

Discrepancias FDA y EMEA en la dosis de dabigatrán para una nueva indicación

El [informe mensual de abril de 2011](#) de la Agencia Española del Medicamento, recoge el dictamen positivo para la extensión de indicación del dabigatrán en la *prevención del ictus y el embolismo sistémico en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular con uno o más de los siguientes factores de riesgo*:

- Ictus previo, ataque isquémico transitorio o embolismo sistémico
- Fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor de 40 %
- Insuficiencia cardíaca sintomática, \geq Clase 2 de la Asociación Cardíaca de Nueva York
- ≥ 75 años de edad
- ≥ 65 años de edad asociado a uno de los siguientes: diabetes mellitus, enfermedad arterial coronaria o hipertensión arterial.

Este informe no especifica la dosis recomendada en la nueva indicación, pero la encontramos en el [documento de la Agencia Europea del Medicamento](#) (EMA), con fecha 14 de abril de 2011, donde se determina que esta ampliación de indicación se autoriza para dabigatran 110 y 150 mg, pero no para 75mg.

Por otro lado, el 19 de octubre de 2010, la Administración de Alimentos y Medicamentos de EEUU (FDA) aprobó para esta nueva indicación solo la dosis más alta de dabigatrán 150mg. Y ahora, profesionales de la FDA nos [explican las razones y el porqué de esta decisión en el siguiente artículo del NEJM](#).

La aprobación de dabigatrán para la reducción del riesgo de ictus y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular se basó en [el estudio multicéntrico RE-LY](#), en el cual, los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir 150 mg de dabigatrán, 110 mg de dabigatrán, o warfarina.

Los regímenes de dabigatrán (150 y 110) fueron no inferiores a la warfarina, pero 150 mg fue significativamente superior a la warfarina y al régimen de 110 mg. Con respecto a los episodios de sangrado mayor, 110 mg de dabigatrán fue superior a warfarina, mientras que la dosis de 150 mg fue similar a la warfarina. Así, 150 mg redujo el riesgo de ictus y la embolia sistémica más que 110 mg, pero también causó más sangrado.

Los autores argumentan que ambos regímenes se habrían considerado seguros y eficaces si se hubieran estudiado solos en comparación con la warfarina. Pero la decisión final de la FDA fue decantarse por los puntos fuertes y decidieron aprobar solo la dosis más alta de dabigatran.

En el artículo comentan que existen razones suficientes para haber aprobado ambas dosis:

- La eficacia de ambas dosis es superior a warfarina
- ofrecen mayor posibilidad a médicos/pacientes de individualizar el tratamiento
- la disminución de episodios de hemorragia fatal y extracraneal que proporcionaría la dosis de 110 mg

El equipo de revisión de la FDA trató de identificar, dentro de RE-LY, la población de pacientes para los que la evaluación beneficio-riesgo de 110 mg de dabigatrán sugiriera superioridad

frente a la de 150 mg, y evaluaron los resultados obtenidos en pacientes de edad avanzada, en pacientes con insuficiencia renal y en pacientes con episodios de sangrado previo.

Los pacientes mayores fueron de particular interés, debido a que la fibrilación auricular es, en porcentaje alto, una enfermedad de ancianos y los riesgos de accidente cerebrovascular y sangrado aumentan con la edad. En el 40% de los pacientes en RE-LY, de 75 años de edad o más ($n = 7.238$), la tasa de accidente cerebrovascular o embolia sistémica fue menor con 150 mg de dabigatrán (1,4 por 100 pacientes-año) que con 110 mg (1,9 por 100 pacientes-año), pero la tasa de hemorragias graves fue mayor (5,1 vs 4,4 por 100 pacientes-años).

La mayoría de los clínicos estarían de acuerdo en que los efectos irreversibles de los accidentes cerebrovasculares y embolias sistémicas tienen mayor importancia clínica que la hemorragia no fatal. Cualquier evaluación beneficio-riesgo en la que se dé más peso a los accidentes cerebrovasculares y embolias sistémicas que a los eventos hemorrágicos no mortales, encontrará que la dosis más alta de dabigatrán es más favorable en pacientes de edad avanzada.

Por otro lado, dado que dabigatrán se elimina principalmente por vía renal, los pacientes con insuficiencia renal podrían beneficiarse de una dosis más baja. Los pacientes con insuficiencia renal grave fueron excluidos del RE-LY, pero la FDA examinó los pacientes ($n=3343$) con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina > 30 a 50 ml por minuto).

En esta población, la tasa de accidente cerebrovascular o embolia sistémica con 150 mg de dabigatrán (1,3 por 100 pacientes-año) fue aproximadamente la mitad que con 110 mg (2,4 por 100 pacientes-año), y la tasa de sangrado no fue mayor (5,3 frente al 5,7 episodios de sangrado mayor por cada 100 pacientes-año). Por tanto, incluso en una población expuesta a concentraciones relativamente altas de dabigatrán, la dosis de 150 mg tuvo un perfil beneficio-riesgo superior.

También se consideraron los pacientes con mayor riesgo de hemorragia, debido a una hemorragia previa. En RE-LY, los porcentajes de pacientes que tuvieron un episodio de hemorragia mayor adicional fueron similares: 16%, 14% y 12% para dabigatrán 110 mg, 150 mg y warfarina respectivamente.

Los autores de la FDA concluyen que fueron incapaces de encontrar en RE-LY un grupo de pacientes para los cuales la disponibilidad de una dosis más baja de dabigatrán supondría una mejora en el perfil beneficio-riesgo y, por tanto, la mayoría de los pacientes deben recibir la dosis más alta de dabigatran para esta nueva indicación.

1. [AEMPS. Informe mensual sobre medicamentos de uso humano y productos sanitarios. Abril 2011](#)
2. [EMA. Pradaxa dabigatran etexilate mesilate. 14 de abril de 2011](#)
3. [Beasley BN, Pharm.D., Unger EF, M.D., and Temple R, M.D. Anticoagulant Options. Why the FDA Approved a Higher but Not a Lower Dose of Dabigatran N Engl J Med 2011; 364:1788-1790](#)
4. [Connolly SJ, Ezekowitz, MD, Yusuf S, Dabigatran versus warfarin in patines with atrial fibrillation. N. Engl J Med 2009; 361:1139-1151](#)

Suspenden la comercialización de Lofton®

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informa a los profesionales sanitarios sobre la [próxima suspensión de comercialización de buflomedil \(Lofton®\)](#).

Buflomedil es un vasodilatador periférico, autorizado en España desde 1980 en forma de comprimidos y gotas en solución oral. Su indicación autorizada es el tratamiento sintomático de la claudicación intermitente en la enfermedad arterial periférica oclusiva de estadio II.

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) y La Agencia Europea de Medicamentos (EMA), han recomendado la suspensión de comercialización en Europa de los medicamentos que contienen buflomedil como principio activo. Esta recomendación se ha adoptado tras la reevaluación de la relación beneficio-riesgo por procedimiento de arbitraje.

El procedimiento de arbitraje se inició después de que, en febrero de 2011, se suspendiera la comercialización en Francia. Dicha suspensión fue motivada por la aparición de reacciones adversas graves de tipo neurológico y cardíaco, en algunos casos mortales, relacionadas con sobredosis accidental o intencionada del medicamento, incluso después de adoptarse medidas en este país para reducir el riesgo de sobredosis con el medicamento. Después de evaluar todos los datos disponibles sobre los beneficios y riesgos de buflomedil, la evaluación realizada en Francia, datos de ensayos clínicos, notificaciones de sospechas de reacciones adversas e información procedente de la literatura,

el CHMP ha concluido que las medidas establecidas en Francia no han prevenido la aparición de casos de sobredosis y que buflomedil posee un beneficio limitado para los pacientes en cuanto a la mejora de la distancia caminada. En consecuencia, ha considerado que los beneficios esperados no superan los riesgos potenciales.

En cuanto a la situación en España, la AEMPS informa de lo siguiente:

- La suspensión de comercialización de [Lofton®](#) comprimidos y gotas en solución oral se hará efectiva en España el próximo 15 de julio, fecha a partir de la cual no se podrá prescribir ni dispensar el medicamento.
- Hasta esta fecha, no deben iniciarse nuevos tratamientos con Lofton® y se procederá a revisar el tratamiento de los pacientes que actualmente utilizan este medicamento, teniendo en cuenta las recomendaciones actuales para el tratamiento de esta enfermedad que se basa fundamentalmente en el abandono del tabaquismo, el ejercicio físico y la instauración de tratamiento antiagregante adecuado.
- No es necesario que los pacientes interrumpan el tratamiento hasta que acudan a la consulta de su médico.

1. [Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Buflomedil \(Lofton®\): Suspensión de comercialización. 20 mayo de 2011](#)
2. [Ficha técnica Lofton. Agencia Española de Medicamentos](#)

Suspendido ensayo clínico con niacina por falta de eficacia

El [NHLBI ha suspendido anticipadamente](#) el ensayo clínico [AIM-HIGH](#) por no aportar, el tratamiento combinado con niacina, beneficios adicionales al tratamiento con estatinas en la reducción de eventos cardiovasculares en pacientes de alto riesgo. El ensayo incluyó 3414 pacientes con historia de enfermedad cardiovascular, niveles bien controlados de LDL, pero con niveles bajos de HDL y niveles altos de triglicéridos.

El estudio se diseñó para evaluar, si una dosis de niacina de liberación prolongada (2 g/día) añadida a un tratamiento con estatinas, reducía los eventos cardiovasculares medidos a través de una variable primaria compuesta por mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, ictus isquémico, hospitalización por síndrome coronario agudo o revascularización. Al tratamiento con estatinas se añadía ezetimiba si era necesario para alcanzar niveles de LDLc de 40-80 mg/dL. (515 pacientes necesitaron tratamiento con ezetimiba).

Tras 32 meses de seguimiento, no se han mostrado diferencias en el resultado principal del estudio entre el grupo que tomó simvastatina con niacina y el grupo de simvastatina con placebo. Otro argumento de la interrupción es un incremento de las tasas de ictus isquémico en el grupo tratado con dosis altas de niacina, 28 ictus (1.6%), frente a 12 ictus (0.7%) en el grupo con placebo. Nueve de los 28 ictus en el grupo de la niacina se produjeron en pacientes que habían interrumpido el fármaco entre dos meses y cuatro años antes de su accidente cerebrovascular.

La realización del estudio AIM-HIGH se basó en estudios observacionales previos que mostraron que niveles bajos de HDL aumentaban el riesgo de eventos cardiovasculares en hombres y mujeres, independientemente de los niveles altos de LDL. A diferencia de éste, los estudios anteriores no habían sido diseñados específicamente para evaluar el impacto de aumentar el HDL en el riesgo de eventos cardiovasculares, manteniendo un excelente control de LDL.

Señalan que han sido decepcionantes los esfuerzos por encontrar tratamientos que aumenten el HDL y reduzcan el riesgo cardiovascular residual. Entre los ejemplos, señalan el estudio [ACCORD](#), donde fenofibrato, que incrementa las HDLc no disminuyó los eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos a pesar de aumentar las HDLc y reducir los triglicéridos, o el estudio [ILLUMINATE](#) con torcetrapid, fármaco que incrementaba las HDL.

1. [NIH. NIH stops clinical trial on combination cholesterol treatment. 26 de mayo de 2011](#)
2. [Clinical trials gov. The Niacin Plus Statin to Prevent Vascular Events.](#)
3. [ACCORD Study Group. Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus. N Engl J Med 2010; 362:1563-1574](#)
4. [Barter PJ, M.D., PhD, Caulfield M. Effects of Torcetrapid in Patients at High Risk for Coronary Events. N Engl J Med 2007; 357:2109-2122](#)