



INFORME DE EVALUACIÓN TERAPÉUTICA

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE NAVARRA

| | |
|---|--|
| Principio activo | DABIGATRAN |
| Nombre comercial y presentaciones | ▼ PRADAXA [®] (Boehringer Ingelheim) 110 mg, 10 cápsulas duras (16,39 €) 110 mg, 30 cápsulas duras (49,17 €) 110 mg, 60 cápsulas duras (98,35 €) 150 mg, 60 cápsulas duras (98,35 €) |
| Excipientes de declaración obligatoria | Amarillo anaranjado (E110) |
| Grupo terapéutico | B01AE07 - Inhibidores directos de trombina |
| Condiciones de dispensación | Con receta médica. Requiere Visado de Inspección |
| Procedimiento de autorización | Centralizado |
| Fecha de autorización | Septiembre 2011 |
| Fecha de comercialización | Noviembre 2011 |
| Fecha de evaluación | Marzo 2012 |

INDICACIONES¹

Dabigatrán etexilato (DA) ha sido autorizado para la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular (FA) no valvular, con uno o más de los siguientes factores de riesgo:

- ictus, ataque isquémico transitorio o embolia sistémica (ES) previos
- fracción de eyección ventricular izquierda <40%
- insuficiencia cardíaca sintomática \geq clase 2 escala *New York Heart Association (NYHA)*
- edad \geq 75 años
- edad \geq 65 años asociada a uno de los siguientes: diabetes mellitus, enfermedad coronaria o hipertensión.

DA, en dosis de 75 y 110 mg, ya estaba autorizado para la prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o cirugía de reemplazo total de rodilla. Esta indicación no se evalúa en este informe.

La nueva indicación, prevención de ictus y embolia en pacientes con fibrilación auricular, afecta a las presentaciones con dosis de DA de 110 y 150 mg. La dosis de 75 mg no se ha autorizado para la nueva indicación.

MECANISMO DE ACCIÓN¹

DA es un profármaco que tras su absorción oral se transforma mediante hidrólisis, catalizada por esterases, en dabigatrán, un potente inhibidor directo de la trombina, competitivo y reversible. Dado

que la trombina (serina proteasa) permite la conversión del fibrinógeno en fibrina en la cascada de la coagulación, su inhibición impide la formación de trombos. Dabigatrán también inhibe la trombina libre, la trombina unida a fibrina y la agregación plaquetaria inducida por trombina.

FARMACOCINÉTICA¹

DA presenta un inicio de acción rápido, alcanza concentraciones plasmáticas máximas a las 0,5-2 horas, mientras que warfarina las alcanza entre 1 y 9 horas. En cuanto al metabolismo, a diferencia de warfarina (WA) y acenocumarol², DA no se metaboliza por el citocromo P450. Los alimentos no afectan la biodisponibilidad de DA pero incrementan en 2 horas el tiempo requerido para alcanzar las concentraciones plasmáticas. La unión a proteínas plasmáticas de DA es baja (34-35%) y la semivida es de 12-14 horas. DA se elimina principalmente de forma inalterada por la orina (85%)¹.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

Vía oral. La dosis recomendada de DA en esta nueva indicación es de 150 mg 2 veces al día, pudiendo considerarse individualmente la dosis de DA 110 mg 2 veces al día en pacientes con riesgo tromboembólico bajo y riesgo de hemorragia alto.

Se recomienda la dosificación de 110 mg 2 veces al día en pacientes de ≥ 80 años (por su mayor riesgo de hemorragia), así como en los que padecen gastritis, esofagitis o reflujo gastrointestinal (por su mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal grave).

No es necesario ajustar la dosis de DA en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 50 a ≤ 80 ml/min) o moderada (aclaramiento de creatinina 30 a ≤ 50 ml/min) por lo que se pueden utilizar 150 mg 2 veces al día; si bien, en pacientes con alto riesgo de sangrado, se debe considerar una reducción de la dosis de 110 mg 2 veces al día, recomendándose realizar vigilancia clínica. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) el DA está contraindicado.

Olvido de una toma. Se recomienda continuar con las dosis diarias restantes de DA a la misma hora del día siguiente. No se debe tomar una dosis doble para compensar dosis individuales olvidadas.

Cambio del tratamiento anticoagulante.

- **Tratamiento con Pradaxa a un anticoagulante parenteral.** Se recomienda esperar 12 horas después de la última dosis antes de cambiar de DA a un anticoagulante parenteral.
- **Anticoagulantes parenterales a Pradaxa.** DA se debe administrar 0-2 horas antes del momento previsto para administrar la siguiente dosis programada del tratamiento alternativo o en el momento de discontinuación en caso de tratamientos continuos (p.e. heparina no fraccionada intravenosa).
- **Tratamiento con Pradaxa a antagonistas de la vitamina K (AK).** Se debe ajustar el tiempo de inicio del AK en función del aclaramiento de creatinina de la siguiente forma:
 - Aclaramiento de creatinina ≥ 50 ml/min, iniciar AK 3 días antes de suspender DA
 - Aclaramiento de creatinina ≥ 30 - < 50 ml/min, iniciar AK 2 días antes de suspender DA
- **AK a Pradaxa.** Los AK deben suspenderse. Se puede administrar DA tan pronto como el Ratio Internacional Normalizado (INR) sea $< 2,0$.

EFICACIA CLÍNICA³⁻⁶

La eficacia y seguridad de DA ha sido estudiada en un único ensayo clínico multicéntrico³, conocido como RE-LY, que comparó DA frente a WA mediante un estudio con un diseño de no inferioridad en el que, si se cumplía esta condición, se realizaba un análisis de superioridad. Todos los análisis se hicieron por intención de tratar.

El estudio incluyó 18.113 pacientes con FA con al menos uno de los siguientes factores de riesgo de ictus: ictus o accidente isquémico transitorio previo, fracción de eyección ventricular izquierda $< 40\%$, con síntomas de insuficiencia cardíaca de clase 2 o superior de la NYHA, edad > 75 años o 65-74 años y asociada a diabetes mellitus, hipertensión o enfermedad arterial coronaria. Se excluyeron los pacientes que presentaban: valvulopatía grave, ictus reciente, condición que aumentara el riesgo de hemorragia, aclaramiento de creatinina < 30 ml/min, enfermedad hepática activa (elevación de las enzimas

hepáticas >2 veces el límite superior al valor normal y hepatitis activa) y embarazo. La mediana del seguimiento del ensayo fue de dos años³.

Los pacientes fueron distribuidos de forma aleatoria en tres ramas de tratamiento: DA110, DA150 y WA a dosis ajustada, según necesidad, calculada con el INR del paciente (de 2,0 a 3,0, medido al menos una vez al mes). En los pacientes aleatorizados para recibir WA, el porcentaje medio de tiempo dentro del rango terapéutico (INR =2-3) fue del 64,4%³.

DA y WA fueron comparados de forma abierta, y las dosis de DA110 y DA150 de forma ciega. En todas las ramas se permitió el uso concomitante de AAS u otro antiagregante plaquetario. También se permitió el uso concomitante de quinidina hasta los 2 años del inicio del estudio, momento en el que se prohibió por la posibilidad de interacción con DA³.

La variable principal de eficacia fue la aparición de ictus o episodio embólico sistémico. El criterio de no inferioridad establecido fue que el límite superior del IC 97,5% del riesgo relativo (RR) de aparición de ictus o embolismo sistémico con DA, en comparación con WA, fuera <1,46. Este margen de no inferioridad se estableció a partir de los resultados de un meta-análisis realizado con AK frente a un tratamiento control, en pacientes con FA. El valor de 1,46 representa la mitad del IC 95% del RR del efecto estimado por el control sobre la WA³.

La variable principal de seguridad fue la aparición de hemorragia grave: ≥ 20 g/l de caída en la hemoglobina, transfusión ≥ 2 unidades de sangre o hemorragia sintomática en órgano o área crítica³.

El estudio *RE-LY* presenta algunas limitaciones metodológicas. La comparación de DA con WA tiene un diseño abierto. Adicionalmente, los criterios de exclusión de los pacientes suponen dejar fuera a pacientes con FA que habitualmente son susceptibles de recibir tratamiento con un AK, como los que han sufrido un ictus reciente y aquellos con elevaciones de las enzimas hepáticas >2 veces el límite superior de la normalidad, lo que podría comprometer la validez externa.

Los resultados respecto a la variable principal fueron: aparición de ictus o embolismo sistémico en 182 pacientes en el grupo tratado con DA110 (1,53% por año), en 134 pacientes con DA150 (1,11% por año) y en 199 pacientes con WA (1,69% por año). Los dos grupos de tratamiento con DA cumplieron la condición de no inferioridad frente a WA: RR=0,91 (IC95%: de 0,74 a 1,11) para DA110 y RR=0,66 (IC95%: de 0,53 a 0,82) para DA150³. No obstante, solo DA150 mostró una reducción absoluta del riesgo (RAR) de ictus o embolismo sistémico significativa frente a WA: RAR= -1,1% (IC95%: de -1,7% a -0,5%) a los dos años (NNT=91; IC95%: de 59 a 200).

Un análisis de subgrupos⁴ y los informes de la *FDA*⁵ y otro informe más reciente de la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*⁶ indican que el beneficio de DA solo es significativo en aquellos centros donde los pacientes tienen peor control con WA. El NNT para los pacientes con un control de INR<66% es de 58 (IC95%: de 38 a 113)⁶. Los resultados de los centros con mejor control del INR con WA no reflejan superioridad de DA150 frente a WA⁵. Mejorando la monitorización del INR, los beneficios observados para DA en comparación con WA disminuyeron¹.

No se observaron diferencias significativas en la mortalidad por cualquier causa entre DA (ambas dosis) y WA pero la mortalidad por causa cardiovascular fue significativamente inferior para DA150 (RR= 0,85; IC95%: de 0,72 a 0,99) respecto a WA. En el caso de DA110, no se hallaron diferencias significativas frente a WA en cuanto a mortalidad por causa cardiovascular³.

SEGURIDAD

En el estudio *RE-LY*, el tratamiento con DA se asoció con una “tasa anual” de hemorragia grave del 2,71% para DA110, del 3,11% para DA150 y del 3,36% en el grupo con WA. No se encontraron diferencias significativas en cuanto al riesgo de hemorragia grave entre DA150 y WA. Sin embargo, el riesgo de hemorragia grave fue significativamente menor para DA110 frente a WA [RR= 0,80 (IC95%: de 0,69 a 0,93)] y de DA150 frente a DA110 [RR= 1,16 (IC95%: de 1,00 a 1,34)]³.

En cuanto a las hemorragias leves (definidas como todas las no incluidas en la definición de hemorragia grave, anteriormente expresada) las tasas anuales fueron de 13,16%, 14,84% y 16,37% para DA110, DA150 y WA, respectivamente. En este caso, el riesgo fue significativamente inferior para DA110 [RR= 0,79 (IC95%: de 0,74 a 0,84)] y DA150 [RR= 0,91 (IC95%: de 0,85 a 0,97)] con

respecto a WA y superior para DA150 frente a DA110 [RR= 1,16 (IC95%: de 1,08 a 1,24)]. Del mismo modo, el riesgo de hemorragia intracraneal fue significativamente inferior para DA110 [RR= 0,31 (IC95%: de 0,20 a 0,47)] y para DA150 [RR= 0,40 (IC95%: de 0,27 a 0,60)] frente a WA y no presentó diferencias significativas entre ambas dosis de DA. Sin embargo, el riesgo de hemorragia gastrointestinal grave fue significativamente superior en el grupo tratado con DA150 frente a WA [RR= 1,50 (IC95%: de 1,19 a 1,89)] y frente a DA110 [RR= 1,36 (IC95%: de 1,09 a 1,70)]³.

Las tasas de abandonos fueron más altas con DA que con WA: 15% con DA110, 16% con DA150 y 10% con WA el primer año; 21%, 21% y 17%, respectivamente, el segundo año. Entre las causas de abandono cabe destacar la aparición de efectos adversos graves, cuya tasa fue significativamente superior en los grupos tratados con ambas dosis de DA que en los tratados con WA ($p < 0,001$)³.

Los efectos adversos gastrointestinales fueron más frecuentes en los grupos tratados con DA, con respecto a WA, alcanzando diferencias significativas en el caso de la dispepsia (11,8%, 11,13% para DA110 y DA150 frente a 5,8% para WA) ($p < 0,001$)³.

Las tasas anuales de infarto de miocardio (IM) fueron 0,72% en los pacientes tratados con DA150 y 0,74% con DA110 respecto a WA 0,53%, rozando la significación estadística en el caso de DA150 frente a WA [RR= 1,38 (1,00-1,91); $p = 0,048$]³. Se han realizado estimaciones en las que se ha calculado que podría ocurrir un IM por cada 500 pacientes tratados con DA^{7,8}. Con la rectificación de los datos del estudio RELY, las diferencias en la incidencia de IM entre DA150 y WA dejan de ser estadísticamente significativas⁹. Posteriormente, un meta-análisis publicado en enero de 2012 concluye que el uso de dabigatrán se asocia con un aumento del riesgo de IM o síndrome coronario agudo del 33% (OR 1,33; IC 95% 1,03-1,71; $p = 0,03$) en un amplio espectro de pacientes comparados con distintos controles (warfarina, enoxaparina, placebo)¹⁰.

Con respecto a la hepatotoxicidad, y considerando que ximelagatrán, otro inhibidor directo de la trombina, fue retirado en 2006 por esta causa¹¹, en el estudio *RE-LY* no se ha observado hepatotoxicidad asociada a DA³. No obstante, el seguimiento es de 2 años, por lo que se desconoce el riesgo hepático a largo plazo y la frecuencia con la que debería realizarse el seguimiento de la función hepática. Además, en este ensayo se excluyeron los pacientes con niveles de transaminasas > 2 veces el límite superior de la normalidad. Por ello, la ficha técnica advierte que no se recomienda su uso en esta población.

Uno de los inconvenientes en cuanto a la seguridad de DA es que **no tiene un antídoto específico**, lo cual dificultaría la resolución de las urgencias hemorrágicas por este fármaco^{1,5}. Igualmente, la inexistencia de un antídoto puede suponer un problema añadido en pacientes anticoagulados que sufren un accidente o un trauma grave¹². La terapia de soporte para hemorragias graves tendría que incluir transfusiones de plasma fresco congelado, concentrados de glóbulos rojos o intervención quirúrgica¹³.

Los **datos de seguridad post-comercialización** disponibles muestran que en Japón el tratamiento con DA se ha asociado con 81 casos de efectos adversos graves, incluyendo hemorragias gastrointestinales graves, notificándose 5 muertes (1 paciente con insuficiencia renal y 4 pacientes ancianos)¹⁴. La AEMPS ha emitido una nota de seguridad alertando sobre el riesgo de hemorragia en pacientes tratados con DA que presentan insuficiencia renal, recomendando la medición del aclaramiento de creatinina antes de iniciar el tratamiento con DA y durante el mismo en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada y en mayores de 75 años¹⁵. En noviembre de 2011, la EMA comunicó la notificación de 256 casos de muerte por hemorragia en pacientes tratados con DA. El comunicado sugiere que este elevado número de casos podría deberse a un aumento de la notificación debido a que DA es un fármaco nuevo y al incremento de su uso¹⁶.

► **Contraindicaciones**¹

DA está contraindicado en:

- insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min)
- hemorragia activa clínicamente significativa
- lesiones orgánicas con riesgo de hemorragia

- alteración espontánea o farmacológica de la hemostasia
- insuficiencia o enfermedad hepática que pueda afectar a la supervivencia
- tratamiento concomitante con ketoconazol por vía sistémica, ciclosporina, itraconazol y tacrolimus.

► Advertencias y precauciones¹

No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática y se recomienda precaución en caso de insuficiencia renal y en pacientes con peso corporal <50 kg.

Se recomienda mantener una estrecha vigilancia (en busca de signos de sangrado o anemia) durante el tratamiento con DA, especialmente cuando concurren enfermedades asociadas con un mayor riesgo de hemorragia como: trastornos de la coagulación congénitos o adquiridos, trombocitopenia o defectos de la función plaquetaria, enfermedad gastrointestinal ulcerosa activa, biopsia o traumatismo grave recientes, hemorragia intracraneal o cirugía cerebral, espinal u oftálmica recientes, endocarditis bacteriana.

► Interacciones¹

DA y dabigatrán no son metabolizados por el sistema del citocromo P450 y no ejercen efectos *in vitro* sobre las enzimas del citocromo P450 humano. Los estudios de interacciones se han realizado en adultos. Pueden producirse interacciones significativas con los anticoagulantes y medicamentos antiagregantes plaquetarios y antiinflamatorios no esteroideos.

Los inhibidores potentes de la proteína transportadora glicoproteína-P (gp-P), como ketoconazol vía sistémica, ciclosporina, itraconazol y tacrolimus, interaccionan con DA aumentando la concentración plasmática, por lo que su uso conjunto está contraindicado. Se recomienda precaución y un estrecho seguimiento clínico cuando DA se combina con otros inhibidores potentes de la glicoproteína-P: amiodarona, verapamilo, quinidina y claritromicina, ante la posible ocurrencia de hemorragias, en especial en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. Asimismo, se debe evitar la administración concomitante con inductores de la gp-P como rifampicina, hierba de San Juan, carbamazepina o fenitoína ya que disminuyen la concentración plasmática de DA. No se recomienda la administración conjunta de DA y dronedarona al no disponer de datos clínicos suficientes.

En pacientes que reciben simultáneamente DA y verapamilo, debe reducirse la dosis de DA a 110 mg 2 veces al día. Sin embargo, no se ha observado interacción significativa al administrar verapamilo 2 horas después de DA.

RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

Fármacos comparadores: WA. Se extrapolan los resultados a acenocumarol que es el AK mayoritariamente utilizado en nuestro medio.

Eficacia: DA150 fue SUPERIOR a WA en la aparición de ictus o episodio embólico sistémico.

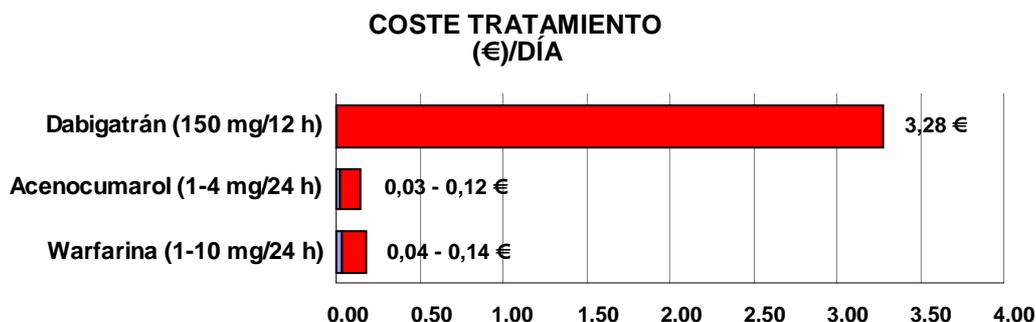
Seguridad: el riesgo de hemorragia grave es inferior para DA110 pero no existen diferencias significativas con DA150. DA se ha asociado con un mayor riesgo de IM y de abandonos por efectos adversos. Los datos post- comercialización informan de muertes por hemorragia grave entre los tratados con DA y aconsejan una monitorización estrecha del perfil de seguridad de DA y, por tanto, considerar la seguridad como NO CONCLUYENTE.

Tabla. VALORACIÓN DE LA SEGURIDAD COMPARADA

| | | NUEVO FÁRMACO | COMPARADOR/ES |
|--|--|---|--|
| VALORACIÓN GLOBAL DE RAM | A partir de los criterios especificados (superior, semejante, inferior) | No concluyente | |
| EFECTOS ADVERSOS MÁS RELEVANTES | Las RAM más relevantes por gravedad y/o por frecuencia | SIMILAR: hemorragias graves (solo DA150) | |
| | | SUPERIOR: menor incidencia de hemorragias menores e intracraneal (solo DA150) | |
| | | INFERIOR: mayor incidencia de dispepsia y de infarto miocardio | |
| TASA DE ABANDONOS | Indicar % de abandonos por RAM de los principales ECAs | 2,7% | 1,7% |
| LIMITACIONES DE LA POBLACION ESTUDIADA | Niños (SI/NO) | NO | NO |
| | Ancianos (SI/NO) | SI | SI |
| | Embarazo (SI/NO) | NO | SI (no recomendado por riesgo fetal) |
| | Lactancia (SI/NO) | NO | SI (no afecta al lactante) |
| | Comorbilidad (describir): •Insuficiencia hepática (IH) •Insuficiencia renal (IR) •Otros | Contraindicado en insuficiencia renal grave ACr<30ml/min. No existe información en pacientes con niveles de enzimas hepáticas >2 veces límite superior de la normalidad. | |
| INTERACCIONES | Impacto sobre la salud (+, ++, +++) | Con los anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios (AAS, AINE, clopidogrel, HBPM) puede aumentar el riesgo de hemorragia (++). | Numerosos medicamentos y alimentos pueden dar lugar a interacciones significativas con warfarina, lo que hace necesaria la realización de controles analíticos periódicos de la coagulación (INR) (++)/+++). |
| | | Con medicamentos inhibidores (ketoconazol, amiodarona, quinidina) o inductores (rifampicina) de la gp-P pueden aumentar o disminuir, respectivamente, las concentraciones plasmáticas de DA. Con los antiretrovirales (ritonavir) podría ocurrir uno u otro efecto (++) Se recomienda precaución con inhibidores potentes de la gp-P: amiodarona, verapamilo(+++) y quinidina. | |
| EFECTO DE CLASE | SI/NO (Describir) | No descrito | Si |
| POSIBLES ERRORES DE MEDICACIÓN | Relacionados con la posología y con la forma de administración | Poco probable | Probable |
| PLAN DE RIESGOS ALERTAS DE SEGURIDAD | | Si (información al paciente: tarjeta de seguimiento de sangrado) | No |
| DATOS DE SEGURIDAD A LARGO PLAZO | Si/No (describir fuente) | No | Si |

Pauta: SUPERIOR. DA se administra 2 veces al día respecto a 1 vez al día de WA. No obstante, DA no precisa controles periódicos del INR ni ajustes de dosificación correspondientes ni precauciones dietéticas especiales y, además, su perfil de interacciones farmacológicas más favorable que el de WA.

Coste: el coste del tratamiento con DA es MAYOR al coste directo del tratamiento con WA. El coste anual del tratamiento con acenocumarol se estima en 54,75€ y el de DA150 es de 1.197,20€. El ahorro previsto por la monitorización del INR puede ser muy variable, en función de los costes periódicos del INR que se han estimado entre 350 y 700€ por año y por paciente⁵.



LUGAR EN TERAPÉUTICA

La FA es la arritmia cardiaca más frecuente, estimándose una prevalencia superior al 6% en los mayores de 80 años. Representa un problema de salud pública debido a las complicaciones embólicas que alcanzan en la mayoría de las series el 5% anual, lo que supone de 2 a 7 veces la incidencia en la población sin FA. En pacientes con FA se puede conseguir una disminución del riesgo de tromboembolismo en un 62-68% si se utiliza terapia antitrombótica. La utilización del tratamiento anticoagulante reduce el riesgo de ictus en 2,7%/año en prevención primaria y en 8,4%/año en prevención secundaria¹⁷.

Se recomienda tratamiento antitrombótico en todos los pacientes con FA, excepto en casos de FA aislada o cuando existan contraindicaciones. La elección del tratamiento antitrombótico estará basada en el riesgo absoluto de ictus, en el riesgo de hemorragia y en la relación riesgo beneficio relativos para cada paciente¹⁸. En pacientes de riesgo elevado sin prótesis valvulares mecánicas se recomienda tratamiento crónico con un AK a dosis ajustada para mantener el INR de 2,0 a 3,0^{17,18} mientras que en los portadores de prótesis valvulares mecánicas el INR debe mantenerse entre 2,5 y 3,5¹⁷. En los pacientes con bajo riesgo de padecer ictus, el ácido acetilsalicílico (AAS) a dosis de 81-325 mg/día es el tratamiento de elección¹⁹. Cuando está contraindicada la anticoagulación oral, como alternativa se recomienda el AAS^{18,19} o el AAS+clopidogrel²⁰. Salvo casos especiales, no se recomienda la asociación de AAS y AK por los elevados riesgos de sangrado que implica¹⁹.

El tratamiento anticoagulante ha mostrado mayor eficacia que el antiagregante en la reducción del riesgo de ictus y otros accidentes vasculares mayores en las personas con FA sin valvulopatía²¹.

La autorización de DA en la prevención del ictus y embolia sistémica en pacientes con FA no valvular no debería implicar la sustitución de los AK en esta indicación. El estudio *RE-LY*, que sustenta esta autorización de DA, presenta ciertas limitaciones metodológicas. La principal limitación del estudio es que la rama tratada con WA tiene un diseño abierto²². Además, los criterios de exclusión de los pacientes suponen dejar fuera a pacientes con FA susceptibles de recibir tratamiento con AK, como los que han sufrido un ictus reciente o aquellos con elevaciones de las enzimas hepáticas >2 veces el límite superior de la normalidad, lo que cuestiona su validez externa.

Un análisis de subgrupos y los informes de la *FDA* y de la *CADTH* señalan que el beneficio de

DA solo es significativo en aquellos centros donde los pacientes tienen peor control del INR (<66%) con WA. Los resultados de los centros con mejor control del INR con WA no reflejan superioridad de DA150 respecto a WA^{5,22}. Mejorando la monitorización del INR, los beneficios observados para DA en comparación con WA disminuyeron, lo que sugiere que el beneficio de DA150 en relación a WA depende del grado de control del INR por centro.

La decisión de utilizar DA debería ser individualizada considerando en primer lugar si el paciente cumple los criterios de inclusión y/o exclusión del estudio *RE-LY*. DA se administra 2 veces al día y presenta además mayor riesgo de efectos adversos no hemorrágicos que WA, por lo que los pacientes adecuadamente controlados con WA obtendrían un escaso o nulo beneficio si se cambiaran a DA, desde el punto de vista de su seguridad^{8,13,23}.

Frente a los AK, el tratamiento con DA tiene como ventajas no precisar monitorización del INR ni los ajustes de dosificación correspondientes; además, aunque no está exento de interacciones, no presenta riesgo de interacciones con algunos componentes de la dieta y con algunos medicamentos y requiere menor tiempo de espera antes de cirugía.

DA podría ser una alternativa a los AK cuando estos estén contraindicados, cuando no se pueda vigilar adecuadamente el INR, cuando el INR se mantenga con frecuencia fuera de rango y cuando se produzcan episodios tromboembólicos o hemorrágicos con el INR en rango correcto. Además, en Euskadi, se ha establecido por consenso que se podría iniciar el tratamiento con dabigatrán en aquellos pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular hemorrágico o riesgo elevado de hemorragia intracraneal²⁴.

CONCLUSIONES

Dabigatrán etexilato (DA) tiene una nueva indicación: reducción del riesgo de ictus y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular que presenten uno o más factores de riesgo específicos.

Eficacia. En el estudio *RE-LY*, realizado en 18.113 pacientes con fibrilación auricular, se comparó DA frente a warfarina (WA), siendo la variable principal de eficacia la aparición de ictus o episodio embólico sistémico: DA 110 mg/12h (DA110) y DA150 mg/12h (DA150) fueron no inferiores a WA pero solo DA150 fue superior a WA. Este estudio presenta diversas limitaciones metodológicas (como tener una rama abierta y excluir a pacientes que habitualmente reciben tratamiento con un antagonista de la vitamina K (AK), entre ellos los que han sufrido un ictus reciente, y pacientes con una elevación de las enzimas hepáticas >2 veces el límite superior al valor normal) que podrían comprometer la validez externa del estudio. Un análisis de subgrupos en función del grado de control del INR por centro, así como informes posteriores de la FDA y de la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) señalan un beneficio de DA solo en pacientes con un grado de control del INR <66%.

Seguridad. No se encontraron diferencias significativas en cuanto al riesgo de hemorragia grave entre DA150 y WA pero este fue significativamente menor para DA110 frente a WA. El porcentaje de abandonos fue mayor en los grupos tratados con DA, asociándose principalmente a efectos adversos como dispepsia. DA150 produjo menos hemorragias intracraneales que WA y más hemorragias gastrointestinales.

DA presenta ciertas ventajas: no precisa monitorizar el INR ni realizar los ajustes de dosis correspondientes y no presenta riesgo de interacciones con algunos componentes de la dieta y con otros medicamentos. Sin embargo, sus desventajas son: no se dispone de un antídoto específico que revierta su acción; su perfil de seguridad no es suficientemente conocido; son preocupantes los datos post-comercialización sobre hemorragias graves y muertes y su elevado coste.

DA podría ser una alternativa a los AK cuando estos estén contraindicados, cuando no se pueda vigilar adecuadamente el INR, cuando el INR se mantenga con frecuencia fuera de rango y cuando se produzcan episodios tromboembólicos o hemorrágicos con el INR en rango correcto. Los

pacientes en tratamiento con un AK y con control adecuado del INR no se beneficiarían del cambio de terapia a DA.

FRASE RESÚMEN: “Con el INR bien controlado, seguir con acenocumarol.”

CALIFICACIÓN: “SÓLO APORTA EN SITUACIONES CONCRETAS”

| | |
|----------|---|
| 4 | IMPORTANTE MEJORA TERAPÉUTICA |
| 3 | MODESTA MEJORA TERAPÉUTICA |
| 2 | SÓLO APORTA EN SITUACIONES CONCRETAS |
| 1 | NO SUPONE AVANCE TERAPÉUTICO |
| 0 | INFORMACIÓN INSUFICIENTE |

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, País Vasco y Navarra.

La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.

Es de gran importancia la comunicación de las sospechas de reacciones adversas a los nuevos medicamentos al Centro Autonómico de Farmacovigilancia.



INFORMACIÓN:

Servicio de Prestaciones Farmacéuticas. Plaza de la Paz s/n, 4ª planta – 31002 Pamplona T 848429047 F 848429010

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS:

Iñaki Abad, M^a José Ariz, Ana Azparren, M^a Concepción Celaya, Juan Erviti, Javier Garjón, Javier Gorricho, Antonio López, Rodolfo Montoya, Mikel Moreno, Lourdes Muruzabal

| Referencia (Autor, publicación) | Tipo de estudio y objetivo | Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión) | Pauta de tratamiento | Variables de medida (end-point) | Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza) | Calidad del estudio (escala Jadad) |
|--|---|--|---|--|--|---|
| <p>Ref. 3 Connolly SJ et al. N Engl J Med. 2009; 361(12): 1139-51. Financiado por Boehringer Ingelheim.</p> | <p>ECA, multicéntrico, doble ciego para grupos DA, abierto grupo WA. Objetivo: comparar la eficacia y seguridad de DA (dos dosis, ambas a doble ciego) respecto a WA (abierto, no ciego) en pacientes con fibrilación auricular y riesgo aumentado de ACV. Diseño de no inferioridad.</p> | <p>N= 18.113 pacientes, (edad media 71 años; 63,6% varones). DA 110 mg (n= 6.015) DA 150 mg (n= 6.076) WA dosis ajustada (INR) (n= 6.022) Criterios de inclusión: pacientes con fibrilación auricular y al menos una de las condiciones: ACV o AIT previo; FEVI <40%; ICC clase II (ó mayor) de la NYHA; edad >75 o 65-74 en caso de DM, HTA o enfermedad coronaria. Criterios de exclusión: ictus reciente (14 días) o ictus severo (6 meses antes); riesgo aumentado de hemorragia, aclaramiento de creatinina <30 ml/min; elevación de las enzimas hepáticas >2 veces el límite superior al valor normal y hepatitis activa; enfermedad valvular grave y embarazo.</p> | <p>DA 110 mg 2v/d DA 150 mg 2v/d WA (dosis ajustada a necesidades del paciente en función del INR) Duración: 2 años (mediana de seguimiento)</p> | <p>EFICACIA Variable principal: aparición de ACV o episodio embólico sistémico. <i>Criterio de no inferioridad:</i> límite superior del IC97,5% de riesgo relativo de ACV o episodio embólico con DA comparado con WA debe ser <1,46.</p> <p>SEGURIDAD: Variable principal de seguridad: aparición de hemorragia grave (≥ 20 g/l de caída en la hemoglobina, transfusión ≥ 2 unidades de sangre, o hemorragia sintomática en órgano</p> | <p>DA 110 mg vs WA: RR (95% IC) = 0,91 (0,74-1,11) DA 150 mg vs WA: RR (95% IC) = 0,66 (0,53-0,82) (p<0,001) Ambas dosis cumplen la no inferioridad porque los límites superiores del IC95% son superiores a 1,46. Además, DA 150 mg fue superior a WA: RR (95%IC) = 0,66 (0,53-0,82) (p<0,001) Aparición de ictus o embolismo sistémico: DA 150 mg: 1,11% por año DA 110 mg: 1,53% por año WA: 1,69% por año</p> <p>Hemorragia grave: DA 110 mg = 2,71%/año DA 150 mg = 3,11%/año WA = 3,36%/año. DA 110 mg vs WA: RR (95% IC) = 0,80 (0,69-0,93) (p<0,003) DA150 mg vs WA: RR (95% IC) = 0,93 (0,81-1,07) (p= 0,31) La dispepsia fue el único EA significativamente más frecuente con DA 110 mg (11,8%) y DA 150 mg (11,3%) vs WA (5,8%).</p> | <p>Total: 3 puntos Aleatorización: 1 Doble Ciego: 0 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 0</p> <p>Todos los análisis son por <i>ITT</i>. No se realizan análisis por protocolo. Se permitió el uso concomitante de aspirina (dosis <100 mg/día) u otros antiagregantes</p> |

ACV: accidente cerebro vascular, ictus; 2v/d: 2 veces al día; DA: dabigatrán; DM: diabetes mellitus; EA: efecto adverso; ECA: ensayo clínico aleatorio; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; HTA: hipertensión arterial; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; INR: índice de coagulación (International normalised ratio); ITT: intención de tratar; RR: riesgo relativo; WA: warfarina.

(*) Rango de puntuación: 0-5. Estudio de baja calidad: puntuación < 3.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica Pradaxa® (dabigatrán etexilato). Laboratorio Boehringer Ingelheim. 2.008. Disponible en URL: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
2. BOT-BOT Plus - Base de Datos del Medicamento. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos®. 2011.
3. 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(12): 1139-51.
4. Wallentin LC, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet.* 2010; 376(9745): 975-83.
5. Dabigatrán para la prevención de complicaciones tromboembólicas en pacientes con fibrilación auricular y riesgo de padecer ictus. Comprimido. 2010. nº 20.
6. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Draft for Consultation. Safety and effectiveness of new oral anti-coagulants compared to warfarin in preventing stroke and other cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. 2012. Disponible en URL: http://www.cadth.ca/media/pdf/tr0002_new-oral_anticoag_draft_tr.pdf
7. New anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Issues Emerg Health Technol.* 2010; 116.
8. Gage BF. Can we rely on RE-LY? *N Engl J Med.* 2009; 361: 1200-2. Disponible en: <http://content.nejm.org/cgi/reprint/361/12/1200.pdf>
9. Connolly J, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. New identified events in the Re-LY trial. *N Engl J Med.* 2010;363;1875-6.
10. Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events. Meta-analysis of non-inferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* Doi:10.1001/archinternmed. 2011.1666. Disponible en: <http://archinte.ama-assn.org/cgi/reprint/archinternmed.2011.1666>
11. Zikria J, Ansell J. Oral anticoagulation with factor Xa and thrombin inhibitors: is there an alternative to warfarin? *Discov Med.* 2009; 8(43): 196-203.
12. Cotton BA, McCarthy JJ, Holcomb JB. Acutely injured patients on dabigatran. *N Engl J Med.* 2011; 365: 2039-40.
13. Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA, Estes NA 3rd, Ezekowitz MD, Jackman WM, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (Update on dabigatran). *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(11) Mar 15;57(11):1330-7.
14. Dabigatran bleeding risk warning issued in Japan. *Reactions Weekly* 2011; nº 1367:3.
15. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS. Dabigatrán (Pradaxa®) y riesgo de hemorragia: Nuevas recomendaciones de vigilancia de la función renal. 27 de octubre de 2011. Nota informativa MUH (FV) 21/2011. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH_21-2011.pdf
16. European Medicines Agency updates on safety of Pradaxa. 18 November 2011. EMA/CHMP/903767/2011. Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/11/WC500117818.pdf
17. González Cocina E, coordinador Arritmias. Proceso Asistencial Integrado. Sevilla: Consejería de Salud. 2003.
18. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation.* 2011; 123(10): e269-367.
19. Grupo Fisterra. Fibrilación auricular. Guía Clínica 2009. Disponible en URL: <http://www.fisterra.com/fisterra/>
20. Ficha técnica de Plavix® (clopidogrel). Laboratorio Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb SNC. 2008. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000174/human_med_000979.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&jsenabled=true
21. Aguilar MI, Hart R, Pearce LA. Anticoagulantes orales versus tratamiento antiplaquetario para la prevención de accidentes cerebrovasculares en pacientes con fibrilación auricular no valvular y sin antecedentes de accidente cerebrovascular ni de accidente isquémico transitorio; 2007 (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, número 3, 2008. Oxford, Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, Issue. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)
22. Scottish Medicine Consortium. Dabigatran etexilate 110 mg and 150 mg hard capsules (Pradaxa®). SMC No. (672/11). Disponible en: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/dabigatran_Pradaxa_FINAL_August_2011_Amended_05.09.11_for_website.pdf
23. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Final appraisal determination. Dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation. October 2011. Disponible en URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12225/56899/56899.pdf>
24. Documento de consenso de dabigatrán. Han participado: Sociedad Vasco Navarra de Cardiología, Sociedad Vasca de Medicina de Familia y Comunitaria (OSATZEN), Sociedad de Neurología del País Vasco, Asociación del Norte de Hematología-Hemoterapia, Sociedad de Medicina Interna País Vasco, Sociedad Vasca de Farmacia Hospitalaria, y la vocalía de la Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria. 2012. Disponible en URL: http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkfarm01/es/contenidos/informacion/orain_farmacia/es_orain/adjuntos/consenso_dabigatran.pdf