

## TECNOLOGÍA EN SALUD DE INTERÉS

### Donepezilo, galantamina y memantina

#### 1. RESUMEN

Título del reporte: efectividad y seguridad de donepezilo, galantamina y memantina para el tratamiento de la demencia por enfermedad de Alzheimer.

Información general de la tecnología: galantamina, donepezilo y memantina pertenecen a una clase de medicamentos llamados inhibidores de acetilcolinesterasa. Estos medicamentos son empleados en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, para mejorar la capacidad de pensar y recordar o retrasar la pérdida de estas capacidades. No son medicamentos con intención curativa, ni previenen la pérdida de las capacidades mentales en el futuro. Estas tecnologías tienen registro sanitario para la indicación.

Autores: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Declaración de conflictos de intereses: el grupo desarrollador declaró los posibles conflictos de interés, siguiendo las recomendaciones de la Guía Metodológica para el desarrollo de Guías de Práctica Clínica de Colciencias y Ministerio de Salud y Protección Social. Ante un posible conflicto de interés invalidante de un miembro, este fue excluido de la discusión y de la recomendación relacionada con cada tecnología, por lo que se asume que el proceso de evaluación de cada tecnología y la construcción de cada recomendación, fueron desarrolladas de forma transparente e imparcial.

Pregunta en formato PICO: en pacientes con demencia por enfermedad de Alzheimer mayores de 18 años, ¿cuál es la efectividad y seguridad de donepezilo, galantamina y memantina en comparación con rivastigmina sobre la cognición y la funcionalidad?

|              |  |
|--------------|--|
| Población    | Pacientes con demencia por enfermedad de Alzheimer mayores de 18 años. |
| Intervención | Donepezilo, galantamina y memantina                                    |
| Comparación  | Rivastigmina   |
| Resultados   | Cognición y funcionalidad  |

Conclusiones:

- Efectividad: donepezilo, galantamina y rivastigmina son más efectivos sobre la cognición y la funcionalidad de los pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada y severa, en comparación con placebo. Un estudio con evidencia de moderada calidad, no encontró diferencia entre donepezilo y rivastigmina en desenlaces cognitivos y comportamentales, se encontró mayor efectividad de donepezilo en comparación con rivastigmina para algunos desenlaces funcionales. No se identificó evidencia de

diferencias en la efectividad entre el resto de medicamentos. No se encontró suficiente evidencia sobre la efectividad de memantina.

- Seguridad: donepezilo, galatamina y memantina son seguros en comparación con placebo.
- Costo-efectividad: no se identificaron estudios de costo-efectividad para Colombia.

## 2. EVIDENCIA DE EFECTIVIDAD, SEGURIDAD Y COSTO-EFECTIVIDAD

Población afectada en Colombia: la demencia no especificada tiene una prevalencia en Colombia de 1.8% en mayores de 65 años y de 3.4% en mayores de 75 años. De acuerdo al estudio EPINEURO la prevalencia en mayores de 50 años fue de 1.3% y en mayores de 70 años fue de 3.04%, la prevalencia fue mayor en la región suroccidental con un 2.2% y en la región oriental con un 1.9%.

Definición y gravedad de la enfermedad: se estima que entre el 40 al 80% de los pacientes no tendrán diagnóstico en la atención primaria. Lo cual se relaciona con un mayor aumento en la progresión respecto a los pacientes que inician un manejo temprano de la enfermedad. La prevención de factores de riesgo puede retardar el inicio de la fase clínica de la enfermedad de Alzheimer. Por otra parte, la supervivencia de un paciente con enfermedad de Alzheimer tiene un rango de 5 a 10 años según la edad de inicio de la enfermedad.

Carga de la enfermedad: la demencia y otros trastornos degenerativos y hereditarios del SNC ocupan la posición 21 en la carga de enfermedad para Colombia y genera una pérdida total de 8,220 Años de Vida Ajustados por discapacidad -AVISA- por cada 1.000 mujeres de 45 a 59 años; 2,984 en mujeres de 60 a 69 años; así como en los hombres de 45 a 59 años presenta 7,861 AVISA por cada 1.000 hombres.

Resumen de la evidencia:

La evidencia disponible sobre la efectividad de los inhibidores de acetilcolinesterasa (donepezilo, galantamina y rivastigmina) muestra un efecto sobre la cognición y la funcionalidad de los pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada y severa. Las comparaciones directas disponibles y las comparaciones indirectas no permiten establecer la superioridad de alguno de los inhibidores de colinesterasa. La efectividad de la memantina para el manejo de la enfermedad de Alzheimer severa es inconsistente y la calidad de la evidencia es baja.

Efectividad: los resultados del meta-análisis muestran un beneficio estadísticamente significativo comparado frente a placebo, con un mayor efecto a la semana 24 [ADAS-cog: WMD = -2.90 (95% CI -3.61 a -2.18),  $p < 0.001$ ; MMSE: WMD = 1.21 (95% IC 0.84 a 1.57),  $p < 0.001$ ]. Los resultados del meta-análisis mostraron beneficios estadísticamente significativos en los desenlaces funcionales y no encontraron efecto en los aspectos comportamentales a 12 y 24 semanas. Se encontró un beneficio estadísticamente significativo en los desenlaces globales en la escala CIBIC a las 12 y 24 semanas [24 semanas: WMD = -0.43 (95% IC -0.55 a -0.31),  $p < 0.001$ ]. El resultado del meta-análisis mostró un efecto del tratamiento con galantamina con un mayor efecto a las 21-26 semanas [WMD = -2.96 (95% IC -3.41 a -2.51),  $p < 0.001$ ]. Los desenlaces funcional es mostraron beneficios de acuerdo a las escalas ADCS-ADL y el DAD a las 21-26 semanas [WMD = -2.96 (95% IC -3.41 a -2.51),  $p < 0.001$ ]. Se encontró efecto sobre los desenlaces comportamentales medidos con el NPI a las 21-26 semanas [WMD = -1.46 (95% IC -2.59 a -0.34),  $p = 0.012$ ]. En los desenlaces globales se encontró un beneficio estadísticamente significativo en la CIBIC a las 26 semanas (WMD = -0.20 (95% IC -0.30 a -0.09),  $p < 0.001$ ).

Los resultados del meta-análisis mostraron beneficio en desenlaces comportamentales en el instrumento SIB a las 12 semanas, no se encontró beneficio a las 24 semanas. Los resultados en los desenlaces funcionales con el FAST fueron estadísticamente significativos y mostraron un beneficio marginal al utilizar el ADCS-ADL. Los resultados para los desenlaces comportamentales no mostraron beneficio. No se reportaron resultados en términos de calidad de vida. Los estudios que compararon diferentes medicamentos fueron de pobre calidad metodológica y no permitió realizar meta-análisis. Sólo un estudio presentó adecuada calidad metodológica, comparó donepezilo con rivastigmina; no se encontraron diferencias en los desenlaces cognitivos ni comportamentales, se presentó un beneficio a favor de rivastigmina en los desenlaces funcionales. En el meta-análisis de comparaciones indirectas se compararon los inhibidores de colinesterasa en Enfermedad de Alzheimer leve y moderada, los resultados fueron inconsistentes sin lograr demostrar la superioridad de alguno de los medicamentos.

Seguridad: en los estudios comparando donepezilo contra placebo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos. La frecuencia de eventos adversos serios varió entre 7% a 24% en el grupo de intervención y 7% a 14% en el grupo control. Los resultados de seguridad de galantamina comparada con placebo no mostraron diferencias entre los dos grupos. La mayoría de los eventos adversos reportados fueron gastrointestinales. La proporción de eventos adversos al comparar memantina con placebo fueron similares. La agitación e hipertensión fueron los eventos más frecuentes en el grupo de memantina, y agitación y caídas en el grupo placebo.

Costo-efectividad: no se identificaron estudios de costo-efectividad para Colombia.

Nota: esta ficha resumen no presenta las referencias bibliográficas, estas se encuentran en el informe técnico final.