

## Mitos y realidades de los nuevos anticoagulantes orales en fibrilación auricular

Juan Erviti López<sup>a,\*</sup>, Luis Carlos Saiz Fernández<sup>b</sup> y Javier Garjón Parra<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Jefe de la Sección de Evaluación, Asesoría del Medicamento e Investigación. Servicio Navarro de Salud – Osasunbidea. Pamplona. Navarra. España.

<sup>b</sup>Coordinador de Investigación en Farmacoterapia. Sección de Evaluación, Asesoría del Medicamento e Investigación. Servicio Navarro de Salud – Osasunbidea. Pamplona. Navarra. España.

<sup>c</sup>Jefe de la Unidad de Atención Primaria. Sección de Evaluación, Asesoría del Medicamento e Investigación. Servicio Navarro de Salud – Osasunbidea. Pamplona. Navarra. España.

\*Correo electrónico: jervitil@navarra.es

Recientemente se ha publicado en el *Bit Navarra* el artículo “Incertidumbres sobre los nuevos anticoagulantes orales en fibrilación auricular. Las lagunas e irregularidades en su autorización”<sup>1</sup>. Este artículo ha generado una cierta controversia, ya que cinco sociedades científicas escribieron una carta mostrando su malestar por los contenidos del mismo. En la referencia bibliográfica 1 se puede encontrar, además del artículo original, la carta de las sociedades científicas, la réplica del autor y una nota editorial del *Bit Navarra* al respecto. En los últimos años se han ido conociendo informaciones relevantes que nos obligan a reflexionar sobre estos fármacos y sobre la regulación de medicamentos en general.

El objetivo de estos medicamentos era el de facilitar una acción anticoagulante similar a la de la warfarina o el acenocumarol, pero sin la necesidad de monitorización analítica.

Evidentemente, esto sería una ventaja importante en caso de poder acreditarse con fiabilidad.

### Dabigatrán

El dabigatrán fue el primer nuevo anticoagulante oral (NACO) comercializado en Europa (marzo, 2008). Recientemente se ha tenido acceso a datos internos de la compañía, vía litigio judicial, en los que se demuestra que los niveles plasmáticos del fármaco oscilan ostensiblemente<sup>2</sup>. Los propios técnicos del laboratorio recomendaban su monitorización. En la actualidad hay una preocupación sobre un potencial incremento de las hemorragias con dabigatrán respecto a warfarina. El empleo de dosis fijas de dabigatrán implica un riesgo de que sean subterapéuticas o excesivas, especialmente en pacientes

mayores y con una función renal variable. Además, no se puede descartar un ligero aumento del riesgo de infarto de miocardio asociado a su uso.

También se permitió la salida al mercado de dabigatrán sin que existiera un antídoto, a diferencia de lo que ocurre con la warfarina o el acenocumarol. Recientemente se ha comercializado el antídoto del dabigatrán. En el único ensayo publicado se observó que, a pesar de revertir la coagulación en la casi totalidad de los casos, aproximadamente el 20% de los pacientes fallecieron. Por tanto, la eficacia del antídoto no es absoluta, ni mucho menos.

De esta historia podemos aprender varias cosas importantes. En primer lugar, hay información muy valiosa sobre los medicamentos que permanece oculta y que afecta directamente a la salud de las personas. Por ello, tanto los profesionales sanitarios como los pacientes tenemos una visión distorsionada sobre los efectos reales de los medicamentos. En segundo lugar, la calidad de la evidencia científica que apoya la salida al mercado de algunos fármacos es muy cuestionable. El dabigatrán fue autorizado basándose en los datos intermedios de un ensayo clínico abierto (RE-LY)<sup>3</sup>, antes de que concluyera dicho estudio.

A lo largo de los últimos años, las agencias reguladoras han ido modificando sus procedimientos para acelerar la comercialización de medicamentos. Se instauró la denominada “autorización condicional”, de aplicación a medicamentos indicados en enfermedades amenazantes para la vida, gravemente debilitantes o para necesidades médicas no cubiertas. La mayor parte de medicamentos que se atienen a esta nueva vía son del campo de la oncohematología. Es posible que la justificación para acelerar la aprobación del dabigatrán fuese que iba a dar respuesta a una “necesidad médica no cubierta”, si por tal en-

tendemos la anticoagulación oral sin necesidad de monitorización. Ahora sabemos que este argumento no tiene fundamento.

Por si fuera poco, las agencias pretenden rebajar los requisitos de aprobación para todos los medicamentos a través de un nuevo tipo de autorización: la “licencia adaptativa”<sup>4</sup>. Se trata de permitir la salida al mercado a fármacos con datos preliminares para, una vez autorizado, obtener la licencia normal a través de estudios más potentes mientras el fármaco se está usando en la práctica clínica. Sin embargo, la realidad es que en muchos casos no se llegan a realizar<sup>5</sup>.

Además de crear unos nuevos tipos de autorización más “blandos”, las agencias han sido condescendientes con los requisitos de los ensayos clínicos pivotaes. Se comparan fármacos con placebo cuando existen alternativas de eficacia reconocida; se admiten ensayos con márgenes de “no inferioridad” tan amplios que etiquetan como “no inferior” lo que sí lo es; se permiten comparaciones indirectas y análisis *post-hoc* como argumento para aprobar medicamentos, etc. Ciertamente, llama mucho la atención la progresiva “desnaturalización” del ensayo clínico, hasta hoy paradigma de la mejor evidencia científica, con el resultado de que medicamentos de dudosa eficacia y seguridad pueden lograr una autorización a todas luces prematura.

## Rivaroxabán

Fue autorizado en septiembre de 2008 basándose en los resultados del ensayo ROCKET-AF<sup>6</sup>. Los revisores de la Food and Drug Administration (FDA) concluyeron que este estudio no aportaba información de cantidad ni calidad suficiente para demostrar la no inferioridad del rivaroxabán frente a warfarina. Los pacientes en el grupo warfarina tenían un control de la anticoagulación deficiente, ya que el tiempo dentro del rango terapéutico fue solo del 55%. Además, se constató una rotura deliberada del ciego por parte de la compañía y continuas modificaciones del plan de análisis estadístico que generan desconfianza sobre la veracidad de la información ofrecida. Se observa que, en ocasiones, la decisión sobre la autorización de un fármaco en las agencias reguladoras se contradice con la conclusión de sus propios técnicos.

Por otro lado, muchos de los dispositivos utilizados para medir el INR tenían un error en el *software* que producía una lectura inferior al valor real. Esto propició la sobredosificación del grupo warfarina, lo que probablemente produjo una incidencia de hemorragias superior a la que cabría esperar con una dosificación adecuada.

Dejando al margen la intencionalidad o no de este asunto, no se puede descartar que el rivaroxabán produzca más sangrados que la warfarina.

Así mismo, contrasta la pauta posológica recomendada para el rivaroxabán (una vez al día), con su semivida de eliminación de solo 5-9 horas. El hecho de competir con otros

anticoagulantes administrados una vez al día podría haber forzado una pauta de administración inadecuada.

## Apixabán

En mayo de 2011 se autorizó basándose en los resultados del ensayo ARISTOTLE<sup>7</sup>. El profesor Charles Seife tuvo acceso a los datos de las inspecciones de la FDA a ciertos ensayos clínicos, entre ellos de rivaroxabán y apixabán. Encontró información de anomalías graves, incluida la falsificación de los datos<sup>8</sup>. Respecto al ARISTOTLE, los técnicos de la FDA recomendaron retirar del ensayo a varios centros chinos con fundada sospecha de manipulación de datos. Sin embargo, en todos los análisis se incluyeron los datos de estos centros.

La historia del apixabán abunda en las incongruencias existentes entre los técnicos de las agencias reguladoras y las decisiones de los responsables últimos. También nos dice que las agencias aceptan como buenos algunos datos probablemente falsos. El artículo del profesor Seife muestra que no es algo esporádico. Se trata de un mal estructural de años de evolución y con el que las agencias reguladoras parecen convivir cómodamente.

## Edoxabán

En junio de 2015 se aprobó basándose en los resultados del ensayo ENGAGE AF-TIMI<sup>9</sup>. Las dosis empleadas en este ensayo se determinaron según los resultados del ensayo de fase II previo PRT-018, en el cual la warfarina estaba claramente infradosificada y, por ello, el edoxabán en el ensayo de fase III ENGAGE-AF también estaba infradosificado.

Ante esta situación, los revisores de la FDA propusieron dos opciones: no aprobar el edoxabán e instar a la compañía a que realizara un ensayo a las dosis adecuadas, o bien aprobar un uso restringido a pacientes con enfermedad renal leve o moderada, en quienes parecen alcanzarse niveles plasmáticos adecuados. Sin embargo, los responsables de la FDA aprobaron el edoxabán sin restricción alguna.

Volvemos a constatar el divorcio entre técnicos y responsables de las agencias reguladoras. También observamos nuevamente que la incorporación de medicamentos al mercado se está acelerando en exceso. El estudio de búsqueda de dosis fue deficiente y excesivamente rápido, lo que no impidió su aprobación, pero hace que los pacientes en tratamiento con edoxabán tengan unos niveles de anticoagulación probablemente subóptimos o, cuando menos, inciertos. Nuevamente las agencias reguladoras parecen haber sido más sensibles a los intereses de las compañías que a los de los enfermos.

De toda esta historia hemos ido apuntando las lecciones más destacables que deberían servirnos para plantearnos qué

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5679374>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5679374>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)