



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS  
MEDICAMENTOS DE EUSKADI



## INFORME DE EVALUACIÓN

Nueva asociación	<b>CONDROITÍN SULFATO/GLUCOSAMINA</b>
Nombre comercial y presentaciones	DROGLICAN® (Bioibérica) 200 mg/250 mg, 90 cápsulas (19,40 €)
Condiciones de dispensación	Con receta médica
Fecha de evaluación	Junio 2011
Fecha de comercialización	Julio 2011
Procedimiento de autorización	Nacional
Grupo terapéutico	M01CX - Otros agentes antirreumáticos específicos

### INDICACIONES APROBADAS<sup>1</sup>

Tratamiento sintomático de la artrosis de rodilla en pacientes con dolor de moderado a grave en los que esté indicado el tratamiento combinado con condroitín sulfato y glucosamina.

### CONTRAINDICACIONES<sup>1</sup>

No debe administrarse en pacientes alérgicos al marisco ya que la glucosamina se obtiene de éste.

### MECANISMO DE ACCIÓN<sup>1</sup>

El condroitín sulfato es un polisacárido del grupo de los glicosaminoglicanos, uno de los principales elementos del cartílago, que se une a una proteína central, constituyendo el proteoglicano, que confiere al cartílago sus propiedades mecánicas y elásticas.

La glucosamina es un aminomonosacárido natural, molécula endógena, constituyente normal de la cadena de polisacáridos de la matriz cartilaginosa y de los glicosaminoglicanos del líquido sinovial.

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

Vía oral. Dos cápsulas, tres veces al día (1.200 mg de condroitín sulfato y 1.500 mg de glucosamina al día). Valorar la eficacia del tratamiento una vez transcurridos seis meses.

Las cápsulas pueden tomarse antes, durante o después de las comidas. Es recomendable que los pacientes que suelen presentar intolerancia gástrica a los medicamentos lo tomen después de las comidas. Las cápsulas deben tomarse sin masticar y con una cantidad suficiente de líquido.

### EFICACIA CLÍNICA<sup>2-6</sup>

Se ha realizado una revisión sistemática que valora la eficacia del condroitín sulfato, la glucosamina o su combinación frente a placebo<sup>2</sup>. Se realizó un meta-análisis en red usando un modelo bayesiano, en el que se incluyeron datos de 10 ensayos (3.803 pacientes) con al menos 100 pacientes por grupo (sólo el estudio GAIT<sup>3</sup> y una extensión del mismo valoraban datos de eficacia de la combinación). La variable principal de eficacia considerada fue la intensidad de dolor. Se estableció como clínicamente relevante una diferencia de 0,9 cm en la escala analógica visual de 10 cm. No se encontraron diferencias clínicamente relevantes frente a placebo ni con glucosamina, ni con condroitín sulfato ni con la combinación (ver tabla 1). Ni el condroitín, ni la glucosamina ni la combinación de ambos demostraron tener ningún efecto sobre el estrechamiento del espacio intraarticular.

Tabla 1. Diferencia en la intensidad de dolor respecto a placebo.

	Dolor (cm en escala analógica visual de 10 cm)	ICr 95%
Glucosamina	-0,4	-0,7 a -0,1
Condroitín sulfato	-0,3	-0,7 a 0,0
Condroitín/glucosamina	-0,5	-0,9 a 0,0

En la discusión de este trabajo se señala la necesidad de realizar un ensayo clínico de potencia suficiente que se centre en los pacientes con dolor moderado-grave. Está en marcha el ensayo *Long-term Evaluation of Glucosamine Sulphate Study* (LEGS) que ayudará a clarificar la eficacia en esta población a más largo plazo<sup>4</sup>.

La eficacia de la combinación condroitín/glucosamina comparada con placebo y AINE (celecoxib) fue evaluada en el ensayo GAIT (*Glucosamine/Chondroitin Arthritis Intervention Trial*)<sup>3</sup>, que incluyó 1.583 pacientes y con 6 meses de duración. La variable principal fue la respuesta analgésica, definida como una reducción del 20% en la subescala de dolor de la WOMAC (*Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index*). Se permitió el uso de hasta 4 g por día de paracetamol como medicación de rescate. La utilización media de paracetamol fue de dos comprimidos de 500 mg por día. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas frente a placebo ni frente a celecoxib. Aunque en el grupo de pacientes con dolor de moderado a grave al inicio (puntuación de dolor de la WOMAC 301-400), predefinido en el diseño del ensayo, se encontraron diferencias estadísticamente significativas frente a placebo, debe tenerse en cuenta que se trata de un subanálisis y que el número de pacientes fue pequeño (ver tabla 2). Los mismos investigadores califican este análisis de subgrupos como exploratorio.

Tabla 2. Resultados del análisis del subgrupo de pacientes con dolor moderado-grave del estudio GAIT<sup>3</sup>.

	Placebo (N=70)	Glucosamina (N=70)	Condroitín sulfato (N=70)	Condroitín/ Glucosamina (N=72)	Celecoxib (N=72)
Reducción del 20% en WOMAC dolor. NNT	54,3%	65,7% NS	61,4% NS	79,2% 4 (3 a 11)	69,4% NS
Uso medio de paracetamol (p de la diferencia con placebo)	1150 mg/d	1250 mg/d (p=0,56)	1250 mg/d (p=0,67)	950 mg/d (p=0,17)	1050 mg/d (p=0,42)

En una extensión abierta de este ensayo hasta 24 meses, no se encontraron diferencias con placebo en la reducción del dolor ni en la respuesta global. No hay resultados concretos para el subgrupo de pacientes con dolor moderado a grave<sup>5</sup>.

Se realizó otro ensayo en un número reducido de pacientes (n=89) con dolor leve a moderado, de un año de duración<sup>6</sup>. Al sexto mes, se instauraba un programa intensivo de ejercicio. No se encontraron diferencias con placebo ni en la funcionalidad ni en el dolor medidos con la escala WOMAC a los 6 meses de tratamiento y al año.

## SEGURIDAD

No se han encontrado diferencias con placebo en abandonos por efectos adversos (OR=0,90; ICr95%: de 0,43 a 1,85)<sup>2</sup>.

### Reacciones adversas<sup>1</sup>

Las reacciones adversas registradas son:

- *Frecuentes (1/100 a <1/10)*: cefalea, diarrea, náuseas, dispepsia, flatulencia, estreñimiento, fatiga, dolor abdominal.
- *Poco frecuentes (1/1.000 a <1/100)*: erupción, prurito, rubefacción.
- *Raras (1/10.000 a <1/1.000)*: enzimas hepáticas aumentados, análisis anormal de orina, infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario, reflujo gastroesofágico, distensión abdominal, calambres musculares, dolor de una extremidad.
- *Muy raras (<1/10.000)*: edemas, retención de líquido.
- *Frecuencia desconocida*: mareos, vómitos, angioedema, urticaria.

### Advertencias y precauciones de uso<sup>1</sup>

Los estudios *in vitro* y en animales han demostrado que la glucosamina disminuye la secreción de insulina y aumenta la resistencia a la insulina, probablemente por la inhibición de la glucocinasa en las células beta. Se desconoce la relevancia clínica de este hecho. En pacientes con intolerancia a la glucosa, se recomienda

monitorizar los niveles de glucosa y, cuando proceda, las necesidades de insulina antes de comenzar el tratamiento y periódicamente durante el mismo.

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

- **Niños y adolescentes:** no se ha evaluado en pacientes de edad inferior a 18 años.
- **Insuficiencia hepática:** no pueden darse recomendaciones debido a que no se han realizado estudios.
- **Insuficiencia cardíaca y/o renal:** en muy raras ocasiones (<1/10.000) en pacientes tratados con condroitín sulfato se ha descrito algún caso de edema y/o retención de líquidos. Este fenómeno puede ser atribuido al efecto osmótico de condroitín sulfato.

### Interacciones<sup>1</sup>

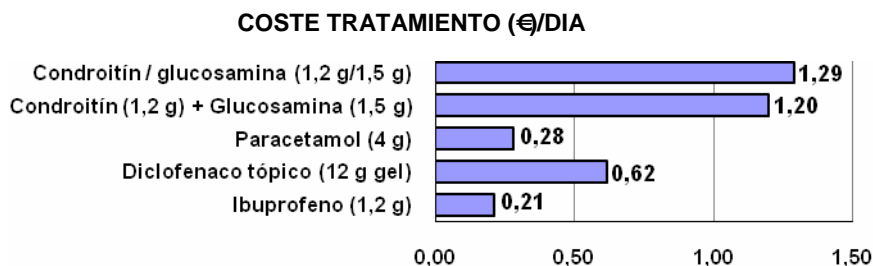
- Los datos sobre posibles interacciones medicamentosas con glucosamina son limitados. Se han descrito incrementos en el parámetro INR con anticoagulantes cumarínicos (warfarina y acenocumarol). Los pacientes tratados con anticoagulantes cumarínicos deben por lo tanto ser monitorizados en el momento de iniciar o finalizar el tratamiento.
- La glucosamina puede incrementar la absorción y la concentración sérica de las tetraciclinas y reducir la absorción de penicilinas y cloranfenicol.
- No se han descrito interacciones con otros medicamentos a nivel de la metabolización. El condroitín sulfato no es metabolizado por enzimas del citocromo P450.

### PAUTA

El paracetamol se administra en pauta de 3 ó 4 veces al día. Hay AINE de administración una o dos veces al día.

### COSTE

La asociación a dosis fijas de condroitín/glucosamina tiene un coste similar al de la combinación de los dos principios activos en monoterapia. Es más cara que el paracetamol, que los AINE tópicos y que ibuprofeno oral.



**NOTA:** costes calculados con Precio Menor Orientativo.

### LUGAR EN TERAPÉUTICA

El tratamiento de la artrosis empieza con la educación al paciente con el objetivo de implantar un programa de ejercicio y de controlar el sobrepeso. El primer escalón del tratamiento farmacológico es el paracetamol y/o AINE tópicos. En caso de no conseguirse el control del dolor, las opciones son los AINE orales, los opiáceos, la capsicina tópica y los corticoides intraarticulares. La guía del NICE específicamente desaconseja el uso del condroitín sulfato y la glucosamina<sup>7</sup>. La guía OARSI indica que el tratamiento con condroitín sulfato y/o glucosamina puede proporcionar alivio sintomático y establece que hay que retirarlo si no hay respuesta a los 6 meses de tratamiento<sup>8</sup>.

La asociación a dosis fijas de los fármacos condroitín/glucosamina, los llamados SYADOAS (*SYmptomatic Slow Acting Drugs for OsteoArthritis*), no aporta ningún beneficio significativo en el alivio del dolor ni en la progresión de la enfermedad. En pacientes con dolor moderado-grave, los datos son escasos y provienen de un análisis de un pequeño subgrupo de pacientes de un único ensayo, por lo que no se puede concluir que produzca un beneficio clínicamente significativo.

### CONCLUSIONES

La asociación a dosis fijas del condroitín sulfato y de la glucosamina tiene aprobada la indicación de tratamiento sintomático de la artrosis de rodilla en pacientes con dolor moderado a grave en los que esté indicado el tratamiento combinado con condroitín sulfato y glucosamina.

La asociación del condroitín sulfato y de la glucosamina, los llamados fármacos SYSADOAS (*SYmptomatic Slow Acting Drugs for OsteoArthritis*), no ha demostrado ser superior a placebo en el tratamiento sintomático de la artrosis de rodilla. Las pruebas de la eficacia en la indicación propuesta son escasas, ya que se basan en un pequeño subgrupo de pacientes de un solo ensayo clínico. No se dispone de datos de comparación frente a otros tratamientos considerados de primera línea como paracetamol y/o AINE tópicos.

Por otro lado, ni el condroitín ni la glucosamina en monoterapia han demostrado ser superiores a placebo en el control del dolor, ni en la disminución de la progresión radiológica.

Por todo ello, la asociación condroitín sulfato/glucosamina no supone un avance en la terapéutica de la artrosis de rodilla.

**FRASE RESUMEN:** ¿SYSADOAS en asociación? ¡NOSADOAS, por favor!

**CALIFICACIÓN: “NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO”**



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

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Droglican®. Bioibérica S.A. Disponible en URL: [https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=71576&formato=pdf&formula\\_rio=FICHAS](https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=71576&formato=pdf&formula_rio=FICHAS) (consultado en junio de 2011).
2. Wandel S, Juni P, Tendal B, Nüesch E, Villiger PM, Welton NJ, et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *BMJ*. 2010;341:c4675.
3. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, Klein MA, O'Dell JR, Hooper MM, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med*. 2006;354(8):795-808.
4. Fransen M, Day R, Bridges-Webb C, Edmonds J, Norton R, Woodward M, et al. The long-term evaluation of glucosamine sulphate study (LEGS). 2009. Disponible en URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00513422> (consultado en junio de 2011).
5. Sawitzke AD, Shi H, Finco MF, Dunlop DD, Harris CL, Singer NG, et al. Clinical efficacy and safety of glucosamine, chondroitin sulphate, their combination, celecoxib or placebo taken to treat osteoarthritis of the knee: 2-year results from GAIT. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(8):1459-64.
6. Messier SP, Mihalko S, Loeser RF, Legault C, Jolla J, Pfruender J, et al. Glucosamine/chondroitin combined with exercise for the treatment of knee osteoarthritis: a preliminary study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007;15(11):1256-66.
7. Osteoarthritis: The care and management of osteoarthritis in adults. National Institute for Health and Clinical Excellence. 2008. Disponible en URL: <http://guidance.nice.org.uk/CG59> (consultado en junio de 2011).
8. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S., Altman RD, Arden N, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;16(2):137-62.

*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 de Atención Primaria; Unidad Docente de Medicina de Familia de Gipuzkoa. 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.
- Elena Olloquiegui Biurrarena. Farmacéutica de 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. Farmacéutica; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco.

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	Calidad del estudio (escala Jadad) (*)
<p><b>Ref. 3</b></p> <p><b>GAIT.</b> N Engl J Med.2006;354(8):795-808.</p> <p>Financiado por National Institutes of Health.</p>	<p>Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo y con comparador activo.</p> <p><b>Objetivo:</b> evaluar la eficacia y seguridad del condroitín sulfato, la glucosamina y su combinación para el dolor por artrosis de rodilla.</p> <p><b>Duración:</b> 6 meses</p>	<p><b>Criterios de inclusión:</b> pacientes mayores de 40 años con artrosis de rodilla: dolor de rodilla durante al menos seis meses y en la mayoría de los días durante el mes anterior y evidencia radiográfica (osteofitos tibiofemorales <math>\leq 1</math>mm). Los pacientes debían tener una puntuación de dolor de 125 a 400 en el índice WOMAC y estar en la clase funcional I, II o III de la <i>American Rheumatism Association</i>.</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b> condiciones que podrían confundir la evaluación, enfermedad patelofemoral predominante, antecedentes de trauma de importancia clínica o cirugía en la rodilla índice o enfermedad coexistente que podría impedir la finalización del ensayo.</p>	<p>Glucosamina hidrocloreuro 500 mg + condroitín sulfato 400 mg/8h (G/C) n=317</p> <p>Celecoxib 200 mg/24h (CEL) n=318</p> <p>Condroitín sulfato 400 mg/8 h (CON) n=318</p> <p>Glucosamina hidrocloreuro (GLUC) n=317</p> <p>Placebo (PLB) n=313</p> <p>Se permitió el uso de hasta 4 g/d de paracetamol como medicación de rescate.</p>	<p><b>Variable principal:</b> respuesta definida como reducción de un 20% en la subescala de dolor de la WOMAC.</p> <p>Se consideró clínicamente relevante tasa de respuesta un 15% mayor que la de placebo.</p> <p><b>Seguridad</b></p>	<p><b>Variable principal:</b>  <b>Respuesta:</b>                  G/C: 66,6% (p=0,09)                  CEL: 70,1% (p=0,008)                  CON: 65,4 (p=0,17)                  GLU: 64,0 (p=0,30)                  PLB: 60,1%.</p> <p><u>OR respecto a placebo (IC95%):</u>                  G/C: 1,32 (0,96 a 1,83)                  CEL: 1,37 (0,99 a 1,89)                  CON: 1,26 (0,91 a 1,74)                  GLU: 1,18 (0,86 a 1,63)</p> <p><b>Análisis de subgrupo con dolor moderado-grave (WOMAC dolor 301-400)</b>                  PLB (n=70): 54,3%                  G/C (n=72): 79,2% (p=0,002)                  CEL (n=72): 69,4% (p=0,06)                  CON (n=70): 61,4% (0,39)                  GLU (n=70): 65,7% (p=0,17)</p> <p><u>OR respecto a placebo (IC95%):</u>                  G/C: 3,20 (1,53 a 6,69)                  CEL: 1,91 (0,96 a 3,81)                  CON: 1,34 (0,68 a 2,63)                  GLU: 1,61 (0,82 a 3,19)</p> <p><b>Abandonos por efectos adversos:</b>                  G/C: 3,8%                  CEL: 2,2%                  CON: 6,3%                  GLU: 2,8%                  PLB: 3,5%</p>	<p>El análisis de subgrupos se realiza en una población muy pequeña.</p> <p><b>Nº de comprimidos de paracetamol 500 mg al día:</b>                  G/C: 1,7 (0,29)                  CEL: 1,6 (0,09)                  CON: 1,9 (0,61)                  GLU: 1,7 (0,53)                  PLB: 1,8</p> <p><u>Análisis de subgrupo con dolor moderado-grave (WOMAC dolor 301-400)</u>                  PLB (n=70): 2,3                  G/C (n=72): 1,9 (0,17)                  CEL (n=72): 2,1 (0,42)                  CON (n=70): 2,5 (0,67)                  GLU (n=70): 2,5 (0,56)</p>	<p><b>Total: 5 puntos</b></p> <p>Aleatorización:1                  Doble ciego:1                  Pérdidas: 1                  Aleatorización adecuada: 1                  Enmascaramiento:1</p>

<p><b>Ref. 5</b></p> <p><b>Extensión estudio</b>  <b>GAIT.</b> Ann Rheum Dis. 2010;69(8):1459-64.</p>				<p><b>Variable principal:</b>                  respuesta definida como reducción de un 20% en la subescala de dolor de la WOMAC (OR respecto a placebo)</p>	<p><b>Variable principal:</b>                  G/C (n=129): 0,83 (0,51 a 1,34)                  CEL (n=142): 1,21 (0,71 a 2,07)                  COM (n=126): 0,69 (0,40 a 1,21)                  GLU (n=134): 1,16 (0,65 a 2,04)                  PLB (n=131)</p>		
---	--	--	--	---	--	--	--

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

WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index. SF-36: Medical Outcomes Study 36-item Short-Form General Health Survey.