

resumen

**Objetivo:** mostrar las irregularidades recientemente conocidas sobre los ensayos clínicos pivotales que dieron pie a la autorización de los nuevos anticoagulantes orales en pacientes con fibrilación auricular. **Métodos:** se realizó una revisión en PubMed actualizada a fecha 31/12/2015 de artículos que ofrecían información adicional novedosa sobre los ensayos clínicos pivotales de los nuevos anticoagulantes orales. **Resultados y conclusiones:** los ensayos clínicos pivotales que dieron pie a la comercialización de dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán en fibrilación auricular cuentan con numerosas irregularidades, incluidas la ocultación y falsificación de datos. Las agencias reguladoras han mostrado tener una falta de rigor preocupante al aprobar estos medicamentos, haciendo caso omiso a distintas deficiencias graves en los ensayos pivotales, detectadas por las propias agencias reguladoras. No tenemos información fiable de la relación beneficio-riesgo de estos fármacos frente a warfarina en fibrilación auricular. Las agencias reguladoras deberían hacer públicos los datos completos de los ensayos clínicos para garantizar la transparencia y así ofrecer información veraz. De este modo se podrá facilitar a los pacientes el mejor tratamiento para su enfermedad. **Palabras clave:** Dabigatrán, rivaroxabán, apixabán, edoxabán, fibrilación auricular.

## Incertidumbres sobre los nuevos anticoagulantes orales en fibrilación auricular

### Irregularidades y lagunas en su autorización

JUAN ERVITI LÓPEZ

Sección de Evaluación, Asesoría de Medicamentos e Investigación. SNS-O



ACCESO ABIERTO

## Introducción

Los antagonistas de la vitamina K son los fármacos más ampliamente utilizados para el tratamiento anticoagulante de los pacientes diagnosticados de fibrilación auricular. El objetivo es reducir el riesgo de episodios tromboembólicos en esta patología. A nivel mundial el más utilizado es la warfarina, mientras que en España se emplea en mayor medida el acenocumarol.

Una de las características de estos medicamentos es que requieren la monitorización del tiempo de protrombina, habitualmente expresado como cociente internacional normalizado (INR). Esto es incómodo para el paciente pero, por otro lado, nos garantiza que el nivel de anticoagulación es el más adecuado para cada caso y nos permite corregir las dosis de anticoagulante si se produce alguna interacción con otros fármacos o alimentos.

En los últimos años se han comercializado otros nuevos anticoagulantes orales con diferente mecanismo de acción. La teórica ventaja de estos medicamentos es que se consigue una anticoagulación similar a la obtenida con antagonistas de la vitamina K, mientras que no requieren monitorización del nivel de anticoagulación.

En marzo de 2008 se autorizó en Europa el dabigatrán, un inhibidor directo de la trombina. La indicación inicial fue la prevención de tromboembolismo venoso en pacientes sometidos a prótesis de cadera o rodilla. Posteriormente se aprobó para la prevención del ictus y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular y con uno o más de los siguientes factores de riesgo:

- Ictus previo, accidente isquémico transitorio o embolismo sistémico;
- Fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 40%;
- Insuficiencia cardíaca sintomática (NYHA  $\geq$  2);
- Edad  $\geq$  75 años;
- Edad  $\geq$  65 años asociada con diabetes mellitus, enfermedad arterial coronaria o hipertensión.

Pocos meses después, en septiembre de 2008, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) autorizó el rivaroxabán, un inhibidor directo del factor X activado para la prevención de tromboembolismo venoso en pacientes sometidos a prótesis de cadera o rodilla. De forma análoga al dabigatrán, también obtuvo la autorización para prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, con uno o más factores de riesgo de entre los siguientes: insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad  $\geq$  75 años, diabetes mellitus, ictus o ataque isquémico transitorio previos.

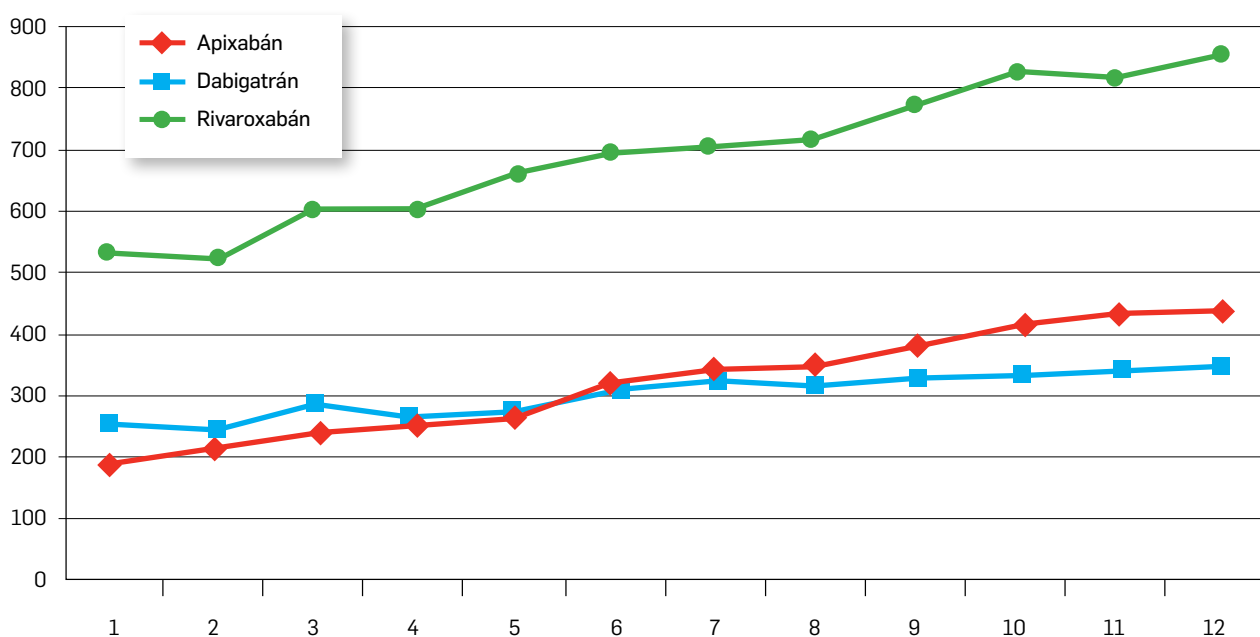
En mayo de 2011 la EMA autorizó el apixabán, otro inhibidor directo del factor X activado con la misma indicación que la concedida al rivaroxabán.

Finalmente, en junio de 2015 la EMA autorizó el edoxabán, el tercer inhibidor directo del factor X activado, con la misma indicación que la concedida a los dos anteriores.

La Agencia Española del Medicamento, en colaboración con las Comunidades Autónomas de España, publicó un informe de posicionamiento terapéutico de los nuevos anticoagulantes orales<sup>1</sup>.

En Navarra (650.000 habitantes, aproximadamente), en diciembre de 2015 había un total de 10.043 pacientes anticoagulados. La mayoría de los pacientes recibían acenocumarol (82,1%). El resto de individuos recibieron rivaroxabán (8,5%), apixabán (4,4%), dabigatrán (3,4%) o warfarina (1,6%).

En diciembre de 2015, los nuevos fármacos se utilizaron en el 16,3% de los pacientes anticoagulados, cuando en enero de ese mismo año lo utilizaban el 10,5%. Es decir, durante 2015 se produjo un incremento del 5,8% de su uso en términos absolutos (figura 1).

**Figura 1.** Evolución del número de pacientes tratados con nuevos anticoagulantes orales en Navarra durante 2015.

Estos nuevos anticoagulantes orales han sido autorizados en base a los resultados de ensayos fase III en los que se comparaban los efectos de estos fármacos frente a warfarina<sup>2,3,4,5</sup>. En los últimos meses se ha publicado en la literatura científica una serie de informaciones relevantes en relación con el proceso de desarrollo e investigación de dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán que podrían hacernos replantear su relación beneficio/riesgo como anticoagulantes.

El objetivo de este artículo es mostrar las irregularidades recientemente conocidas sobre los ensayos clínicos pivotaes que dieron pie a la autorización de los nuevos anticoagulantes orales en pacientes con fibrilación auricular.

### Métodos

Se realizó una búsqueda en PubMed, FDA, EMA y en Boletines de Medicamentos pertenecientes a la *International Society of Drug Bulletins* (actualizada a fecha 31/12/2015), en relación con los aspectos novedosos sobre la evidencia científica que dio pie a la autorización de dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán.

### Los interrogantes sobre dabigatrán

#### Necesidad de monitorizar la anticoagulación en pacientes con dabigatrán<sup>6</sup>

El dabigatrán se aprobó en base a los datos de un único ensayo clínico, abierto, de "no inferioridad" frente a warfarina, conocido como estudio RE-LY<sup>2</sup>. La FDA y la EMA han mantenido posturas y recomendaciones diferentes a la hora de aplicar los datos de esa evaluación. La FDA no autorizó el fármaco inicialmente por los numerosos problemas en la calidad de los datos presentados por la compañía. Finalmente aprobó el medicamento, pero solo la dosis de 150 mg/12h, bajo el argumento de que la dosis de 110 mg/12h es menos eficaz en la prevención del ictus y discapacidad. La EMA se mostró más preocupada por la posibilidad de que el fármaco produjera hemorragias y aprobó una dosis de 110 mg/12h, además de la de 150 mg/12h.

El ensayo RE-LY, publicado en 2009, evaluó a un total de 18.113 individuos. Incluía un subgrupo de 9.183 pacientes en los que se determinaron las concentraciones plasmáticas del fármaco. Esta información fue ocultada por la compañía y ha salido a la luz a finales de 2013 a raíz de un proceso judicial en EEUU. Se observó que, tras un mes de tratamiento con 150 mg/12h, la variabilidad de las concentraciones máximas del fármaco oscila entre 2,3 y 1.000 ng/ml.

La EMA mantuvo una reunión con la compañía en la que ésta justificó que no era necesario monitorizar los niveles plasmáticos del fármaco ya que la variabilidad de las concentraciones plasmáticas era de 2,3 veces.

Posteriormente, los técnicos de la EMA observaron que la compañía había hecho un análisis de los datos inadecuado. Con un enfoque conservador, eliminando el 20% de los pacientes en cada extremo de la curva de distribución, las concentraciones plasmáticas observadas en los pacientes con niveles más altos de dabigatrán en sangre eran 5,5 veces superiores a los niveles de los pacientes con concentraciones más bajas.

La probabilidad de hemorragia se incrementa desde un 2-3% a concentraciones de 50 ng/ml a más del 9% para concentraciones en torno a 300 ng/ml y más del 12% a concentraciones superiores.

Para solucionar este problema, la compañía propuso que la FDA aprobara la dosis de 110 mg/12h y que se contraindicase el uso de dabigatrán en pacientes con insuficiencia renal grave, pero en ningún momento plantearon la necesidad de monitorizar los niveles plasmáticos del fármaco.

Según un reanálisis del ensayo RE-LY realizado por autores japoneses<sup>7</sup> se concluye que el uso seguro del dabigatrán está seriamente comprometido si no se monitorizan sus niveles plasmáticos.

La excesiva variabilidad de los niveles plasmáticos podría reducir la eficacia en la prevención del tromboembolismo cuando el paciente recibe dosis subterapéuticas y aumentar el riesgo de hemorragia por dosis excesivamente altas. En el ensayo RE-LY la incidencia total de hemorragias fue del 16,4%/año en los pacientes que tomaban dabigatrán a dosis altas (150 mg/12h) frente al 18,1%/año en el grupo con warfarina, RR=0,91 (0,86-0,97).

### Dudas sobre los datos

En principio, podría parecer que el dabigatrán produce menos hemorragias que la warfarina. Sin embargo, hay indicios para cuestionar la veracidad de los datos del ensayo RE-LY. La EMA pidió a la compañía que hicieran un reanálisis de los datos del ensayo y, a pesar de ello, todavía se desconoce cuántas hemorragias fatales y potencialmente fatales se produjeron en el estudio<sup>8</sup>. En la publicación del ensayo RE-LY se menciona que, a los dos años, el 21% de los pacientes con dabigatrán abandonaron el tratamiento frente al 17% de los tratados con warfarina. Sin embargo, no se dio información sobre los eventos adversos graves totales registrados. Algunos autores solicitaron esta información pero la compañía se negó a facilitar los datos. Por ello, no conocemos cuál es el beneficio neto del dabigatrán<sup>9</sup>.

Según consta en los documentos internos de la compañía, la monitorización de los niveles plasmáticos del fármaco podría reducir las hemorragias en un 30-40%<sup>10</sup>. El dabigatrán se aprobó en EEUU en 2010. La FDA publicó la relación de reacciones adversas notificadas sobre este

fármaco durante 2011 y se pudo saber que se produjeron 542 muertes imputables al medicamento y 2.367 casos de hemorragia. Durante este mismo periodo de tiempo, se notificaron 72 muertes por warfarina<sup>11</sup>. Teniendo en cuenta que el uso de warfarina es muy superior a dabigatrán, la incidencia de hemorragias con este último en la práctica clínica parece muy superior a lo descrito en el ensayo RE-LY. No obstante, también hay que considerar que con los medicamentos nuevos suele ser más habitual que se notifiquen las reacciones que con fármacos más antiguos.

En un metanálisis realizado con los datos del ensayo RE-LY y otros tres ensayos que comparaban el uso de dabigatrán y warfarina en otras indicaciones diferentes a la fibrilación auricular, se observó un incremento de las hemorragias gastrointestinales en el grupo dabigatrán de un 40% aproximadamente, RR= 1,41 (IC95%, 1,28-1,55)<sup>12</sup>.

### Antídoto del dabigatrán

A diferencia de la warfarina, que cuenta con la vitamina K como antagonista, cuando se comercializó el dabigatrán no existía antídoto alguno. Recientemente la EMA ha concedido la autorización al idarucizumab, antídoto del dabigatrán.

Los datos disponibles del estudio REVERSE-AD en el momento de la autorización proceden de un análisis intermedio, en el que se incluyeron los datos correspondientes a 123 pacientes reclutados hasta el 1 de abril de 2015. Es un estudio no controlado que incluyó a pacientes con hemorragia incontrolada a quienes se les administró el antídoto. En conjunto, más del 89% de los pacientes alcanzaron la reversión completa del efecto anticoagulante de dabigatrán pero hay que destacar que fallecieron 26 pacientes (21,1%) a pesar de la eficacia del antídoto del dabigatrán en revertir el efecto anticoagulante.

### Dudas adicionales sobre los datos del ensayo RE-LY

Cuando la compañía mandó los datos para solicitar la aprobación de dabigatrán a la FDA, los evaluadores respondieron que estaban preocupados por una posible infranotificación de eventos. Además, comentaron que "la cantidad de errores en el *data set* impide la realización de una revisión adecuada"<sup>13</sup>. Dos meses más tarde la compañía envió de nuevo el *data set* del ensayo, que contaba con 3.848 eventos más de los inicialmente declarados, correspondientes a 3.054 pacientes (de un total de unos 18.000 participantes). De estos casos, 425 fueron devueltos a la compañía para que se realizara otra reevaluación de los mismos. Una vez revisados estos casos por los investigadores del ensayo, por exigencia de la FDA, la compañía declaró 32 nuevos casos de infarto de miocardio y 69 nuevos casos de hemorragia mayor<sup>9</sup>.

## Efectos cardiacos del dabigatrán

### Efectos en los pacientes con válvulas cardiacas mecánicas

En el ensayo clínico RE-ALIGN<sup>14</sup> se comparaba la eficacia de dabigatrán frente a warfarina en pacientes con prótesis valvular cardiaca. El ensayo fue suspendido anticipadamente ya que el grupo dabigatrán experimentó un incremento estadísticamente significativo en la incidencia de ictus, infartos de miocardio, eventos tromboembólicos, así como una mayor incidencia de hemorragias tras cirugía valvular.

Dados los resultados de este ensayo, el dabigatrán está expresamente contraindicado en pacientes con válvulas cardiacas mecánicas.

### Dabigatrán e infarto de miocardio

En el ensayo RE-LY se indica que la incidencia de infarto de miocardio (variable secundaria) fue superior en el grupo dabigatrán frente a warfarina, alcanzando la significación estadística en el grupo con dosis de 150 mg/12h.

Como ya se ha mencionado, después de publicarse este ensayo la FDA pidió a la compañía que se revisara el *data set* y, como consecuencia, se identificaron 32 nuevos casos de infarto. Una vez finalizado el ensayo un investigador de la compañía, Stuart Connolly, revisó los electrocardiogramas (ECG) para determinar si había algún infarto silente que incluir en el *data set* e identificó 28 de ellos. Teóricamente la asignación de los infartos a cada grupo en estudio se hizo de forma ciega, pero declaró que "estaban distribuidos por igual en los tres grupos en estudio, lo cual era diferente de lo encontrado con el resto de infartos donde había una incidencia superior en los pacientes con dabigatrán del orden del 30%<sup>8</sup>.

La mayor incidencia de infarto en el grupo dabigatrán se ha minusvalorado argumentando que eran pocos los casos observados en términos absolutos y que, después del reanálisis (inclusión de los infartos silentes localizados

después de finalizar el estudio), no había diferencias estadísticamente significativas entre dabigatrán y warfarina<sup>15</sup> (tabla 1).

Sin embargo, en los metanálisis realizados con el ensayo RE-LY y otros ensayos que comparaban dabigatrán frente a warfarina en otras indicaciones se constata un incremento estadísticamente significativo de la incidencia de infartos de miocardio en torno al 0,4% en términos absolutos, 1,20% vs 0,78%, OR = 1,34 (1,08-1,65)<sup>16</sup>. Según los resultados de otro metanálisis, parece que este aumento del riesgo de infarto es compartido con otros inhibidores directos de la trombina como el ximelagatrán (retirado antes de su comercialización) o el AZD0837, por lo que podría tratarse de un efecto de clase<sup>17</sup>.

En la práctica clínica una de las situaciones que se están produciendo es el caso de cambio de warfarina a dabigatrán de forma definitiva o temporal para la realización de cardioversión. En un análisis post-hoc de los datos del ensayo RE-LY no se encontraron diferencias entre warfarina y dabigatrán en incidencia de episodios tromboembólicos ni en hemorragias en pacientes diagnosticados de fibrilación auricular y sometidos a cardioversión<sup>18</sup>.

### Estudios observacionales con dabigatrán

La FDA realizó un estudio observacional de farmacovigilancia en el que se concluye que el dabigatrán tiene un perfil de seguridad similar a la warfarina respecto al riesgo de hemorragia<sup>19</sup>. Sin embargo, este estudio se realizó con un nuevo sistema de farmacovigilancia en fase de pilotaje (Mini-Sentinel) que tiene serias limitaciones en la calidad de los datos y en la posibilidad de análisis, dado que la información clínica recogida en la base de datos administrativa era insuficiente. Estos resultados se contradicen con los obtenidos en un metanálisis anteriormente mencionado en el que se observa un aumento de hemorragias del 40% con dabigatrán<sup>12</sup>.

Se publicó otro estudio realizado con la base de datos MEDICARE de EEUU, con 37.587 personas-año de seguimiento, en el que los autores concluyen que el dabigatrán

**Tabla 1.** Incidencia de infarto de miocardio en el ensayo RE-LY antes y después de reanalizar los datos

	Dabigatrán 110 mg (n=6.015)		Dabigatrán 150 mg (n=6.076)		Warfarina		Dabigatrán 110 mg vs warfarina		Dabigatrán 150 mg vs warfarina	
	nº	%/año	nº	%/año	nº	%/año	RR (IC95%)	p	RR (IC95%)	p
ANTES <sup>2</sup>	86	0,72	89	0,74	63	0,53	1,35 (0,98-1,87)	0,07	1,38 (1,00-1,91)	0,048
DESPUÉS <sup>16</sup>	98	0,82	97	0,81	75	0,64	1,29 (0,96-1,75)	0,09	1,27 (0,94-1,71)	0,12

presentó menor riesgo de ictus isquémico, hemorragia intracraneal y muerte, mientras que presentó mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal en ancianos con fibrilación auricular<sup>20</sup>. No obstante, en este estudio no se validaron los casos de ictus ni hemorragias ni muertes, por lo que los resultados de este trabajo deben tomarse con mucha cautela. En el artículo los autores hacen referencia a que otras bases de datos de EEUU están validadas para estas patologías. Sin embargo, se trata de bases diferentes a MEDICARE, validadas entre los años 2002 y 2008 y con muestras excesivamente escasas para las validaciones (unas 200 historias clínicas en cada caso).

Con esta misma base de datos se realizó un estudio en el que se observó que el dabigatrán aumentaba el riesgo de hemorragia respecto a warfarina, HR = 1,30 (IC95% 1,20-1,41) para sangrado por cualquier causa; 1,58 (IC95% 1,36-1,83) para sangrado grave y 1,85 (IC95% 1,64-2,07) para sangrado gastrointestinal. El riesgo de hemorragia intracraneal fue mayor con warfarina, HR = 0,32 (IC95% 0,20-0,50)<sup>21</sup>.

El uso de dabigatrán se asoció a mayor incidencia de hemorragia grave (independientemente de la localización), mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal y menor riesgo de sangrado intracraneal. Por tanto, se debería prescribir dabigatrán con precaución, especialmente en los pacientes de alto riesgo.

En Dinamarca existe una base de datos con las historias clínicas de toda la población del país que está adecuadamente validada. Al menos se han publicado tres estudios observacionales sobre dabigatrán con esa base. El primer estudio observó que no había diferencias en cuanto a la incidencia de tromboembolismo y hemorragia en los pacientes que iniciaban tratamiento con dabigatrán o warfarina. Sin embargo, en los individuos que llevaban años con warfarina, el uso de dabigatrán se asoció a un incremento de la incidencia de tromboembolismo y hemorragia en comparación con la warfarina<sup>22</sup>.

Estos mismos autores publicaron otro estudio realizado exclusivamente con pacientes que iniciaban tratamiento anticoagulante. Obtuvieron resultados similares a los encontrados en el estudio anterior, donde no se encontraron diferencias en la incidencia de episodios tromboembólicos ni hemorrágicos en los grupos warfarina y dabigatrán en pacientes no tratados previamente con anticoagulantes orales<sup>23</sup>.

Por otro lado, en la misma base danesa se realizó un estudio de cohortes en pacientes en tratamiento con warfarina que cambiaron a dabigatrán (n= 3.379) o que continuaron con warfarina (n= 49.868). Se encontró un mayor riesgo de infarto en los primeros 60 días en los pacientes que habían cambiado de warfarina a dabigatrán (dabigatrán 110 mg, HR= 3,01; 1,48 a 6,10; dabigatrán 150 mg, HR=2,97; 1,31 a 6,73). La conclusión es que al cambiar de warfarina a dabigatrán se aumentó el riesgo de infarto durante los primeros días comparado con continuar con la warfarina<sup>24</sup>.

En la actualidad se va a realizar un estudio observacional con los datos de distintas bases poblacionales de países miembros de la Unión Europea para evaluar la incidencia de hemorragias asociadas al uso de los nuevos anticoagulantes orales.

En suma, los estudios observacionales no aportan mucha luz sobre la eficacia y seguridad del dabigatrán en comparación con warfarina.

### Resumen sobre dabigatrán

Este fármaco salió al mercado con la ventaja de que no era necesario monitorizar sus niveles plasmáticos. Sin embargo, no está claro que sea así y es posible que sea pertinente hacerlo. 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 administrar dosis subterapéuticas o excesivas, especialmente en pacientes mayores y con una función renal variable<sup>25</sup>. Además, no se puede descartar un ligero aumento del riesgo de infarto de miocardio asociado al uso de dabigatrán.

## Los interrogantes sobre rivaroxabán

### ¿Realmente está demostrada la "no inferioridad" de rivaroxabán frente a warfarina?

La aprobación del rivaroxabán en fibrilación auricular se basó en los datos del estudio ROCKET-AF<sup>3</sup>. Se trataba de un ensayo de no inferioridad, aleatorizado y doble ciego, que comparó rivaroxabán 20 mg/d (15 mg/d con un filtro glomerular entre 30 y 49 ml/min) frente a warfarina a dosis adecuadas para alcanzar un INR entre 2 y 3. Se incluyeron 14.264 pacientes con fibrilación auricular no valvular de edades comprendidas entre 65 y 78 años (media = 73). Los autores concluyeron que el rivaroxabán fue "no inferior" a la warfarina en la prevención de ictus o embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular y que tampoco había diferencias en la incidencia de hemorragias mayores.

Los revisores de la FDA manifestaron dos objeciones importantes al estudio ROCKET-AF<sup>26</sup>. Una de ellas se refiere a que en este ensayo los valores de INR alcanzados en el grupo con warfarina fueron deficientes y peores que en otros ensayos similares. Concretamente el tiempo dentro del rango terapéutico (TRT) fue del 55%. En el Servicio Navarro de Salud, se han analizado los datos de TRT de los pacientes anticoagulados con acenocumarol controlados ambulatoriamente. Se consideró la última visita en el año 2015 de cada paciente y se calculó el TRT promedio de los últimos 6 meses de cada individuo. El TRT global obtenido fue del 64%. No parece admisible el mal control que experimentó el grupo warfarina en el ensayo ROCKET-AF, teniendo en cuenta que los pacientes estaban sometidos a una monitorización más estrecha que los individuos que se controlan ambulatoriamente sin estar participando en ningún estudio.

Los revisores de la FDA dicen que el mal control del grupo warfarina en el ensayo ROCKET, evidenciado por un TRT global del 55%, sesga el estudio a favor del rivaroxabán. También comentan que los resultados de este ensayo no demuestran de forma convincente la "no inferioridad" (y, mucho menos, la superioridad) de rivaroxabán frente a warfarina cuando ésta última se usa de forma adecuada.

Recientemente se ha sabido que en el ensayo ROCKET-AF muchos de los dispositivos utilizados para medir el INR en los pacientes con warfarina tenían un error en el software que producía una lectura más baja que el dato real. Se recibieron 18.924 quejas por mal funcionamiento de las máquinas, que incluyeron 14 casos graves. Esto llevó a sobredosificar a los pacientes con warfarina y a aumentar innecesariamente el riesgo de sangrado. Ello significa que, en comparación con warfarina, el rivaroxabán probablemente presente un riesgo de sangrado mayor que el publicado en el ensayo ROCKET-AF<sup>27</sup>.

Los autores del ensayo realizaron un análisis comparando los resultados clínicos de los pacientes que utilizaron dispositivos sobre los que había una reclamación con los

pacientes que usaron dispositivos sin reclamación. La conclusión es que en ambos casos los resultados clínicos fueron similares y, por ello, se entiende que el tipo de dispositivo no afectó al estudio<sup>28</sup>. A requerimiento de la Agencia Europea del Medicamento, la compañía realizó un reanálisis de los datos. Se compararon algunos resultados de INR de los dispositivos frente a los obtenidos a nivel del laboratorio central para las mismas muestras, en las semanas 12 y 24. Se observó que en el 34% de los casos (1961/5766) los valores obtenidos por el dispositivo eran inferiores a los datos del laboratorio central y tan solo un 4% eran superiores. En el informe de la EMA se admite que esto pudo llevar a usar dosis de warfarina superiores a las adecuadas.

Por otro lado, la compañía presentó tres análisis de sensibilidad con los datos del ensayo y concluyen que las consecuencias clínicas previsiblemente no fueron importantes. La EMA aceptó estas argumentaciones aun reconociendo que los análisis de sensibilidad planteados tenían limitaciones metodológicas<sup>29</sup>.

Por otro lado, en una investigación sobre el tema por la revista British Medical Journal<sup>30</sup>, la compañía fabricante de los dispositivos (Alere) reconoció que los problemas en la precisión de la medición del INR se remontaban a 2002, es decir, antes del inicio del ensayo ROCKET-AF. Durante el ensayo, se midió el INR en las semanas 12 y 24 tanto con los aparatos de Alere como en un laboratorio central. Sería importante comparar ambas mediciones para comprobar si realmente los defectos de los dispositivos pudieron impactar de forma importante en los resultados obtenidos. Este análisis sugerido desde el BMJ no se ha realizado hasta la fecha. Dada la controversia sobre este asunto, hay autores que han pedido que la compañía haga públicos los datos del ensayo ROCKET-AF para que se permita hacer una re-evaluación del mismo por investigadores independientes. Harlan Krumholz, profesor de cardiología de la Universidad de Yale en EEUU, solicitó formalmente los datos completos del estudio pero la compañía Bayer se ha negado a facilitarlos<sup>30</sup>.

Otro aspecto que comentan los revisores es que los datos son insuficientes o demasiado ambiguos para permitir establecer que el rivaroxabán es tan eficaz como la warfarina.

### ¿El ensayo ROCKET-AF fue realmente doble-cego?

Según se describe en la publicación del ensayo, el estudio ROCKET-AF fue diseñado como doble ciego con doble enmascaramiento. Sin embargo, los revisores de la FDA hacen constar que el estadístico de la compañía rompió el ciego y entregó los datos "no ciegos" para su análisis a los miembros del comité de monitorización (*Drug Safety Monitoring Board*). Aunque el estadístico fue excluido del plan de análisis, no se puede descartar que tuviera comunicaciones informales que hicieran que los evaluadores no fueran ciegos al tratamiento que recibía cada paciente<sup>31</sup>.

Por otro lado, el plan de análisis estadístico se diseñó casi un año después del comienzo del reclutamiento de los pacientes y se cambió varias veces (después de haberse roto el ciego del ensayo). La última actualización se realizó poco antes de concluir el ensayo. Todo ello añade incertidumbre sobre la veracidad y rigurosidad de los datos publicados en el ensayo.

### Falsificación de datos de ensayos de rivaroxabán en otras indicaciones

En abril de 2015 el profesor Charles Seife publicó un trabajo de investigación sobre las inspecciones de la FDA a ensayos clínicos y sus resultados<sup>32</sup>. Para ello, realizó un estudio transversal sobre los documentos de dominio público fechados entre el 01/01/1998 y el 30/09/2013 en los que se describen las inspecciones de la FDA en centros con constancia de prácticas irregulares objetivas.

Se identificaron 57 ensayos clínicos publicados en los que la FDA había encontrado en sus inspecciones uno o más problemas. Las malas prácticas registradas fueron las siguientes: falsificación o envío de información falsa, 22 ensayos (39%); problemas con la notificación de reacciones adversas, 14 ensayos (25%); violaciones del protocolo, 42 ensayos (74%); registro de la información inadecuado o incorrecto, 35 ensayos (61%); fallo en la protección de la seguridad de los pacientes y/o asuntos relacionados con el seguimiento o el consentimiento informado, 30 ensayos (53%) y otras malas prácticas, 20 ensayos (35%). Solo 3 (4%) de las 78 publicaciones de ensayos con importantes violaciones mencionaron las prácticas observadas en las inspecciones. No se registró ningún tipo de corrección en las publicaciones, retractación, expresión de malestar o preocupación, ni ningún otro comentario en los casos en que se hizo referencia a las malas prácticas en la publicación.

En este trabajo se recogió información de cuatro ensayos pivotaes con rivaroxabán en la prevención del tromboembolismo venoso en cirugía de cadera que contaron con 8 inspecciones en total. Se trataba de los ensayos RECORD 1, RECORD 2, RECORD 3 y RECORD 4. En todas ellas se detectaron problemas como la eliminación sistemática de historias clínicas, rotura del ciego no autorizada, falsificación de los datos y aleatorización inadecuada de los pacientes. Los 4 ensayos tenían datos falsificados, irregularidades en la notificación de reacciones adversas, violaciones del protocolo, registro de la información inadecuado o incorrecto, entre otras consideraciones. Los técnicos de la FDA opinaron que el RECORD 4 habría que desecharlo completamente.

No hay documentos públicos que hagan referencia a las inspecciones realizadas al ensayo ROCKET-AF. En la carta de los investigadores de la Universidad de Duke en la que argumentan que los defectos de los dispositivos de medición del INR probablemente no afectaron a los resultados, se dice que eliminaron del análisis a 93 pacientes de un centro que había violado las Buenas Prácticas Clínicas en el ensayo<sup>28</sup>. De ello se deduce que hubo inspecciones, pero desconocemos sus resultados.

Los datos comentados anteriormente sobre la rotura del ciego y los constantes cambios del plan de análisis de los datos una vez roto el ciego son altamente preocupantes. El hecho de que el desarrollo de rivaroxabán en otras indicaciones estuviera envuelto en múltiples fraudes, incluida la falsificación de los datos, añade incertidumbre sobre cuál es la relación eficacia/riesgo real de este fármaco.

### Resumen sobre el rivaroxabán

El rivaroxabán fue aprobado en fibrilación auricular por la FDA en contra de la opinión de sus técnicos, quienes entendían que el ensayo ROCKET-AF no aporta información suficiente ni de calidad como para demostrar la no inferioridad frente a warfarina.

Además, la rotura deliberada del ciego por parte de la compañía en este ensayo, junto a las continuas modificaciones del plan de análisis estadístico, generan desconfianza sobre la veracidad de la información ofrecida.

El riesgo de hemorragia con el uso de rivaroxabán respecto a warfarina probablemente sea mayor que lo que se ha publicado en el ensayo ROCKET-AF.



## Los interrogantes sobre apixabán

### Los datos falsos del ensayo ARISTOTLE

El apixabán salió al mercado con los datos de un único ensayo pivotal, conocido como ARISTOTLE<sup>4</sup>. Se diseñó como un ensayo de "no inferioridad" y posteriormente se realizó un análisis de superioridad. La conclusión de los autores fue que, en pacientes con fibrilación auricular, el apixabán fue superior a la warfarina en la prevención de ictus o embolismo sistémico, produjo menos sangrado y redujo la mortalidad.

En el artículo del profesor Seife antes mencionado se ofrecen ciertos datos sobre las inspecciones al ensayo ARISTOTLE. Inicialmente se hizo una inspección en un centro en China y se detectó que las historias clínicas habían sido manipuladas. Si se hubieran excluido los datos de ese centro (solo ese centro), la significación estadística obtenida para la mortalidad en el ensayo ARISTOTLE habría desaparecido. Los técnicos de la FDA (*Office of Scientific Investigation*) recomendaron retirar del ensayo a este centro y otros 23 centros chinos igualmente sospechosos. Sin embargo, en todos los análisis se utiliza el *full data set* sin excluir a los centros fraudulentos<sup>32</sup>.

### Resumen sobre el apixabán

La constancia de falsificación de los datos en las inspecciones realizadas por la FDA ponen en cuestión la veracidad de la información del ensayo ARISTOTLE, más aún cuando ninguno de los datos falsos detectados fue eliminado para el análisis final.

## Los interrogantes sobre edoxabán

El edoxabán fue autorizado en base a los resultados del ensayo ENGAGE AF-TIMI<sup>5</sup>. En este ensayo se incluyó a 21.105 pacientes que fueron seguidos durante una mediana de 2,8 años. Se compararon los efectos de dos dosis diferentes de edoxabán (30 y 60 mg/d) frente a warfarina. La variable principal de eficacia fue la incidencia de ictus (isquémico o hemorrágico) o episodio embólico sistémico. La variable principal de seguridad fue la incidencia de hemorragia mayor. Los autores concluyen que ambas dosis de edoxabán mostraron ser "no inferiores" a la warfarina en la prevención de ictus o embolismo sistémico y se observaron tasas significativamente inferiores de sangrado y muerte cardiovascular.

### Análisis de la FDA sobre el ensayo<sup>33</sup>

Las dosis empleadas en el ensayo ENGAGE-AF se determinaron según los resultados de un ensayo previo en fase II denominado PRT-018. En este ensayo la warfarina estaba claramente infradosificada, ya que el 40,5% de los pacientes tenían un INR < 2,0 y un 9,3% presentaban INR > 3,0. Es decir, solo el 50,2% de los pacientes con warfarina estaban dentro del rango. Al estar infradosificada la warfarina en este ensayo, las dosis de edoxabán elegidas para el ensayo fase III ENGAGE-AF también estaban infradosificadas. La mayor preocupación para los revisores de la FDA es que en el ensayo ENGAGE-AF se observó una menor eficacia del edoxabán en la prevención del ictus isquémico (a ambas dosis) en los pacientes que tenían función renal normal.

Los revisores de la FDA propusieron dos opciones: no aprobar el edoxabán e instar a la compañía a que realice un ensayo con dosis adecuadas del medicamento, o bien, aprobar un uso restringido de edoxabán a pacientes con enfermedad renal leve o moderada, prohibiendo su uso a pacientes con función renal normal.

Sin embargo, los responsables de la FDA, a pesar de la opinión de sus propios técnicos, aprobaron el edoxabán sin restricción alguna.

**Tabla 2.** Abandono de fármacos, grado de seguimiento y diferencias en la variable principal en ensayos con fármacos antitrombóticos orales (adaptado de la referencia 34).

Ensayo	Fármaco	Número pacientes	Seguimiento medio (meses)	Abandono del fármaco (%)	Pacientes perdidos para el seguimiento según la publicación del estudio (%)	Pacientes perdidos para el seguimiento según la FDA (%)	Diferencia en la variable principal entre los grupos en estudio (%)
ARISTOTLE	apixabán	18.201	21	25,3	0,4	15	0,6
RELY	dabigatrán	18.113	24	21,0	0,1	9	0,7
ENGAGE	edoxabán	21.105	34	33,7	0,005	10	0,9
ROCKET-AF	rivaroxabán	14.264	22	23,7	0,2	22	0,7

### Los nuevos anticoagulantes orales y “datos ausentes” de los ensayos clínicos

En los ensayos clínicos suele darse la circunstancia de que hay una serie de pacientes con datos ausentes (*missing data*) en la variable principal, por motivos diversos. Para solucionar este problema, a estos pacientes sin datos se les imputa un valor ficticio para poder realizar el análisis estadístico. Se procura asignar un número razonable y que sea parecido al observado en la realidad en un grupo de pacientes similares del ensayo.

Este es un aspecto clave ya que la forma de imputar los datos ausentes influye claramente en el resultado final de los ensayos. Recientemente, se ha publicado un estudio que valora el seguimiento realizado a los pacientes de ensayos de fármacos antitrombóticos orales.<sup>34</sup> En este estudio, se compara la proporción de pacientes con datos ausentes, según consta en la publicación del ensayo y según la FDA.

En los ensayos pivotaes con apixabán, rivaroxabán, dabigatrán y edoxabán, la proporción de pacientes perdidos al seguimiento, según se publicó en las revistas médicas, oscilaba entre el 0,005% (ensayo ENGAGE, edoxabán) y el 0,4% (ensayo ARISTOTLE, apixabán). Según la FDA, la proporción de pacientes perdidos al seguimiento fue muy diferente a lo publicado y osciló entre el 9% (ensayo RELY, dabigatrán) y el 22% (ensayo ROCKET-AF, rivaroxabán) (tabla 2).

Esto supone que a una proporción importante de pacientes se les imputaron datos ficticios cuando se dijo que estos datos eran reales. Se desconoce con qué criterio se imputaron estos valores, lo cual genera incertidumbre sobre la veracidad de las conclusiones alcanzadas en los ensayos.

### Conclusiones

**Los ensayos clínicos pivotaes que dieron pie a la comercialización de dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán en fibrilación auricular cuentan con numerosas irregularidades, incluidas la ocultación y falsificación de datos.**

**No tenemos información fiable de la relación beneficio-riesgo de dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán frente a warfarina en fibrilación auricular.**

**Las agencias reguladoras han mostrado tener una falta de rigor preocupante al aprobar estos medicamentos, haciendo caso omiso a distintas deficiencias graves en los ensayos pivotaes, detectadas por las propias agencias reguladoras, como los casos de falsificación de datos.**

**Las agencias reguladoras deberían hacer públicos los datos completos de los ensayos clínicos para garantizar la transparencia y así ofrecer información veraz. De este modo se podrá facilitar a los pacientes el mejor tratamiento para su enfermedad.**

## Bibliografía

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Grupo de Posicionamiento Terapéutico. Informe de Posicionamiento Terapéutico UT/V4/23122013. Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales (NACO) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. (Accedido 18/02/2016)
2. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
3. Patel M, Mahaffey K, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883
4. Granger C., Alexander J.H., McMurray J. J.V., Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:981-992
5. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369:2093-2104
6. Moore TJ, Cohen MR and Mattison DR. Dabigatran, bleeding, and the regulators. *BMJ* 2014;349:g4517.
7. Dabigatran: potentially harmful. *Med Check - Tip* 2015;1 (2):17-23.
8. Cohen D. Concerns over data in key dabigatran trial. *BMJ* 2014;349:g4747.
9. Tsang MP, Tejani A, and Kuo IF. Are the results of the RE-LY trial reliable? *CJHP* 2010;63(2):155-6
10. Cohen D. Dabigatran: how the drug company withheld important analyses. *BMJ* 2014;349:g4670.
11. Moore TJ, Cohen MR, Furberg CD. Anticoagulants the leading reported drug risk in 2012. *QuarterWatch* 2012 Quarter 4.
12. Sipahi I, Celik S, Tozun N. A comparison of results of the US Food and Drug Administration's Mini-Sentinel program with randomized clinical trials: the case of gastrointestinal tract bleeding with dabigatran. *JAMA Intern Med* 2014;174:150-1.
13. Center for Drug Evaluation and Research. Application number 22-512. administrative and correspondence documents.
14. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Mechanical Heart Valves. *N Engl J Med* 2013; 369:1206-1214
15. Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S, Wallentin L, Ezekowitz M, Reilly P, et al. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) Trial. *Circulation* 2012;125:669-76.
16. Douxfils J, Buckinx F, Mullier F, Minet V, Rabenda V, Reginster J-Y, et al. Dabigatran Etexilate and Risk of Myocardial Infarction, Other Cardiovascular Events, Major Bleeding, and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc.* 2014;3:e000515 doi: 10.1161/JAHA.113.000515).
17. Artang R, Rome E, Nielsen JD, Vidaillet HJ. Meta-analysis of randomized controlled trials on risk of myocardial infarction from the use of oral direct thrombin inhibitors. *Am J Cardiol.* 2013;112(12):1973-9.
18. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, Yang S, Chernenick M, Aikens TH, et al. Dabigatran Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation. An Analysis of Patients Undergoing Cardioversion. *Circulation* 2011;123:131-136.
19. Southworth MR, Reichman ME, and Unger EF. Dabigatran and Postmarketing Reports of Bleeding. *N Engl J Med* 2013; 368:1272-1274
20. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Zhang R, Southworth MR, Levenson M, et al. Cardiovascular, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Patients Treated with Dabigatran or Warfarin for Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Circulation* 2015 Jan 13;131(2):157-64
21. Hernandez I, Baik SH, Piñera A, Zhang Y. Risk of Bleeding With Dabigatran in Atrial Fibrillation. *JAMA Intern Med.* 2015;175(1):18-24
22. Sørensen R, Gislason G, Torp-Pedersen C, et al. Dabigatran use in Danish atrial fibrillation patients in 2011: a nationwide study. *BMJ Open* 2013;3:e002758. doi:10.1136/bmjopen-2013-002758
23. Larsen TB, Rasmussen LH, Gorst-Rasmussen A, Skjøth F, Due KM, Callréus T, Rosenzweig M, et al. Efficacy and Safety of Dabigatran Etexilate and Warfarin in "Real-World" Patients With Atrial Fibrillation. A Prospective Nationwide Cohort Study. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2264-73
24. Larsen TB, Rasmussen LH, Gorst-Rasmussen A, Skjøth F, Rosenzweig M, Lane DA, et al. Myocardial Ischemic Events in 'Real World' Patients with Atrial Fibrillation Treated with Dabigatran or Warfarin. *The American Journal of Medicine* 2014;127: 329-336
25. Charlton B and Redberg R. The trouble with dabigatran. *BMJ* 2014;349:g4681.
26. FDA Draft Briefing Document for the Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee (CRDAC). The ROCKET AF Trial. September 8th, 2011 (last access 31/12/2015)
27. Cohen D. Data on trial of anticoagulant is to be reanalyzed after discovery that investigators used faulty device. *BMJ* 2015;351:h6431
28. Patel MR, Hellkamp AS, and Fox KA. Point-of-Care Warfarin Monitoring in the ROCKET AF Trial (letter). *NEJM* February 3, 2016, DOI: 10.1056/NEJMc1515842
29. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Xarelto, Procedure No. EMEA/H/C/000944/LEG-037. EMA/CHMP/87883/2016 Corr. 1, 5 February 2016 (last accessed 13/05/2016)
30. Cohen D. Rivaroxaban: can we trust the evidence? *BMJ* 2016;352:i575

31. FDA Clinical Review: Nhi Beasley, Preston Dunnmon and Martin Rose. Application type: Standard, NDA 22-439 Xarelto (rivaroxaban). Center for drug evaluation and research, 5 November 2011 (last accessed 31/12/2015)

32. Seife Ch. Research Misconduct Identified by the US Food and Drug Administration. Out of Sight, Out of Mind, Out of the Peer-Reviewed Literature. JAMA Intern Med. 2015;175(4):567-577

33. Lawrence J, and Hung J. FDA Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee. Edoxaban NDA 206316. Statistical Considerations, ENGAGE AF Trial.

34. Marciniak TA, Cherepanov V, Golukhova E, Kim MH, Se-rebruanu V. Drug Discontinuation and Follow-up Rates in Oral Antithrombotic Trials. JAMA Intern Med. 2016;176(2):257-259. doi:10.1001/jamainternmed.2015.6769



## Servicio Navarro de Salud Osasunbidea

---

### ISSN

1138-1043

### DEPÓSITO LEGAL

NA-1263/1997

### INFORMACIÓN Y SUSCRIPCIONES

Servicio Navarro de Salud / Osasunbidea

Plaza de la Paz, s/n

31002 Pamplona

T 848429047

F 848429010

### E-mail

farmacia.atprimaria@cfnavarra.es

### Web

www.bit.navarra.es

### COMITÉ EDITORIAL

#### PRESIDENTE

Antonio López Andrés

#### VOCALES

Cristina Agudo Pascual

M<sup>a</sup> José Ariz Arnedo

Miguel Ángel Imízcoz Zubicaray

Víctor Napal Lecumberri

Idoia Gaminde Inda

M<sup>a</sup> Mar Malón Musgo

Rodolfo Montoya Barquet

Luis Carlos Saiz Fernández

Javier Garjón Parra

Iván Méndez López

Gabriela Elizondo Rivas

#### EDITOR

Juan Erviti López