

Icosapento/Doconexento

Informe de la Comisión de Farmacia

HOSPITAL REINA SOFÍA CORDOBA

1.- Identificación del fármaco:

Nombre Comercial: Omacor®
Presentaciones: E/ 28 cáp blandas
Laboratorio: Ferrer
Precio adquisición: PVP:24.95 €
Grupo Terapéutico: C10AX: Otros agentes reductores del colesterol y los triglicéridos

2.- Solicitud:

Dr. Arizón del Prado. Jefe Sección UCI-G. Fecha solicitud: 11 Marzo 2010.

3.-Resumen de la justificación de la solicitud y del informe de evaluación

3.1. Justificación de la solicitud

Según los resultados del estudio GISSI, los pacientes que han tenido un infarto de miocardio se benefician del suplemento con ácidos grasos poliinsaturados omega-3 al reducir las complicaciones a largo plazo. Según los resultados, cada 1000 pacientes se evitarían 5-7 vidas

3.2. Resumen del informe

Omacor es una formulación farmacéutica de 1g de ácidos grasos poliinsaturados omega-3. Comparativamente frente a placebo, en un estudio abierto ha logrado disminuir a los 3.5 años la mortalidad de distinto tipo.

En el tratamiento de la hipertrigliceridemia el uso de IC/DO (4 g/d) reduce los niveles de triglicéridos en menor medida que gemfibrozilo (1,2 g/d). Siendo la experiencia disponible sobre su utilización en hipertrigliceridemia endógena secundaria (p.ej. diabetes mellitus) muy limitada.

La restricción dietética de la ingesta de grasas saturadas, en combinación con el ejercicio aeróbico, produce reducciones sustanciales de los TG (20-24%). En caso de necesitar un tratamiento farmacológico, los fibratos son los fármacos de primera elección

En otro estudio con 300 pacientes noruegos con dieta rica en aceite de pescado el tratamiento con omacor comparado con suplementos de aceite de maíz (carente de los efectos de los omega-3) no se obtienen diferencias en mortalidad y eventos cardiovasculares, lo que indica que es suficiente una dieta que proporcione una ingesta adecuada de omega 3.

En base a estos resultados, las sociedades de cardiología europeas y americanas, en sus guías para el manejo de las hiperlipidemias y de prevención secundaria para pacientes con enfermedad coronaria u otras enfermedades vasculares ateroscleróticas, recomienda el consumo de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 bien a través de una dieta rica en alimentos que lo contengan (pescado) o bien a través de presentaciones farmacéuticas disponibles.

No hay aspectos de seguridad relevantes.

La intervención según algunos estudios de farmacoeconomía se considera coste-efectiva, aunque como alternativa está la recomendación de llevar una dieta rica en ácidos grasos omega-3.

Este fármaco ya se evaluó en 2006 y la CFT acordó su no inclusión en la guía del hospital. No se han producido nuevos resultados, salvo un nuevo análisis del ensayo principal que confirma el beneficio frente a placebo desde los 3 primeros meses y el impacto sobre la muerte súbita. En cualquier caso se trata de un medicamento que afecta más al área de atención primaria y no al hospital.

4.- Farmacología

Indicaciones clínicas formalmente aprobadas en España:

- Prevención secundaria tras IM, como tratamiento adyuvante a los de referencia (estatinas, antiplaquetarios, betabloqueantes, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina).
- Hipertrigliceridemia endógena, como suplemento a las medidas dietéticas cuando éstas resultan insuficientes (tipo IV en monoterapia; tipo IIb/III en combinación con estatinas, cuando el control de los TG es insuficiente)

Mecanismo de acción:

Tanto el eicosapento (IC) como el docosahexaeno (DO) son ácidos grasos poliinsaturados omega-3. Actúan sobre los lípidos plasmáticos reduciendo el nivel de los TG como resultado del descenso del VLDL-C y también sobre la homeostasia y la presión arterial. La reducción de la síntesis de TG en el hígado se debe a que IC y DO compiten con los sustratos de las enzimas responsables de la síntesis de TG, reduciendo así la esterificación de otros ácidos grasos. El aumento de la beta-oxidación de ácidos grasos en los peroxisomas del hígado también contribuye al descenso de los TG, reduciendo la cantidad de ácidos grasos libres disponibles para su síntesis. La inhibición de esta síntesis disminuye el VLDL-C.

Posología:

La posología de IC/DO tras IM es de 1 g/d, mientras que en hipertrigliceridemia, inicialmente es 2 g/d, pudiendo aumentarse a 4 g/d si la respuesta es inadecuada.

Puede administrarse con los alimentos para evitar trastornos gastrointestinales.

1g de IC/DO contiene aproximadamente 465 mg de IC y 375 mg de DO.

Farmacocinética:

Existen tres vías metabólicas principales para el metabolismo de los ácidos grasos omega-3 durante y tras la absorción:

Los ácidos grasos se transportan al hígado, en el cual se incorporan a diferentes tipos de lipoproteínas para luego ser llevados a los almacenes de lípidos periféricos. Los fosfolípidos de la membrana celular se reemplazan por fosfolípidos lipoprotéicos, pudiendo entonces actuar los ácidos grasos como precursores para varios eicosanoides; la mayoría se oxida para la obtención de la energía requerida.

5.- Evaluación de la eficacia

5.1.- Ensayos Clínicos Comparativos

ESTUDIOS EN INFARTO DE MIOCARDIO

GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-prevenzione trial.

Lancet 1999; 354: 447-55.

-Diseño: EC fase III, multicéntrico, internacional, aleatorizado, abierto de cuatro brazos de tratamiento.

-Población: 11324 pacientes con IM reciente (<3 meses), dieta mediterránea y posibilidad de tratamiento preventivo, durante 3.5 años.

-Tratamiento: 4 grupos:

Brazo 1= IC/DO 1g/día (n=2836)

Brazo 2= Vit E 300mg/d (n=2830)

Brazo 3= IC/DO 1g/d + Vit E 300mg/d (n=2830)

Brazo 4= No tratamiento (n=2828)

-Variable principal:

-Tasa acumulada de mortalidad total, IAM no fatales e ictus no mortales.

-Tasa acumulada de mortalidad cardiovascular, IAM no fatales e ictus no fatales.

-Resultados:

Se realizó un análisis por intención de tratar mediante dos estrategias distintas:

1-Dos vías: Suplementos de IC/DO frente a ausencia de ellos

2-Cuatro vías: Cada componente por separado: IC/DO, Vitamina E, Tratamiento combinado y grupo control.

Resultados CUATRO VÍAS:	Brazo 1	Brazo 4	RAR	RRR	p	NNT
Variable principal						
Mortalidad total + IAM +ictus no fatales	12.3%	14.6%	2.3% (0.3-3.9%)	15% (2-26%)	0.023	43 (26-336)
Mortalidad CV + IAM +ictus no fatales	9.2%	11.4%	2.2% (0.6-3.7%)	20% (5-32%)	0.008	45 (28-167)
Variables secundarias						
Total eventos fatales	8.3%	10.4%	2.1%	20% (6-33%)	<0.05	48
Muerte cardiovascular	4.8%	6.8%	2%	30% (13-44%)	0.024	50
Muerte cardíaca	3.8%	5.8%	2%		<0.05	50
Muerte coronaria	3.5%	5.3%	1.8%	35% (18-49%)	0.0226	55
Muerte súbita	1.9%	3.5%	1.6%	35% (16-49%)	0.01	62
Otras muertes	3.5%	3.5%	0%		ns	
Eventos cardiovasculares no fatales	4.9%	5.1%	-0.2%	45% (24-60%)	ns	

Dos vías

Resultados DOS VIAS	Grupo IC/DO	Grupo sin IC/DO	RAR	RRR	p	NNT
Variable principal						
Mortalidad total + IAM +ictus no fatales	12.6%	13.9%	1.3%	10% (1-18%)	0.048	77
Mortalidad CV + IAM +ictus no fatales	9.7%	10.8%	1.1%	10%	NS	-
Variables secundarias						
Total eventos fatales	8.3%	9.6%	1.3%	14% (3-24%)	<0.05	48
Muerte cardiovascular	5.1%	6.2%	1.1%	17% (3-29%)	<0.05	50
Muerte cardíaca	4.0%	5.2%	1.2%	22% (8-35%)	<0.05	50
Muerte coronaria	3.8%	4.7%	0.9%	20% (4-33%)	<0.05	55
Muerte súbita	2.2%	2.9%	0.7%	26% (7-42%)	<0.05	62
Otras muertes	3.2%	3.5%	0.3%		ns	
Eventos cardiovasculares no fatales	5.1%	5.1%	0%		ns	

El ensayo tiene como limitaciones numerosas limitaciones.

- El tamaño de la muestra se calculó para verificar la hipótesis de una reducción del 20% en la variable de valoración principal. Sin embargo, las RRR obtenidas, tanto en el análisis de dos vías como en el de 4 vías, no alcanzan esa cifra.
- Se trata de un ensayo abierto, existiendo riesgo de sesgo tanto por parte de los prescriptores como de los pacientes.
- El porcentaje de pérdidas es elevado (28,5% en grupo IC/DO; 26,2% en el de vitamina E) sin que se detallen las causas.
- El porcentaje de pacientes que recibían tratamiento para la prevención secundaria de IM era muy pequeño (al inicio del ensayo, sólo el 4,7% recibían estatinas; más tarde se incrementó al 28,6% a los 6 meses y al 45,5% a los 42 meses), lo que contrasta con la práctica clínica vigente en nuestro medio.

Adicionalmente, se ha llevado a cabo un reanálisis de este estudio que evalúa la protección a corto plazo frente a la muerte súbita y la evolución en el tiempo después de un IAM. Los resultados cuantitativamente son similares, apareciendo beneficio en mortalidad total ya a los 3 meses (RR=0.47, IC95%=0.36-0.97, p=0.037). La evolución el tiempo confirma este resultado. La reducción del riesgo de muerte súbita fue relevante y con significación estadística a los 4 meses (RR=0.47, IC95%=0.219-0.995, p=0.048). Estos resultados apoyan la hipótesis de un posible mecanismo antiarrítmico para Omacor, dado que la modificación del perfil lipídico es mínima.

Nilsen DW et al. Effects of a high-dose concentrate of n-3 fatty acids or corn oil introduced early after an acute myocardial infarction on serum triacylglycerol and HDL cholesterol. Am J Clin Nut 2001; 74: 50-6.

Estudio realizado en 300 pacientes noruegos que habían sufrido IM, añade más incertidumbre a este posible beneficio, ya que la administración de IC/DO a dosis elevadas (4 g/d) durante un año y medio no redujo la incidencia de muerte cardiovascular, lo que ha sugerido que en poblaciones con un elevado consumo habitual de pescado, los suplementos con omega-3 no conferirían ningún beneficio adicional a nivel de eventos cardiovasculares. Sí se encontró un beneficio en la mejora del perfil lipídico, reforzado por la introducción en el tratamiento de una estatina.

El grupo control tomó aceite de maíz, que carece de efectos sobre el perfil lipídico, y sí tiene recogido en estudios experimentales propiedades antiarrítmicas. Este hecho puede justificar que no haya diferencias en eventos cardíacos entre el grupo de omega-3 y el control, y sí las hubiera en el perfil lipídico y explicaría los resultados del estudio GISSI.

ESTUDIOS EN HIPERTRIGLICERIDEMIA

Stalenhoef AF et al. The effect of concentrated n-3 fatty acids versus gemfibrozil on plasma lipoproteins, low density lipoprotein heterogeneity and oxidizability in patients with hypertriglyceridemia. Atherosclerosis 2000; 153: 129-38.

Se incluyeron 28 pacientes con hipertrigliceridemia primaria, que recibieron tratamiento durante 12 semanas con IC/DO (4 g/d) ó gemfibrozilo (1,2 g/d). Se excluyeron pacientes con causas secundarias de dislipemias, incluyendo diabetes mellitus o apolipoproteína fenotipo E2/F2.

El objetivo era evaluar el efecto de IC/DO frente a gemfibrozilo en los niveles de lípidos y lipoproteínas, en la heterogeneidad del LDL-C y la oxidabilidad del LDL-C

No se observaron diferencias significativas entre ambos tratamientos en ninguno de los parámetros lipídicos medidos: aumento de colesterol total, descenso de TG (37% vs 40%), aumento de HDL-C y LDL-C, descenso de VLDL-C y VLDL y TG. La susceptibilidad a la oxidabilidad del LDL-C fue superior con IC/DO, aunque no se sabe qué relevancia tiene esto.

En este estudio, los grupos no eran comparables en su situación basal respecto a los lípidos séricos, lo que unido al pequeño tamaño de muestra y al planteamiento del objetivo del estudio, ponen en cuestión la información que se obtiene del mismo

Van Dam M et al. Efficacy of concentrated n-3 fatty acids in hypertriglyceridaemia: a comparison with gemfibrozil. Clin Drug Invest 2001; 21: 175-81.

Este estudio se realizó durante 12 semanas en 89 pacientes con hipertrigliceridemia grave tratados con IC/DO (4 g/d) ó gemfibrozilo (1,2 g/d)

Se observaron unas reducciones respectivas del 28,9% y 51,2% en TG ($p=0,007$); del 10,2% y 13,0% en el colesterol total ($p=0,51$); y, del 11,8% y 19,4% en el VLDL-C ($p=0,49$). El HDL-C aumentó en ambos grupos, aunque dicho aumento fue significativamente superior en los tratados con gemfibrozilo (27,9%) frente a IC/DO (1,2%) ($p=0,012$)

VARIABLE	Gemfibrozilo 1.2g/d	IC/DO 4g/d	RAR	p
Cambio en TG	-51.2%	-28.9%	-22.3	0.007
Cambio de ColesT	-10.2%	-13.00%	-2.8	0.51
Cambio HDL-C	+1.2%	+27.9%	26.7	0.012
Cambio VLDL-C	-11.8%	-19.4%	-7.6	0.49

Durrington PN et al. An omega-3 polyunsaturated fatty acid concentrate administered for one year decreased triglycerides in simvastatin treated patients with coronary heart disease and persisting hypertriglyceridaemia. Heart 2001; 85: 544-8.

Se trata de un estudio en hiperlipidemia combinada, realizado en 59 pacientes con cardiopatía coronaria e hipertrigliceridemia persistente tras recibir tratamiento con simvastatina (10-40 mg/d). El ensayo realizado doble ciego tuvo una duración de 24 semanas, seguidas de otras 24 semanas de fase abierta. Entre los tratados con IC/DO (4 g/d) se observó un descenso de TG del 20-30% ($p<0,005$), y en VLDL-C del 30-40% ($p<0,005$), respecto a los niveles basales y el placebo.

5.2.-Fuentes secundarias

Guía de la Sociedad Europea de Cardiología

Dados los resultados del ensayo clínico de GISSI, las guías europeas recomiendan para el tratamiento del IAM con elevación del segmento ST, tratamiento adyuvante con 1g de ácidos grasos poliinsaturados omega-3.

Guías de la Sociedad Americana de Cardiología

En sus guías para el manejo de las hiperlipidemias y de prevención secundaria para pacientes con enfermedad coronaria u otras enfermedades vasculares ateroscleróticas, recomienda el consumo de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 bien a través de una dieta rica en alimentos que lo contengan (pescado) o bien a través de presentación farmacéuticas disponibles.

6. Evaluación de la seguridad

En el principal ensayo clínico, realizado con IC/DO a dosis de 1 g/d, los efectos adversos más frecuentes fueron los trastornos gastrointestinales (4,9%) y las náuseas (1,4%). En la ficha técnica se describe, entre otras:

Frecuentes (1-10%): dispepsia, náuseas.

Poco frecuentes (0,1-1%): dolor abdominal, trastornos gastrointestinales, gastritis, dolor abdominal alto, hipersensibilidad, gastroenteritis, mareo, disgeusia .

Debido al aumento moderado del tiempo de hemorragia (observado con dosis de 4 g/d), deberá vigilarse a los pacientes bajo tratamiento anticoagulante, ajustando la dosis en caso necesario. Así mismo deberá utilizarse con precaución en los pacientes con alto riesgo de hemorragia (trauma grave, cirugía, etc.)

Se han descrito elevaciones del LDL-C en algunos pacientes con hipertrigliceridemia. Asimismo, también se han descrito aumentos del HDL-C; no obstante, estos fueron inconsistentes, significativamente menores que los observados con fibratos e inconstantes. Se desconoce el efecto reductor de lípidos a largo plazo (más de un año).

7.- Area económica

Coste tratamiento

Principio activo	Coste diario	Coste mensual	Coste anual
Icosapento/Doconexento 1g/d	0.89 €	26.7 €	320.4 €

Coste eficacia incremental

Coste Eficacia Incremental (CEI)

Referencia	VARIABLE evaluada	Comparador	NNT (IC 95%)	Coste incremental (3.5 años)	CEI (IC95%)
Marchiloi et al.	Mortalidad total + IAM +ictus no fatales	Placebo	43 (26-336)	1121,4 €	48.220, 2 € (29.156,4 –376.790,4)
	Mortalidad CV + IAM +ictus no fatales	Placebo	45 (28-167)	1121,4 €	50.463 € (31.399.2 – 187.273,8

Para evitar 1 muerte, IAM o ictus no fatal hay que tratar a 43 pacientes durante 3.5 años, y el coste de evitar 1 de estos eventos es de 48.220 euros, compatible también con que esté entre 29.156 y 376.790 euros

Impacto

No se ha indicado el nº de pacientes a tratar aproximadamente ni el número de días medio que suelen permanecer ingresados, aunque previsiblemente el mayor impacto esté en atención primaria.

8.- Conclusiones

- Icosapento/doconexento (IC/DO), asociación de ésteres de ácidos grasos omega-3, está indicado en la prevención secundaria tras infarto de miocardio, como tratamiento adyuvante a los de referencia; y, en hipertrigliceridemia endógena, como suplemento a las medidas dietéticas cuando éstas resultan insuficientes.
- En prevención secundaria tras IM, IC/DO mostró frente a placebo una reducción significativa en mortalidad respecto al grupo sin tratamiento.
- En otro estudio con 300 pacientes noruegos con dieta rica en aceite de pescado el tratamiento con omacor comparado con suplementos de aceite de maíz (carente de los efectos de los omega-3) no se obtienen diferencias en mortalidad y eventos cardiovasculares, lo que indica que es suficiente una dieta que proporcione una ingesta adecuada de omega 3.
- Las guías de las sociedades de cardiología europeas y americanas, para el manejo de las hiperlipidemias y de prevención secundaria para pacientes con enfermedad coronaria u otras enfermedades vasculares ateroscleróticas, recomienda el consumo de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 bien a través de una dieta rica en alimentos que lo contengan (pescado) o bien a través de presentaciones farmacéuticas disponibles.
- La CFT acuerda su no inclusión, clasificándolo como A-2. Su uso no está en el ámbito hospitalario.

9.- Bibliografía

1. Informe CADIME. Marzo 2006.
2. Ficha Técnica de Omacor® (Ferrer Internacional).
3. BOT - Base de Datos del Medicamento. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos®, 2005 noviembre.
4. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-prevenzione trial. Lancet 1999; 354: 447-55.
5. Marchioli R et al. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction. Time-course analysis of the results of GISSI-Prevenzione. Circulation 2002; 105: 1897-903.
6. Stalenhoef AF et al. The effect of concentrated n-3 fatty acids versus gemfibrozil on plasma lipoproteins, low density lipoprotein heterogeneity and oxidizability in patients with hypertriglyceridemia. Atherosclerosis 2000; 153: 129-38.
7. van Dam M et al. Efficacy of concentrated n-3 fatty acids in hypertriglyceridaemia: a comparison with gemfibrozil. Clin Drug Invest 2001; 21: 175-81.
8. Durrington PN et al. An omega-3 polyunsaturated fatty acid concentrate administered for one year decreased triglycerides in simvastatin treated patients with coronary heart disease and persisting hypertriglyceridaemia. Heart 2001; 85: 544-8.
9. Hooper L, Thompson R, Harrison R et al. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. BMJ 2006; 332; 752-760
10. Nilsen DW et al. Effects of a high-dose concentrate of n-3 fatty acids or corn oil introduced early after an acute myocardial infarction on serum triacylglycerol and HDL cholesterol. Am J Clin Nut 2001; 74: 50-6.