteric-coated naproxen alone. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010 Aug;32(3):401-13.
4. Hochberg MC, Fort JG, Svensson O, Hwang C, Sostek M. Fixed-dose combination of enteric-coated naproxen and immediate-release esomeprazole has comparable efficacy to celecoxib for knee osteoarthritis: two randomized trials. *Curr Med Res Opin.* 2011 Jun;27(6):1243-53.
5. Cryer BL, Sostek MB, Fort JG, Svensson O, Hwang C, Hochberg MC. A fixed-dose combination of naproxen and esomeprazole magnesium has comparable upper gastrointestinal tolerability to celecoxib in patients with osteoarthritis of the knee: results from two randomized, parallel-group, placebo-controlled trials. *Ann Med.* 2011;43(8):594-605.
6. Miner P, Plachetka J, Orlemans E, Fort JG, Sostek M. Clinical trial: evaluation of gastric acid suppression with three doses of immediate-release esomeprazole in the fixed-dose combination of PN 400 (naproxen/esomeprazole magnesium) compared with naproxen 500 mg enteric-coated esomeprazole 20 mg: a randomized, open-label, Phase I study in healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32:414-24.
7. Inhibidores de la bomba de protones: ¿se puede vivir sin ellos? *INFAC.* 2010; 18 (3). Disponible en URL: http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkcevi04/es/contenidos/informacion/cevime_infac/es_cevime/adjuntos/infac_v18_n3.pdf
8. Riesgo de hipomagnesemia asociado a los medicamentos inhibidores de la bomba de protones (IBP). Nota seguridad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS. 23 de diciembre de 2011. Consultado en abril de 2011. Disponible en URL: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_27-2011.htm
9. Proton pump inhibitors in long-term use: recent epidemiological evidence of increased risk of fracture. *Drug Safety Update.* April 2012 Vol 5, issue 9:A2. Disponible en URL: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con149785.pdf>
10. Management of early rheumatoid arthritis. Nº 123. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). 2011. Consultado en abril de 2011. Disponible en URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign123.pdf>
11. Guía de Práctica Clínica de empleo de los inhibidores de la bomba de protones en la prevención de gastropatías secundarias a fármacos farmacológicos. Grupo de Trabajo del Sector Zaragoza I SALUD. 2012. Consultado en abril de 2011. Disponible en URL: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_509_IBP_gastropatias_2rias_fcas_completa.pdf

Otra lectura recomendada

- Vimovo® (naproxen - esomeprazole). London New Drugs Group (UKMi). August 2011.
- MeReC Rapid Review: New evidence for naproxen/esomeprazole combination (Vimovo®) in knee osteoarthritis. November 2011.
- Naproxen/esomeprazole 500mg/20mg modified release tablets (Vimovo®). The Scottish Medicines Consortium (SMC) No. 734/11, October 2011.

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Euskadi y Navarra.

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.

COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Sanidad y Consumo.
- María Armendariz Cuñado. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza.
- Juan José García Albás. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; HUA - Txagorritxu. Osakidetza.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza.
- Itxasne Lekue Alkorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea-Enkarterri. Osakidetza.
- Eulali Mariñelarena Mañeru. Médica. Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria de Gipuzkoa. Osakidetza.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa. Osakidetza.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; OSI Goierri-Alto Urola. Osakidetza.
- Margarita Odriozola Altuna. Médica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Elena Olloquiegui Biurrarena. Farmacéutica de Atención Primaria; OSI Goierri - Alto Urola. Osakidetza.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad y Consumo.
- María Teresa Santamarta Lozano. Farmacéutica de la Dirección de Farmacia. Departamento de Sanidad y Consumo.
- María Torrecilla Sesma. Profesora de Farmacología; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco UPV/EHU.

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (criterios de inclusión y exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (endpoint)	Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza)	Comentarios (valoración global de la aplicabilidad de los ensayos clínicos)	Calidad del estudio (escala Jadad) (*)
<p>Ref. 3</p> <p>Goldstein JL et al. Aliment Pharmacol Ther. 2010;32:401-13.</p> <p>Financiado por POZEN Inc.</p>	<p>Publicación conjunta de 2 ECA (301 y 302) de diseño doble-ciego, multicéntricos.</p> <p>Objetivo: comparar la incidencia de úlceras gástricas endoscópicas en pacientes de riesgo entre la asociación a dosis fijas de N/E 500 mg/20 mg y N CE 500 mg.</p> <p>Objetivo secundario: incidencia de úlceras duodenales y evaluar síntomas GI, tolerabilidad y seguridad de la asociación, así como la incidencia de úlceras gástricas en el subgrupo de pacientes en tratamiento con AAS a dosis bajas.</p>	<p>N total: 861 pacientes (N total ITT= 854 pacientes)</p> <p>Criterios de inclusión: pacientes <i>H.pylori</i> negativos, con diagnóstico de artrosis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante o cualquier otra condición que requiera tratamiento diario con AINE durante al menos 6 meses, \geq 50 años, o bien de 18-49 años con historia documentada de úlcera gástrica o duodenal no complicada en los últimos 5 años. Se estratificaron según uso de AAS a dosis \leq325 mg.</p> <p>Criterios de exclusión: pacientes con úlcera gástrica o duodenal determinada por endoscopia en el inicio del estudio, hipersensibilidad o alergia a IBP o AINE, o cualquier patología aguda o crónica no controlada; cirugía o trastornos GI previos, abuso de alcohol o drogas, uso de AINE distintos a AAS a dosis bajas, anticoagulantes o bisfosfonatos. Tampoco se permitió el uso de IBP, anti H2 o sucralfato 2 semanas antes del inicio, ni misoprostol una semana antes.</p>	<p>Ensayo 301: N= 434 (ITT)</p> <p>N/E: 500 mg/20 mg/12 h (n=218)</p> <p>N: 500 mg/12 h (n=216)</p> <p>Ensayo 302: N= 420 (ITT)</p> <p>N/E: 500 mg/20 mg/12 h (n=210)</p> <p>N: 500 mg/12 h (n=210)</p> <p>Se administró paracetamol y antiácidos líquidos para tratamiento de dolor adicional y alivio de molestias GI.</p> <p>Duración: 6 meses (o hasta la aparición de úlcera gástrica endoscópica).</p>	<p>Variable principal: incidencia acumulada de úlceras gástricas detectadas por endoscopia (\geq 3 mm de diámetro).</p> <p>Variables secundarias: incidencia acumulada de úlceras duodenales endoscópicas, efectos adversos GI asociados a AINE, abandonos por efectos adversos GI, y por cualquier efecto adverso.</p>	<p>Variable principal Análisis ITT</p> <p>ECA 301: N/E: 4,1% N: 23,1% p<0,001.</p> <p>ECA 302: N/E: 7,1% N: 24,3% p<0,001</p> <p>Resultados conjuntos de los 2 ECA en grupo de <u>usuarios AAS<325mg</u> (n=201): N/E: 3,0% N: 28,4% p<0,001</p> <p>Resultados en grupo de <u>NO usuarios de AAS</u> (n=653): N/E: 6,4% N: 22,2% p<0,001</p> <p>Úlceras duodenales: ECA 301: N/E: 0,5% N: 5,1% p=0,003 ECA 302: N/E: 1,0% N: 5,7% p=0,007</p> <p>Diferencias significativas a favor de N/E en incidencia de efectos adversos GI asociados a AINE y abandonos por efectos adversos GI (ECA 301: N/E: 6,9% vs N: 15,7%; ECA 302: 10,5% vs 18,1%).</p>	<p>La reducción de efectos adversos GI al asociar un AINE a un IBP es suficientemente conocida, pero esomeprazol no es el IBP de elección.</p> <p>Si la ventaja que se pretende demostrar con la asociación es la mejora de la adherencia, la variable de medida debería haber sido esa, y comparando con la administración de los dos fármacos en formulaciones separadas y a las dosis indicadas.</p> <p>La dosis utilizada de esomeprazol en la asociación (40 mg/día) es el doble de la dosis indicada cuando se administra esomeprazol por separado para la prevención de gastropatías por AINE (20 mg/día).</p> <p>Los criterios de inclusión/exclusión resultan estrictos y dificultan la posterior extrapolación de los resultados.</p> <p>Se desconoce el significado clínico de los resultados de porque las úlceras endoscópicas son malos predictores de complicaciones gastrointestinales.</p>	<p>Total: 5 puntos</p> <p>Aleatorización: 1 Doble Ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 1</p>

<p>Ref. 4</p> <p>Hochberg <i>et al.</i> CMRO. 2011; 27:1243-53.</p> <p>Financiado por POZEN Inc.</p>	<p>Recoge de forma conjunta los datos de dos ECA (307 y 309) de diseño similar: doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico y de no-inferioridad.</p> <p>Objetivo: evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de N/E vs. CEL y PBO en pacientes con artrosis de rodilla.</p>	<p>N total= 1.234 pacientes (N total ITTm= 1.219)</p> <p>Criterios inclusión: pacientes \geq 50 años con artrosis de rodilla sintomática diagnosticada clínicamente desde hace al menos 6 meses, clase funcional ACR de I-III, y en tratamiento con dosis estables de AINE, COX-2 u otros analgésicos orales durante al menos 6 semanas.</p> <p>Criterios exclusión: traumatismo de rodilla en los 3 meses previos, cirugía previa de rodilla o necesidad de la misma o de otros procedimientos invasivos durante el estudio, fisioterapia 6 semanas antes del estudio, historia previa de hipersensibilidad, reacción alérgica o intolerancia a cualquier IBP o AINE (incluido AAS), enfermedad aguda o crónica no controlada, enfermedad o cirugía GI, úlcera péptica en los 6 meses previos. Tratamientos concomitantes excluidos: otros AINE (diferentes de AAS a dosis mínimas), fármacos gastroprotectores, corticoides parenterales, litio, glucosamina y/o condroitín sulfato y anticoagulantes.</p>	<p>Ensayo 307: N= 612 (ITT)</p> <p>N/E: 500 mg/20 mg/12 h (n=246)</p> <p>CEL: 200 mg/24 h (n=242)</p> <p>PBO (n=124)</p> <p>Ensayo 309: N= 607 (ITT)</p> <p>N/E: 500 mg/20 mg/12 h (n=241)</p> <p>CEL: 200 mg/24 h (n=244)</p> <p>PBO (n=122)</p> <p>Se permitió el uso de antiácidos o paracetamol (\leq3 g/día) de rescate. El uso concomitante de prednisona oral (\leq7,5 mg/día), AAS a dosis bajas (\leq325 mg/día) y antiagregantes (no concomitante con AAS) también estaba permitido.</p> <p>Duración: 12 semanas.</p>	<p>EFICACIA</p> <p>Variables principales: media de cambio desde la situación basal hasta la semana 12 en el índice WOMAC, subescalas dolor y función, y en la escala PGA-VAS, todas de 100 mm.</p> <p>El margen de no-inferioridad se estableció en 10 mm en todas las escalas.</p> <p>Las variables relativas a la tolerabilidad se publican por separado, en el artículo Cryer et al. Annals Medicine. 2011; 43:594-605 (ver fila siguiente).</p>	<p>Análisis por ITTm.</p> <p>El margen de no-inferioridad se cumplió para las tres variables.</p> <p>Cambio en WOMAC dolor</p> <p>Ensayo 307: N/E: -42,0 CEL: -41,8 PBO: -35,6 Diferencia entre N/E y CEL: -0,2 (IC95%: de -4,8 a 4,3)</p> <p>Ensayo 309: N/E: -44,2 CEL: -42,9 PBO: -38,4 Diferencia entre N/E y CEL: -1,3 (IC95%: de -5,9 a 3,3)</p> <p>Cambio en WOMAC funcional</p> <p>Ensayo 307: N/E: -36,4 CEL: -36,3 PBO: -30,6 Diferencia entre N/E y CEL: -0,1 (IC95%: de -4,6 a 4,4)</p> <p>Ensayo 309: N/E: -38,9 CEL: -36,8 PBO: -32,3 Diferencia entre N/E y CEL: -2,1 (IC95%: de -6,8 a 2,6)</p> <p>Cambio en PGA-VAS</p> <p>Ensayo 307: N/E: 21,2 CEL: 21,6 Diferencia entre N/E y CEL: -0,5 (IC95%: de -5,1 a 4,1)</p> <p>Ensayo 309: N/E: 29,0 CEL: 25,6 Diferencia entre N/E</p>	<p>Como comparador podrían haber utilizado la combinación de ibuprofeno o naproxeno + omeprazol o esomeprazol (20 mg/día). La reducción de efectos adversos GI al asociar un AINE a un IBP es suficientemente conocida, pero esomeprazol no es el IBP de elección. Además, la dosis utilizada de esomeprazol en la asociación (40 mg/día) es el doble de la dosis indicada cuando se administra esomeprazol por separado para la prevención de gastropatías por AINE (20 mg/día).</p> <p>La eficacia analgésica de naproxeno en el tratamiento de la artrosis está suficientemente establecida. La variable de medida no se relaciona con el objetivo de asociar naproxeno con esomeprazol (mejora de la tolerabilidad).</p> <p>Los criterios de inclusión/exclusión resultan estrictos y dificultan la posterior extrapolación de los resultados.</p> <p>Si la ventaja que se pretende demostrar con la asociación es la mejora de la adherencia, la variable de medida debería haber sido esa, y comparando con la administración de los dos fármacos en</p>	<p>Total: 5 puntos</p> <p>Aleatorización: 1 Doble Ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 1</p>
---	---	--	---	---	--	--	--

					y CEL: 3,5 (IC95%: de -1,4 a 8,3) PBO: 21,4	formulaciones separadas y a las dosis indicadas. No hubo diferencia en el uso de paracetamol como medicación de rescate entre los grupos de N/E y CEL.	
<p>Ref. 5</p> <p>Cryer et al. Annals Medicine. 2011; 43:594-605.</p> <p>Financiado por POZEN Inc.</p> <p><u>Esta publicación recoge los datos de las variables secundarias (tolerabilidad) de los dos ECA publicados conjuntamente (ver fila anterior).</u></p>				<p>Variables secundarias de tolerabilidad:</p> <ul style="list-style-type: none"> - cambio medio en la puntuación en la escala modificada de evaluación de la gravedad de la dispepsia (mSODA) - gravedad de la acidez - uso de antiácidos de rescate - incidencia de efectos adversos del tracto GI alto relacionados con AINE - abandonos por efectos adversos 	<p>No hubo diferencias significativas entre N/E y CEL.</p> <p>El grupo N/E tuvo una proporción mayor de días sin acidez respecto a CEL: Ensayo 307: 7,4 (IC95%: de 2,1 a 12,7) Ensayo 309: 8,0 (IC95%: de 2,5 a 13,4)</p> <p>Ensayo 307: el grupo N/E usó menor proporción de antiácidos que CEL: N/E: 43,1% CEL: 55,4% PBO: 49,2% IC95%: de -21,1 a -3,5 Ensayo 309: no hubo diferencias entre N/E y CEL.</p> <p>Similar en todos los grupos.</p> <p>Ensayo 307: N/E: 7,3% CEL: 6,6% PBO: 5,6% Ensayo 309:</p>	<p>Estas variables de medida no se correlacionan con la incidencia de complicaciones gastrointestinales (úlceras, sangrados, perforaciones) que deberían ser las variables primarias a determinar si se quiere demostrar la ventaja de la asociación en la tolerabilidad gastrointestinal.</p>	

					N/E: 6,6% CEL: 9,0% PBO: 4,1%		
--	--	--	--	--	-------------------------------------	--	--

(*) Rango de puntuación: 0-5. Estudio de baja calidad: puntuación < 3.

AAS: ácido acetilsalicílico; **CE:** cubierta entérica; **CEL:** celecoxib; **ECA:** ensayo clínico aleatorizado; **GI:** gastrointestinal; **IBP:** inhibidor de la bomba de protones; **ITTm:** análisis por intención de tratar modificado; **mSODA:** *modified severity dyspepsia assessment*; **N:** naproxeno monoterapia; **N/E:** asociación naproxeno/esomeprazol; **N+E:** naproxeno+esomeprazol; **PBO:** placebo; **PGA-VAS:** *Patient Global Assessment-Visual Analog Scale* (escala visual analógica); **WOMAC:** *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index*.