

Dabigatran (DCI)



Aporta en situaciones concretas: La novedad puede ser de utilidad en alguna situación clínica y/o en un grupo determinado de pacientes.

NUEVA INDICACIÓN	
DENOMINACIÓN	
Dabigatran (DCI)	
MARCA REGISTRADA (LABORATORIO)	
Pradaxa® (Boehringer Ingelheim)	
GRUPO TERAPÉUTICO	
B01AE07 - Inhibidores directos de trombina.	
COSTE TRATAMIENTO/AÑO COMPARATIVO	
Principio Activo	Coste anual (€)
Dabigatran	1.197,2* €
Acenocumarol	54,7 €
Warfarina	43,8 €

*Fuente: Subdirección de Prestaciones. Servicio Andaluz de Salud.
(*) Calculado para la dosis de 150 mg 2 veces al día*

Ver informe completo

RESUMEN

- Dabigatran es un anticoagulante oral, inhibidor de la trombina, autorizado recientemente para la prevención del ictus y embolismo sistémico, en pacientes con fibrilación auricular no valvular que presenten uno o más factores de riesgo específicos.
- Para el tratamiento crónico de estos pacientes se recomiendan los antagonistas de la vitamina K (acenocumarol o warfarina), en dosis ajustada para mantener un INR adecuado. Sin embargo, dabigatran no requiere monitorización periódica del INR, ni ajuste de dosis.
- Dabigatran 110 mg mostró su no inferioridad, y dabigatran 150 mg su superioridad, frente a warfarina, en la prevención de ictus y embolismo sistémico, en un ensayo clínico (RE-LY) con algunas limitaciones metodológicas. Los resultados en los casos con INR por encima de la media, no reflejaron superioridad del dabigatran sobre la warfarina.
- Dabigatran 110 mg se asoció con un riesgo de hemorragia grave inferior a warfarina y dabigatran 150 mg con un riesgo similar. Sin embargo el riesgo de hemorragia gastrointestinal fue superior con dabigatran 150 mg que con warfarina.
- Su perfil de reacciones adversas incluye reacciones gastrointestinales, sobre todo dispepsia y dolor abdominal, que pueden ocasionar abandonos del tratamiento.
- Su coste, la ausencia de un antídoto específico y la falta de información sobre seguridad a largo plazo y la posible influencia de su no monitorización sobre la adherencia al tratamiento, son algunas de sus desventajas.

RECOMENDACIONES CLAVE:

- En pacientes con fibrilación auricular y alto riesgo de ictus, que precisen anticoagulación, los antagonistas de la vitamina K siguen siendo el tratamiento de elección.
- Los pacientes en tratamiento con antagonistas de la vitamina K y un INR adecuado, no se beneficiarían del cambio a dabigatran.
- Dabigatran 150 mg **aporta en situaciones concretas** y se recomienda como alternativa, en caso de contraindicación a los antagonistas de la vitamina K, cuando no se puedan monitorizar o cuando no se controle adecuadamente el INR.

Clasificación



No valorable. Información insuficiente: La bibliografía disponible sobre la novedad es insuficiente, poco concluyente o no se dispone de ensayos clínicos de calidad frente a comparadores adecuados, lo que no permite identificar su grado de aportación terapéutica.



Modesta mejora terapéutica: La novedad aporta ventajas relacionadas con la comodidad posológica y/o el coste del tratamiento.



No supone avance terapéutico: La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizado.



Importante mejora terapéutica: La novedad representa una clara ventaja en términos de eficacia y/o seguridad frente a las alternativas terapéuticas disponibles para la misma indicación o condición clínica.



Aporta en situaciones concretas: La novedad puede ser de utilidad en alguna situación clínica y/o en un grupo determinado de pacientes.

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.

Las **fichas de novedades terapéuticas**, editadas por el CADIME, informan sobre nuevos principios activos introducidos en España y/o nuevas indicaciones de medicamentos ya comercializados, con especial interés en el ámbito de la Atención Primaria de Salud, con el objetivo de fomentar el uso racional de los medicamentos entre los profesionales de la salud de Andalucía. **La clasificación de cada medicamento ha sido asignada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Navarra y País Vasco.**

Se recuerda la gran importancia de notificar al Centro Andaluz de Farmacovigilancia las sospechas de reacciones adversas de los nuevos medicamentos.

Centro Andaluz de Información de Medicamentos
CADIME. EASP.

Campus Universitario de Cartuja, Cuesta del Observatorio, 4
Ap. Correos 2070, 18080 Granada. Telf.: 958 027 400, Fax: 958 027 505

e-mail: cadime.easp@juntadeandalucia.es
www.easp.es



¿QUÉ ES EL DABIGATRAN?

El dabigatran etexilato (DA), es un anticoagulante oral, inhibidor de la trombina, autorizado previamente para la prevención del tromboembolismo venoso asociado a cirugía, con una nueva autorización, para la prevención del ictus y embolia sistémica (ES) en pacientes adultos con fibrilación auricular (FA) no valvular, con uno o más de los siguientes factores de riesgo: ictus, ataque isquémico transitorio o ES previos; fracción de eyección ventricular izquierda <40%; insuficiencia cardíaca sintomática \geq Clase 2 (NYHA); edad \geq 75 años; edad \geq 65 años, asociada a diabetes mellitus, enfermedad coronaria o hipertensión (1).

DA se administra a dosis de 150 mg dos veces al día, y puede reducirse a 110 mg dos veces al día en pacientes con riesgo elevado de hemorragia (1).

Aunque las interacciones con medicamentos y alimentos son menos frecuentes que con los antagonistas de la vitamina K (AK), no está exento de ellas (p.e.: pantoprazol y antiácidos, pueden disminuir su efecto) (1).

DA no requiere monitorización ni ajuste periódico de dosis.

¿QUÉ ALTERNATIVAS TENEMOS?

En la mayoría de pacientes con FA se recomienda el tratamiento antitrombótico. Su elección se basa en el riesgo absoluto de ictus y hemorragia; y en el cociente riesgo/beneficio para cada paciente (2). En pacientes con bajo riesgo, el tratamiento de elección es el ácido acetil salicílico (AAS) a dosis de 81-325 mg/día (3). En pacientes con riesgo elevado sin prótesis valvulares mecánicas se recomiendan los AK, en dosis ajustadas para mantener el INR de 2,0 a 3,0 (2,4); y, de 2,5 a 3,5 en los portadores de prótesis valvulares mecánicas (4). Cuando está contraindicada la anticoagulación oral, como alternativa se recomienda el AAS (2,3). Salvo excepciones, no se recomienda la asociación de AAS y AK por el riesgo de sangrado que implica (3).

Los AK no están exentos de problemas: interacciones farmacológicas, alimentarias, riesgo de sangrado, rango terapéutico estrechos, monitorización frecuente, etc. DA es un nuevo anticoagulante con un mecanismo de acción diferente que pretende mejorar seguridad y adherencia en estos pacientes.

¿QUÉ EVIDENCIAS LO APOYAN?

El estudio *RE-LY*, con diseño de no inferioridad y posterior análisis de superioridad es el único ensayo clínico publicado para evaluar la eficacia y seguridad de DA frente a WA (5). Incluyó 18.113 pacientes con FA y al menos un factor de riesgo añadido tal y como recoge la nueva indicación (1). Se excluyeron pacientes con valvulopatía grave, ictus reciente, riesgo de hemorragia, aclaramiento de creatinina <30ml/min, enfermedad hepática activa o embarazo (5).

Los pacientes se distribuyeron aleatoriamente para recibir DA 110 mg/2 veces/día (DA110) o DA 150 mg/2 veces/día (DA150), ambas de forma ciega; o WA, de forma abierta, ajustando la dosis para un INR de 2.0-3.0 (5).

La variable principal de eficacia fue la tasa anual de ictus y ES; y, como secundarias, mortalidad total o el infarto de miocardio, entre otras. La variable principal de seguridad fue la aparición de hemorragia grave, incluida la hemorragia gastrointestinal. El periodo de seguimiento fue de 2 años (5).

¿CUÁL ES SU EFICACIA?

DA110 no presentó diferencias significativas frente a WA en eficacia. DA150 resultó superior a DA110 y a WA, con una disminución absoluta del número de ictus o ES de un 1,1% al cabo de 2 años (5). El número necesario de pacientes a tratar para prevenir un evento (NNT), ictus o ES, en 2 años, fue NNT=92.

No hubo diferencias significativas en la mortalidad total entre DA (ambas dosis) y WA. Sin embargo las tasas de infarto de miocardio (IM) con DA fueron superiores a WA; alcanzando un 0,4% más de IM a los dos años con DA150, que con WA (5). El número necesario de pacientes a tratar para que ocurra un evento adverso (NNH), hemorragia grave o gastrointestinal, en 2 años, fue NNH=239.

Un análisis por subgrupos, publicado posteriormente (6), recogido en los informes de la FDA y la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, encontró

que el beneficio de DA sobre WA, sólo era significativo en los centros donde los pacientes tenían un control del INR por debajo de la media (7,8), mientras que los de mejor control no mostraban superioridad de DA150 frente a WA (7).

¿Y SU SEGURIDAD?

WA causó más hemorragias graves que DA110, en un valor absoluto de aproximadamente un 1,2% al cabo de dos años (NNH=81 con WA), aunque sin diferencias con DA150. Sin embargo, la hemorragia gastrointestinal grave fue un 1% más frecuente con DA150 que con WA (5). (NNH=100 con DA150).

Los efectos adversos gastrointestinales fueron más frecuentes con DA, sobre todo dispepsia y dolor abdominal, frente a WA (DA110: 11,8%; DA150: 11,3% vs WA: 5,8%). La tasa de abandonos, al año y a los 2 años, fue superior con DA que con WA (21% vs 17%), siendo los efectos adversos graves la causa de interrupción del tratamiento más significativa (2,7% vs 1,74%) (5).

DA no ha mostrado los efectos adversos hepáticos que se observaron con ximelagatran, otro inhibidor directo de la trombina, retirado por hepatotoxicidad (9); aunque en el estudio *RE-LY*, se excluyeron los pacientes con transaminasas elevadas y el seguimiento fue de 2 años (5). La ficha técnica advierte que no se recomienda su uso en pacientes con estas características (1).

La ausencia de un antídoto específico para revertir la anticoagulación con DA, puede dificultar la resolución de las urgencias hemorrágicas que puedan ocurrir, bien por el fármaco (1,7); o en caso de accidente o un trauma grave (10). La terapia de soporte para hemorragias graves tendría que incluir transfusiones de plasma congelado fresco, concentrados de glóbulos rojos, o intervención quirúrgica (11).

Los datos post-comercialización asocian efectos adversos graves, como hemorragias gastrointestinales, al tratamiento con DA; habiéndose notificado 5 muertes (1 paciente con insuficiencia renal y 4 ancianos) (12). La EMA y la AEMPS han emitido sendas notas de seguridad, comunicando la notificación de 256 casos de muerte por hemorragia en pacientes tratados con DA (13); y, recomendando la determinación del aclaramiento de creatinina, antes y durante el tratamiento con DA, en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada y en mayores de 75 años (14).

¿CUÁNTO NOS CUESTA?

Considerando el coste tratamiento/año y estimando unos costes asociados a la monitorización del INR de 320-750 € por paciente y año; el coste incremental de DA respecto

a la terapia de referencia (acenocumarol o WA) oscilaría entre 426-856 € por paciente y año (15).

Teniendo en cuenta que habría que tratar a 92 pacientes durante 2 años, con DA150 en lugar de WA para evitar un nuevo caso de ictus o ES, el coste para evitar un caso de ictus o ES adicional con DA150, oscilaría entre 74.244 a 149.064 € (15).

¿CUÁL ES SU LUGAR EN TERAPÉUTICA?

Las limitaciones del estudio *RE-LY*, por el diseño abierto de la rama con WA y la exclusión de pacientes susceptibles de recibir tratamiento con AK que habían sufrido un ictus reciente o con elevaciones de enzimas hepáticas, comprometen su validez externa. La limitación del seguimiento a dos años, hace que se necesiten estudios a más largo plazo para conocer su perfil de seguridad y más evidencia de su eficacia comparada

Frente a los AK, el tratamiento con DA tiene las ventajas de no precisar controles analíticos periódicos del INR ni ajuste de dosificación; y, no presentar riesgo de interacciones con algunos componentes de la dieta y con algunos medicamentos, aunque no está exento de interacciones.

DA presenta 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 (11,16).

La agencia de evaluación británica NICE, ha concluido que los pacientes con el INR adecuadamente controlado no obtendrían ningún beneficio adicional en caso de cambiar al tratamiento con DA (17), quedando éste como alternativa a los AK, cuando éstos estén contraindicados, cuando no se pueda vigilar adecuadamente el INR o cuando éste INR no se controle adecuadamente tras utilizar AK (18).

El coste del tratamiento con DA es considerablemente superior al de un AK, por tanto la decisión de utilizarlo debe ser individualizada teniendo en cuenta, en primer lugar, si el paciente cumple los criterios de inclusión y/o exclusión del estudio *RE-LY*, y considerando de forma individual sus circunstancias y los problemas de seguridad identificados anteriormente.

DA150 aporta en situaciones concretas, y puede ser apropiado para pacientes que requieran prevención de eventos tromboticos, por su alto riesgo de ictus, en los cuales los AK estén contraindicados, o no puedan seguir la monitorización del INR o tengan dificultad para mantener el INR en rango terapéutico.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Ficha técnica de Pradaxa (Dabigatran). Boehringer Ingelheim. 2011.
- 2- Fuster V 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. Epub 2011 Mar 7.
- 3- Grupo Fistera. Fibrilación auricular. Guía Clínica 2009. Disponible en URL: <http://www.fistera.com/fistera/rae/>
- 4- González Cocina E, coordinador Arritmias. Proceso Asistencial Integrado. Sevilla: Consejería de Salud. 2003.
- 5- Connolly SJ et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361(12): 1139-51.
- 6- Wallentin LC 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.
- 7- Dabigatran para la prevención de complicaciones tromboembólicas en pacientes con fibrilación auricular y riesgo de padecer ictus. Comprimido 2010. n°20.
- 8- 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
- 9- Zikria J, et al. Oral

anticoagulation with factor Xa and thrombin inhibitors: is there an alternative to warfarin? *Discovery Med* 2009; 8(43): 196-203.

- 10- Cotton BA et al. Acutely injured patients on dabigatran. *N Engl J Med* 2011; 365: 2039-40.
- 11- Wann LS 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). [doi:10.1016/j.jacc.2011.01.010]
- 12- Dabigatran bleeding risk warning issued in Japan. *Reactions Weekly* 2011; n° 1367:3.
- 13- European Medicines Agency updates on safety of Pradaxa. 18 November 2011. EMA/CHMP/903767/2011. Disponible en URL: <http://www.ema.europa.eu/>
- 14- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS. Dabigatran (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/>
- 15- Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Informe interno: Evaluación Económica de Anticoagulantes Orales con Indicación Aprobada en FA no valvular. Comparación de Costes de las Diferentes Alternativas. Sevilla 2012.
- 16- Gage BF. Can we rely on RE-LY? *N Engl J Med* 2009; 361: 1200-2.
- 17- 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/>
- 18- New anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Issues Emerg Health Technol* 2010; 116.