



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE  
NUEVOS MEDICAMENTOS DE EUSKADI



INFORME DE EVALUACIÓN DE NUEVA VÍA DE ADMINISTRACIÓN

**RIVASTIGMINA EN PARCHES TRANSDÉRMICOS**

**NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO**

|                                    |  |
|------------------------------------|--|
| Nombre Comercial y presentaciones: | EXELON® (Novartis)<br>PROMETAX® (Esteve)<br>4,6mg/24h, 30 parches (114,27 €)<br>4,6mg/24h, 60 parches (200,00 €)<br>9,5mg/24h, 60 parches (200,00 €) |
| Condiciones de dispensación:       | Con receta médica. Diagnóstico hospitalario. Requiere Visado de Inspección   |
| Fecha de evaluación:               | Abril 2009   |
| Fecha de comercialización:         | Noviembre 2008   |
| Procedimiento de autorización:     | Centralizado   |
| Grupo terapéutico:                 | N06DA03 (Anticolinesterásicos - rivastigmina)  |

**INDICACIÓN APROBADA<sup>1</sup>**

Tratamiento sintomático de la demencia de Alzheimer leve a moderadamente grave.

**MECANISMO DE ACCIÓN<sup>1</sup>**

La rivastigmina inhibe la acetil- y butirilcolinesterasa, con lo cual facilita la neurotransmisión colinérgica al enlentecer la degradación de la acetilcolina liberada por neuronas colinérgicas funcionalmente intactas. Así pues, la rivastigmina puede tener un efecto beneficioso sobre el déficit cognitivo derivado del deterioro del sistema colinérgico en la demencia de Alzheimer.

**FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>**

La absorción de rivastigmina a partir de parches transdérmicos es lenta. La  $C_{m\acute{a}x}$  se alcanza a las 10-16 h. En el estado estacionario (a dosis múltiples) las concentraciones valle son aproximadamente el 50% de las concentraciones pico, a diferencia de lo que ocurre con la administración oral, con la que las concentraciones disminuyen prácticamente a cero entre dos dosis consecutivas. La exposición de rivastigmina ( $C_{m\acute{a}x}$  y AUC) aumenta en un factor de 2,6 con el cambio de dosis de 4,6 mg/24 h a 9,5 mg/24 h.

En pacientes con demencia de Alzheimer, se ha observado una relación entre los niveles plasmáticos de rivastigmina, y su metabolito NAP226-90, en el estado estacionario y el peso corporal del paciente: así, respecto a un paciente de 65 kg, los niveles plasmáticos en el estado estacionario se duplicarían en un paciente de 35 kg, mientras que se reducirían a la mitad en un paciente de 100 kg. Por ello, se recomienda una especial atención al ajuste de dosis en pacientes con peso corporal muy bajo.

La rivastigmina se une débilmente a proteínas (aproximadamente un 40%). Atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica.

Se metaboliza rápida y extensamente, con una semivida de eliminación plasmática ( $t_{1/2}$ ) de, aproximadamente, 3,4 h tras retirar el parche transdérmico. La vía principal del metabolismo es la hidrólisis mediada por la colinesterasa, dando lugar al metabolito NAP226-90 que, *in vitro*, parece producir una inhibición mínima de la acetilcolinesterasa (<10%). El metabolismo es menor con la administración tópica que con la oral, presumiblemente debido a la ausencia del primer paso hepático.

La excreción renal de los metabolitos es la principal vía de eliminación tras la utilización del parche transdérmico. Menos del 1% de la dosis administrada se excreta por las heces.

**POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN<sup>1</sup>**

El tratamiento debe ser iniciado y estar supervisado por un médico experimentado en el diagnóstico y tratamiento de la demencia de Alzheimer. El diagnóstico debe basarse en las directrices actuales. Sólo debe iniciarse el tratamiento con rivastigmina si se dispone de un cuidador que regularmente administre y controle la medicación.

*Dosis inicial:* un parche de 4,6 mg/24 h. Tras un mínimo de cuatro semanas de tratamiento, y si el médico responsable del tratamiento considera que existe buena tolerancia, esta dosis puede aumentarse a 9,5 mg/24 h, que es la dosis terapéutica recomendada.

*Dosis de mantenimiento:* un parche de 9,5 mg/24 h. Sólo debe utilizarse mientras el paciente obtenga beneficio terapéutico. Si se observan reacciones adversas gastrointestinales, debe interrumpirse el tratamiento temporalmente hasta que se hayan resuelto estas reacciones adversas. El tratamiento con el parche transdérmico puede reiniciarse a la misma dosis si no se ha interrumpido durante varios días. En caso contrario, el tratamiento debe iniciarse con 4,6 mg/24 h.

Los parches transdérmicos se deben aplicar una vez al día sobre la piel intacta, sana, limpia, seca y sin pelo de la zona alta o baja de la espalda, de la parte superior del brazo o pecho o en una zona donde no roce con la ropa ajustada. No se recomienda aplicar el parche transdérmico ni en el muslo ni en el abdomen.

No debe utilizarse el parche transdérmico sobre la piel enrojecida, irritada o con cortes. Se debe evitar repetir exactamente la misma zona de piel para la aplicación del parche transdérmico al menos durante 14 días para minimizar el riesgo potencial de irritación de piel.

No debe usarse ninguna crema, loción o polvos en la zona de la piel donde se vaya a aplicar el parche.

Puede utilizarse en todas las situaciones cotidianas, incluso durante el baño o épocas calurosas.

***Cambio de cápsulas o solución oral a parches transdérmicos:***

- Una dosis oral de 3 mg/día de rivastigmina puede cambiarse a parches transdérmicos de 4,6 mg/24 h.
- Una dosis oral de 6 mg/día de rivastigmina puede cambiarse a parches transdérmicos de 4,6 mg/24 h.
- Una dosis oral estable y bien tolerada de 9 mg/24 h de rivastigmina puede cambiarse a parches transdérmicos de 9,5 mg/24 h. Si la dosis oral de 9 mg/24 h no ha sido estable y bien tolerada, se recomienda cambiar a parches transdérmicos de 4,6 mg/24 h.
- Una dosis oral de 12 mg/24 h de rivastigmina puede cambiarse a parches transdérmicos de 9,5 mg/24 h.

Tras el cambio a los parches transdérmicos de 4,6 mg/24 h, y asegurándose de que se toleran bien durante un mínimo de cuatro semanas de tratamiento, la dosis de 4,6 mg/24 h se debe aumentar a 9,5 mg/24 h, que es la dosis terapéutica recomendada.

Se recomienda aplicar el primer parche transdérmico al día siguiente de haber tomado la última dosis oral.

**EFICACIA CLÍNICA**

Un solo ensayo clínico, que ha sido objeto de dos publicaciones, ha comparado la eficacia de la rivastigmina en parches con las cápsulas y el placebo<sup>2,3</sup>. No hay ensayos comparativos frente a otros inhibidores de la colinesterasa. El objetivo del estudio era probar cuatro hipótesis por este orden:

1. Superioridad del parche de 17,4 mg/24h sobre el placebo en las escalas ADAS-Cog (escala de valoración cognitiva) y ADCS-CGIC (escala de valoración de cambios de conducta, funcionamiento social y actividades).
2. No inferioridad del parche de 17,4 mg/24h frente a las cápsulas a dosis de 12mg/d en la ADAS-Cog (margen de no inferioridad: 1,25 puntos).
3. Superioridad del parche de 9,5 mg/24h sobre el placebo en las escalas ADAS-Cog y ADCS-CGIC.
4. Superioridad del parche de 17,4 mg/24h sobre el placebo en la escala ADCS-ADL (escala de valoración de habilidades para llevar a cabo actividades de la vida diaria).

El parche de 17,4 mg/24h no fue aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos debido a su alta incidencia de efectos adversos (diarrea, vómitos, dolor abdominal, pérdida de apetito, pérdida de peso, insomnio, ansiedad, cardiopatías)<sup>4</sup> lo que hace que tres de las cuatro hipótesis planteadas en el ensayo sean irrelevantes para esta evaluación.

El ensayo reclutó a 1.195 pacientes de 50 a 85 años con diagnóstico de demencia de Alzheimer de acuerdo con el DSM-IV y puntuación del MMSE entre 10 y 20. La duración fue corta (24 semanas), las dosis eran tituladas durante 16 semanas y la fase de mantenimiento fue de 8 semanas.

Los resultados, medidos como diferencias frente a placebo en el cambio entre la puntuación basal y la final fueron:

| Diferencia con placebo           | ADAS-Cog | ADCS-CGIC | ADCS-ADL |
|----------------------------------|----------|-----------|----------|
| Rivastigmina parche 9,5mg/24h    | 1,6      | 0,3       | 2,2      |
| Rivastigmina cápsulas 12 mg/24 h | 1,6      | 0,3       | 1,8      |

Los números positivos indican mejoría respecto a placebo. Todas son diferencias respecto al placebo estadísticamente significativas.

Se consideró probada la hipótesis de la superioridad de los parches de rivastigmina 9,5mg/24h respecto al placebo. Aunque no figuraba en las hipótesis del ensayo, se comenta que la comparación del parche de 9,5mg/24h con las cápsulas revela no inferioridad.

En el estudio, se definió *a-priori* como clínicamente relevante una mejoría de al menos 4 puntos en la escala ADAS-Cog sin que se aprecie empeoramiento en las escalas ADCS-CGIC y ADCS-ADL. Esto ocurrió en un 17,4% de los pacientes con rivastigmina parche 9,5 mg/24 h, en un 19,0% con cápsulas y en un 10,5% con placebo. Las diferencias con placebo fueron estadísticamente significativas<sup>1</sup>.

## SEGURIDAD

### Reacciones adversas

La incidencia global de reacciones adversas fue menor en pacientes tratados con rivastigmina parche 9,5 mg/24 h (50,5%) que en los tratados con cápsulas 3-12 mg/24h (63,3%) y superior a los tratados con placebo (46,0%). Las reacciones adversas gastrointestinales fueron las más frecuentes en pacientes que recibieron tratamiento activo, con una frecuencia menor en el grupo de parches 9,5 mg/24 h que en el grupo de cápsulas (náuseas: 7,2% parches, 23,1% cápsulas y 5,0% placebo; vómitos: 6,2%, 17,0% y 3,3%)<sup>1,2</sup>. Sin embargo, un 11% de los pacientes con rivastigmina parches 9,5 mg/24 h abandonaron el tratamiento debido a los efectos adversos frente a un 9% con las cápsulas<sup>2</sup>.

Las reacciones adversas notificadas en 291 pacientes que recibieron rivastigmina parches 9,5 mg/24h en el ensayo principal fueron:

- *Frecuentes* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): infecciones del tracto urinario, anorexia, ansiedad, depresión, delirio, dolor de cabeza, síncope, náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia, dolor abdominal, sarpullido, reacciones cutáneas en el lugar de administración, estados de astenia, pirexia, disminución de peso.
- *Poco frecuentes* ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ): bradicardia, úlcera gástrica.
- *Muy raras* ( $< 1/10.000$ ): síntomas extrapiramidales.

La mayoría de las reacciones cutáneas se limitaron al lugar de aplicación y causaron la interrupción del tratamiento en el 2,4% de los pacientes del grupo con parches de 9,5 mg/24 h.

Las siguientes reacciones adversas se han observado con las cápsulas y la solución oral de rivastigmina<sup>1</sup>:

- *Muy frecuentes* ( $\geq 1/10$ ): mareos.
- *Frecuentes* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): agitación, somnolencia, malestar, temblor, confusión, aumento de la sudoración.
- *Poco frecuentes* ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ): insomnio, caídas accidentales, pruebas de la función hepática elevadas.
- *Raras* ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ): crisis epilépticas, úlcera duodenal, angina de pecho.
- *Muy raras* ( $< 1/10.000$ ): arritmia cardiaca, hipertensión, pancreatitis, hemorragia gastrointestinal, alucinaciones.
- *Frecuencia no conocida* (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): algunos casos de vómitos graves asociados con ruptura de esófago.

El plan de gestión de riesgos de la Agencia Europea de Medicamentos comprende los siguientes: síntomas extrapiramidales; náusea, vómito y diarrea; aumento de enzimas hepáticas y pancreatitis; reacciones cutáneas en el sitio de aplicación, anemia, irritación ocular, infecciones pulmonares, arritmias, exacerbación de asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), infarto de miocardio, hepatitis, hematuria, hipertensión, accidente cerebrovascular, obstrucción urinaria, úlcera gástrica, muerte, ampollas cutáneas y convulsiones<sup>4</sup>.

**Precauciones especiales de empleo<sup>1</sup>**

- Si se interrumpe el tratamiento durante varios días, debe reiniciarse con el parche 4,6 mg/24 h.
- Pueden producirse trastornos gastrointestinales dosis-dependientes, como náuseas y vómitos, al inicio del tratamiento y/o al aumentar la dosis.
- Los pacientes pueden perder peso mientras estén tomando rivastigmina. Debe monitorizarse el peso del paciente.
- Se recomienda precaución, en los pacientes con:
  - Síndrome del nodo sinusal o trastornos de la conducción (bloqueo sinoauricular o bloqueo aurículoventricular).
  - Úlcera gástrica o duodenal activa o predisposición a estas enfermedades ya que la rivastigmina puede provocar un aumento de las secreciones gástricas.
  - Predisposición a obstrucción urinaria o a convulsiones ya que los colinérgicos pueden inducir o exacerbar estas enfermedades.
  - Antecedentes de asma o EPOC.
- La rivastigmina puede exacerbar o inducir síntomas extrapiramidales.
- Debe evitarse el contacto con los ojos tras manipular los parches transdérmicos.

**Utilización en situaciones especiales<sup>1</sup>**

- Los pacientes con peso corporal inferior a 50 kg son más susceptibles a experimentar reacciones adversas y es más probable que interrumpan el tratamiento por esta causa.
- Los pacientes con insuficiencia hepática clínicamente significativa también pueden experimentar más reacciones adversas.

**Interacciones<sup>1</sup>**

Debido a su farmacodinamia, la rivastigmina no debe administrarse junto con otras sustancias colinérgicas y, además, podría interferir con la actividad de medicamentos anticolinérgicos.

**LUGAR EN TERAPÉUTICA**

Los fármacos con la indicación aprobada para el tratamiento de la demencia de Alzheimer leve a moderada son la rivastigmina, el donepezilo y la galantamina, inhibidores de la acetilcolinesterasa. El NICE recomienda cualquiera de los tres, por vía oral, como opciones sólo para el grado moderado, empezando por el más barato<sup>5</sup>. El tratamiento debe ser evaluado periódicamente y mantenerlo sólo mientras se aprecie una respuesta clínica. En cuanto a eficacia, no existen pruebas de diferencias entre ellos y, además, su utilidad es controvertida ya que ninguno ha logrado demostrar en ensayos clínicos el grado de eficacia que se considera clínicamente relevante<sup>6,7</sup>. La rivastigmina en parches transdérmicos no es una excepción. El único ensayo que valora la eficacia de la rivastigmina en parches dirigía más sus objetivos a la dosis de 17,4 mg/24 h, que finalmente no fue aprobada por la EMEA por su peor balance beneficio/riesgo. La única diferencia detectada entre los parches y las cápsulas de rivastigmina ha sido una menor incidencia de náuseas y vómitos con los parches, aunque el abandono por efectos adversos fue similar en ambos grupos. Por otro lado, en los escasos ensayos que comparan inhibidores de la colinesterasa, la rivastigmina ha presentado una mayor incidencia de náuseas y vómitos que el donepezilo<sup>6,7</sup>.

La utilización de parches podría suponer una ventaja en pacientes con problemas de deglución, aunque la rivastigmina y otros fármacos de su grupo ya están disponibles en forma de solución o comprimidos bucodispersables.

**RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO**

**Fármaco comparador:** rivastigmina cápsulas, donepezilo y galantamina. No hay ensayos comparativos frente a los dos últimos.

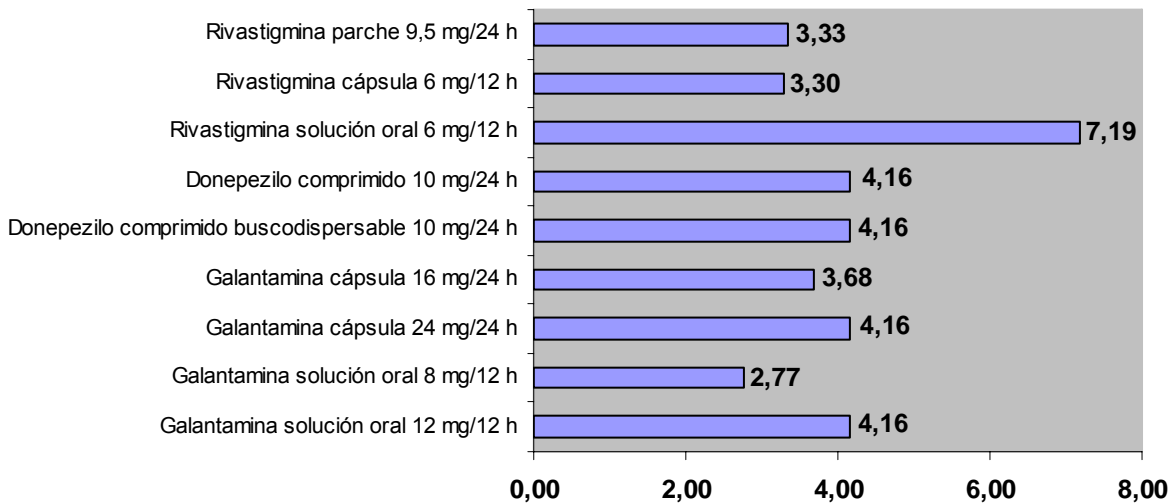
**Eficacia:** similar a rivastigmina cápsulas y, en todo caso, escasa.

**Seguridad:** perfil similar a rivastigmina cápsulas pero con menor incidencia de náuseas y vómitos (lo que también sucede con donepezilo).

**Pauta:** una vez al día, igual que donepezilo y galantamina, pero mejor que rivastigmina en las formulaciones orales (dos veces al día).

**Coste:** similar a cápsulas de rivastigmina, y a donepezilo y galantamina, pero muy inferior a la solución oral de rivastigmina.

| Principio activo y dosis       | Presentación                                     | PVP (€) | Coste tratamiento día (€) |
|--------------------------------|--|---------|---------------------------|
| Rivastigmina parche 9,5 mg/24h | Exelon, Prometax 9,5 mg/24h, 60 parches          | 200,00  | 3,33                      |
| Rivastigmina 6 mg/12h          | Exelon, Prometax 6 mg, 112 cápsulas              | 184,89  | 3,30                      |
|                                | Exelon, Prometax 2 mg/ml, 120 ml solución oral   | 143,80  | 7,19                      |
| Donepezilo 10 mg/d             | Aricept 10 mg, 28 comprimidos                    | 116,55  | 4,16                      |
|                                | Aricept Flash 10 mg, 28 comp. bucodispersables   |         |                           |
| Galantamina 16mg/d             | Reminyl 16 mg, 28 cápsulas liberación prolongada | 103,13  | 3,68                      |
| Galantamina 24mg/d             | Reminyl 24 mg, 28 cápsulas liberación prolongada | 116,57  | 4,16                      |
| Galantamina 8 mg/12h           | Reminyl 4 mg/ml, 100 ml solución oral            | 69,37   | 2,77                      |
| Galantamina 12 mg/12h          |  |         | 4,16                      |



## CONCLUSIONES

La rivastigmina en parches de 9,5 mg/24h ha mostrado una eficacia similar a las cápsulas. La formulación en parches produce menos náuseas y vómitos que las cápsulas; sin embargo, hay que tener en cuenta que la rivastigmina parece inducir una mayor incidencia de estos efectos adversos que otros fármacos de su grupo (donepezilo). Una proporción similar de pacientes abandona por efectos adversos con parches y con cápsulas. Por tanto, es un medicamento más en un grupo farmacológico que, de por sí, ya muestra una escasa eficiencia.

## CALIFICACIÓN: NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO.

Posibilidades de calificación:

Aporta en situaciones concretas: ★

Importante mejora terapéutica: ★★★

No supone un avance terapéutico: ●

Modesta mejora terapéutica: ★★

No valorable: información insuficiente ??

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.
- 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; Hospital de Txagorritxu. Osakidetza.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza.
- Nekane Jaio Atela. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Itxasne Lekue Alkorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea-Enkarterri. Osakidetza.
- Eulali Mariñelarena Mañeru. Médica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza.
- Margarita Odriozola Altuna. Médica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- María Teresa Santamarta Lozano. Farmacéutica de BIOEF. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias.
- Luisa Ugedo Urruela. Farmacóloga; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco.
- Elena Valverde Bilbao. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza.

**GLOSARIO**

- *ADCS-ADL: Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living.* Cada ítem consiste en una serie de cuestiones que valoran la habilidad de llevar a cabo actividades diarias, va desde la total independencia a la imposibilidad total. Una puntuación de 54 significa total desenvoltura y menos una desenvoltura inferior.
- *ADCS-CGIC: Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change.* Valora la presencia de cambios relevantes en 15 áreas específicas, agrupadas en los dominios de cognición, conducta y funcionamiento social y en actividades de la vida diaria en una escala de 7 puntos.
- *ADAS-Cog: Alzheimer's Disease Assessment Scale.* Consiste en 11 test: habilidad en lenguaje hablado, comprensión de lenguaje hablado, recordar instrucciones, dificultad para encontrar palabras, seguimiento de ordenes, nombrar objetos, dibujar, praxis ideatoria, orientación, recordar palabras, reconocer palabras. Entre 0-70 puntos. A más puntuación indica un mayor deterioro.
- *DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4ª edición.
- *ITT-LOCF: Intent-to-Treat Last Observation Carried Forward.* Pacientes que tomaran al menos una dosis y tuvieran una evaluación basal y otra posterior.
- *MMSE: Mini-Mental State Examination.* Entre 0-30 puntos. 21-26 Alzheimer leve; 10-20 moderado; 10-14 moderadamente grave; <10 grave.
- *NPI: Neuropsychiatric Inventory.*
- *NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence.* Agencia británica de evaluación de tecnologías sanitarias.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Ficha técnica de Exelon® (rivastigmina). Laboratorio Novartis. 2007.
2. Winblad B, Cummings J, Andreasen N, Grossberg G, Onofrj M, Sadowsky C, et al. A six-month double-blind, randomized, placebo-controlled study of a transdermal patch in Alzheimer's disease--rivastigmine patch versus capsule. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2007;22(5):456-67.
3. Winblad B, Grossberg G, Frolich L, Farlow M, Zechner S, Nagel J, et al. IDEAL: a 6-month, double-blind, placebo-controlled study of the first skin patch for Alzheimer disease. *Neurology.* 2007;69(4 Suppl 1):S14-22.
4. European Public Assessment Report (EPAR). Exelon. Scientific discussion. London (UK): European Medicines Agency; 2007 Sep. Procedure N.º: EMEA/H/C/169/X/38. Disponible en <http://www.emea.eu.int>.
5. National Institute for Health and Clinical Excellence. Donepezil, galantamine, rivastigmine (review) and memantine for the treatment of Alzheimer's disease. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2007: 111.
6. Birks J. Inhibidores de la colinesterasa para la enfermedad de Alzheimer (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
7. Raina P, Santaguida P, Ismaila A, Patterson C, Cowan D, Levine M, et al. Effectiveness of Cholinesterase Inhibitors and Memantine for Treating Dementia: Evidence Review for a Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med.* 2008;148(5):379-97.

| Referencia<br>(Autor, publicación)  | Tipo de estudio y objetivo  | Población estudiada<br>(criterios de inclusión y exclusión)  | Pauta de tratamiento   | Variables de medida<br>(endpoint)   | Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza)   | Calidad del estudio<br>(escala Jadad) (*)  |
|---|---|--|--|---|---|--|
| <p>Winblad B, et al.. Int J Geriatr Psychiatry 2007;22(5):456-67.</p> <p>Ref. 2-4</p> <p>Financiado por Novartis.</p> | <p>ECA doble ciego, doble enmascaramiento, controlado con placebo y con comparador activo, multicéntrico</p> <p><b>Objetivo:</b> comparar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de rivastigmina en parches (RP) con rivastigmina en cápsulas (RC) y placebo.</p> | <p><b>Criterios de inclusión:</b> pacientes 50-85 años, con diagnóstico de demencia de Alzheimer de acuerdo con DSM-IV, MMSE: 10-20 (media 16,5 considerada demencia moderada). Los pacientes debían vivir acompañados y, si no era el caso, estar en contacto diario con un cuidador responsable. El 86,1% vivían con cuidador.</p> <p>Evaluados: 1.464<br/>Aleatorizados: 1.195<br/>Población ITT-LOCF: 1.053<br/>Evaluados para seguridad: 1.190. Se consideró a los pacientes que habían tomado al menos una dosis y tenían al menos una evaluación de seguridad posterior.</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b> cualquier otro tipo de</p> | <p><b>RP 9,5 mg/24h</b><br/>(n=293)<br/>Dosis inicial: 4,5 mg/d e incremento: 4,5 mg/d</p> <p><b>RP 17,4 mg/24h</b><br/>(n=303)<br/>Dosis inicial: 4,5 mg/d e incrementos de 4,5 mg/d</p> <p><b>RC 6 mg/12 h</b><br/>(n=297)<br/>Dosis inicial: 3 mg/d e incrementos de 3 mg/d</p> <p><b>Placebo</b><br/>(n=302)</p> <p>Los incrementos de dosis se hacían cada 4 semanas.</p> <p><b>Duración total:</b> 24 semanas: 16 semanas de titulación y 8 semanas a dosis máximas.</p> | <p><b>Variables principales:</b><br/>Cambio en la semana 24 respecto al valor basal de las escalas ADAS-Cog y ADCS-CGIC.</p> <p><b>Variable secundaria:</b><br/>ADCS-ADL y respuesta clínicamente relevante definida como cambio en ADAS-Cog <math>\geq 4</math> sin empeorar ADCS-CGIC ni ADCS-ADL.</p> <p><b>Efectos adversos</b></p> | <p>Para evaluar la eficacia, se consideró la población ITT-LOCF.</p> <p>Cambio medio respecto al basal (desviación estándar). p de la comparación con placebo.</p> <p><b>ADAS-Cog</b><br/>RP 9,5 mg/24h (n=248): -0,6(6,4) p=0,005<br/>RC (n=253): -0,6(6,2) p=0,003<br/>Placebo (n=281) :+1,0(6,8)</p> <p><b>ADCS-CGIC</b><br/>RP 9,5 mg/24h (n=248): 3,9(1,2) p=0,01<br/>RC (n = 253): 3,9(1,3) p=0,009<br/>Placebo (n=281): 4,2(1,3)</p> <p><b>ADCS-ADL</b><br/>RP 9,5 mg/24h (n=247): -0,1(9,1) p=0,01<br/>RC (n=254): -0,5(9,5) p=0,04<br/>Placebo (n=281):-2,3(9,4)</p> <p><b>%Respondedores<sup>1</sup>:</b><br/>RP 9,5 mg/24h (n=251): 17,4% p=0,037<br/>RC (n=256): 19,0% p=0,004<br/>Placebo (n=282): 10,5%</p> <p><b>Abandonos :</b><br/>RP 9,5 mg/24h: 21,8%<br/>RC: 21,2%<br/>Placebo: 11,9%</p> <p><b>Abandonos por efectos adversos:</b><br/>RP 9,5 mg/24h: 11%<br/>RC: 9%<br/>Placebo: 6%</p> <p><i>Efectos adversos que ocurren en al menos el 5% de</i></p> | <p><b>Total: 5 puntos</b></p> <p>Aleatorización: 1<br/>Doble Ciego: 1<br/>Pérdidas: 1<br/>Aleatorización apropiada: 1<br/>Ciego apropiado: 1</p> |

|                 |        | demencia, enfermedades graves, que pudieran interferir con la evaluación del paciente, nuevo uso de psicótopos, dopaminérgicos, inhibidores de la colinesterasa o anticolinérgicos durante las 4 semanas previas a la aleatorización. |         |  | <p><i>los pacientes:</i></p> <table> <thead> <tr> <th></th> <th>RP 9,5</th> <th>RC</th> <th>Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Náuseas</td> <td>7%</td> <td>23%***</td> <td>5%</td> </tr> <tr> <td>Vómitos</td> <td>6%</td> <td>17%***</td> <td>3%</td> </tr> <tr> <td>Diarrea</td> <td>6%</td> <td>5%</td> <td>3%</td> </tr> <tr> <td>Pérdida peso</td> <td>3%</td> <td>5%**</td> <td>1%</td> </tr> <tr> <td>Mareos</td> <td>2%</td> <td>8%**</td> <td>2%</td> </tr> <tr> <td>Pérdida apetito</td> <td>1%</td> <td>4%*</td> <td>1%</td> </tr> <tr> <td>Dolor cabeza</td> <td>3%</td> <td>6%**</td> <td>2%</td> </tr> <tr> <td>Astenia</td> <td>2%</td> <td>6%***</td> <td>1%</td> </tr> </tbody> </table> <p>*p≤0.05 ; **p≤0.01; ***p≤0.001frente a placebo.</p> |  | RP 9,5 | RC | Placebo | Náuseas | 7% | 23%*** | 5% | Vómitos | 6% | 17%*** | 3% | Diarrea | 6% | 5% | 3% | Pérdida peso | 3% | 5%** | 1% | Mareos | 2% | 8%** | 2% | Pérdida apetito | 1% | 4%* | 1% | Dolor cabeza | 3% | 6%** | 2% | Astenia | 2% | 6%*** | 1% |  |
|-----------------|--------|---|---------|--|---|--|--------|----|---------|---------|----|--------|----|---------|----|--------|----|---------|----|----|----|--------------|----|------|----|--------|----|------|----|-----------------|----|-----|----|--------------|----|------|----|---------|----|-------|----|--|
|                 | RP 9,5 | RC  | Placebo |  |   |  |        |    |         |         |    |        |    |         |    |        |    |         |    |    |    |              |    |      |    |        |    |      |    |                 |    |     |    |              |    |      |    |         |    |       |    |  |
| Náuseas         | 7%     | 23%***  | 5%      |  |   |  |        |    |         |         |    |        |    |         |    |        |    |         |    |    |    |              |    |      |    |        |    |      |    |                 |    |     |    |              |    |      |    |         |    |       |    |  |
| Vómitos         | 6%     | 17%***  | 3%      |  |   |  |        |    |         |         |    |        |    |         |    |        |    |         |    |    |    |              |    |      |    |        |    |      |    |                 |    |     |    |              |    |      |    |         |    |       |    |  |
| Diarrea         | 6%     | 5%  | 3%      |  |   |  |        |    |         |         |    |        |    |         |    |        |    |         |    |    |    |              |    |      |    |        |    |      |    |                 |    |     |    |              |    |      |    |         |    |       |    |  |
| Pérdida peso    | 3%     | 5%**  | 1%      |  |   |  |        |    |         |         |    |        |    |         |    |        |    |         |    |    |    |              |    |      |    |        |    |      |    |                 |    |     |    |              |    |      |    |         |    |       |    |  |
| Mareos          | 2%     | 8%**  | 2%      |  |   |  |        |    |         |         |    |        |    |         |    |        |    |         |    |    |    |              |    |      |    |        |    |      |    |                 |    |     |    |              |    |      |    |         |    |       |    |  |
| Pérdida apetito | 1%     | 4%*   | 1%      |  |   |  |        |    |         |         |    |        |    |         |    |        |    |         |    |    |    |              |    |      |    |        |    |      |    |                 |    |     |    |              |    |      |    |         |    |       |    |  |
| Dolor cabeza    | 3%     | 6%**  | 2%      |  |   |  |        |    |         |         |    |        |    |         |    |        |    |         |    |    |    |              |    |      |    |        |    |      |    |                 |    |     |    |              |    |      |    |         |    |       |    |  |
| Astenia         | 2%     | 6%***   | 1%      |  |   |  |        |    |         |         |    |        |    |         |    |        |    |         |    |    |    |              |    |      |    |        |    |      |    |                 |    |     |    |              |    |      |    |         |    |       |    |  |