

## COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE ARAGÓN

### INFORME DE EVALUACIÓN

Principio activo	<b>DABIGATRAN</b>
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 €)
Excipiente 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 comercialización	Noviembre 2011
Fecha de evaluación	Marzo 2012

#### INDICACIONES<sup>1</sup>

El dabigatran 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 ≥Clase 2 escala *New York Heart Association (NYHA)*
- Edad ≥75 años
- Edad ≥65 años asociada a uno de los siguientes: diabetes mellitus, enfermedad coronaria o hipertensión.

Con anterioridad DA (en dosis de 75 mg y 110 mg) 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 150 y 110 mg. La dosis de 75 mg, no se ha autorizado para la nueva indicación.

#### MECANISMO DE ACCIÓN<sup>1</sup>

Dabigatran etexilato es un profármaco que tras su absorción oral se transforma mediante hidrólisis, catalizada por esterasas, 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. DA también inhibe la trombina libre, la trombina unida a fibrina y la agregación plaquetaria inducida por trombina.

#### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>

DA presenta un inicio de acción rápido, alcanza concentraciones plasmáticas máximas a las 0,5-2 horas (A), mientras que warfarina las alcanza entre 1 y 9 horas. En cuanto al metabolismo, a diferencia de WA y acenocumarol<sup>2</sup>, 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%).

### **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN<sup>1</sup>**

La dosis recomendada de DA en esta nueva indicación es de 150 mg 2 veces al día (DA150), pudiendo considerarse individualmente la dosis de DA 110 mg 2 veces al día (DA110) 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  $\geq 80$  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  $\leq 80$  ml/min) o moderada (aclaramiento de creatinina 30 a  $\leq 50$  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.

Ante el 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 DA 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 DA.** 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 DA 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  $\geq 50$  ml/min, iniciar AK 3 días antes de suspender DA
  - Aclaramiento de creatinina  $\geq 30$ - $< 50$  ml/min, iniciar AK 2 días antes de suspender DA
- **AK a DA.** Los AK deben suspenderse. Se puede administrar DA tan pronto como el Ratio Internacional Normalizado (INR) sea  $< 2,0$ .

### **EFICACIA CLÍNICA**

La eficacia y seguridad de DA ha sido estudiada en un único ensayo clínico multicéntrico<sup>3</sup>, 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 esa 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 ó 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 años<sup>3</sup>.

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 mensualmente). En los pacientes aleatorizados para recibir WA, el porcentaje medio de tiempo dentro del rango terapéutico (INR = 2-3) fue del 64,4%<sup>3</sup>.

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 DA<sup>3</sup>.

La variable principal de eficacia estudiada 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 riesgo relativo del efecto estimado por el control sobre la WA<sup>3</sup>.

La variable principal de seguridad fue la aparición de hemorragia grave:  $\geq 20$  g/L de caída en la hemoglobina, transfusión  $\geq 2$  unidades de sangre, o hemorragia sintomática en órgano o área crítica<sup>3</sup>.

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% 0,74-1,11) para DA110 y RR=0,66 (IC95% 0,53-0,82) para DA150<sup>3</sup>. No obstante sólo DA150 mostró una reducción absoluta del riesgo (RAR) de ictus o embolismo sistémico significativa frente a WA (RAR= -1,1%; IC95% -1,7% a -0,5%) a los dos años (NNT=91; IC95% 200 a 59).

Un análisis de subgrupos<sup>4</sup> y los informes de la FDA<sup>5</sup> y otro más reciente de la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*<sup>6</sup> indican que el beneficio de DA sólo 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%: 38-113)<sup>6</sup>. Los resultados de los centros con mejor control del INR con WA no reflejan superioridad de DA150 frente a WA<sup>5</sup>. Mejorando la monitorización del INR, los beneficios observados para DA en comparación con WA disminuyeron<sup>1</sup>.

No se observaron diferencias significativas en la mortalidad por cualquier causa entre DA (ambas dosis) y WA. Si bien, la mortalidad por causa cardiovascular fue significativamente inferior para DA150 (RR: 0,85; IC95% 0,72-0,99) respecto a WA. En el caso de DA110, no se hallaron diferencias significativas frente a WA en cuanto a mortalidad por causa cardiovascular<sup>3</sup>.

## SEGURIDAD

### ► Reacciones adversas

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% 0,69-0,93)] y frente a DA150 [(RR: 1,16 (IC95% 1,00-1,34))]<sup>3</sup>.

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% 0,74-0,84)] y DA150 [(RR: 0,91; IC95% 0,85-0,97)] con respecto a WA y superior para DA150 frente a DA110 [(RR: 1,16; IC95% 1,08-1,24)]. Del mismo modo, el riesgo de hemorragia intracraneal fue significativamente inferior para DA110 [(RR: 0,31; IC95% 0,20-0,47)] y para DA150 [(RR: 0,40; IC95% 0,27-0,60)] 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% 1,19-1,89)] y frente a DA110 [(RR: 1,36 IC95% 1,09-1,70)]<sup>3</sup>.

Las tasas de abandonos fueron mas altas con DA que con WA: 15% con DA110, 16% con DA150 y 10% con WA el primer año; y del 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)<sup>3</sup>.

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)<sup>3</sup>.

La tasa anual de infarto de miocardio (IM) fue superior en los grupos tratados con DA150 (0,72%) y DA110 (0,74%) respecto a WA (0,53%). Estas diferencias rozaron la significación estadística en el caso de DA150 frente a WA [(RR: 1,38 (1,00-1,91); P=0,048)]<sup>3</sup>. Se han realizado estimaciones en la que se ha calculado que podría ocurrir un IM por cada 500 pacientes tratados con DA<sup>7,8</sup>. Con la rectificación de los datos del estudio RELY, las diferencias en la incidencia de IM entre DA150 y WA dejan de ser estadísticamente significativas<sup>9</sup>. 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)<sup>10</sup>.

Con respecto a la hepatotoxicidad, y considerando que ximelagatran, otro inhibidor directo de la trombina fue retirado en 2006 por esta causa<sup>11</sup>, en el estudio *RE-LY* no se ha observado hepatotoxicidad asociada a DA<sup>3</sup>. 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 éste fármaco<sup>1,5</sup>. Igualmente, la inexistencia de un antídoto puede suponer un problema añadido en pacientes anticoagulados que sufren un accidente o un trauma grave<sup>12</sup>. La terapia de soporte para hemorragias graves tendría que incluir transfusiones de plasma congelado fresco, concentrados de glóbulos rojos, o intervención quirúrgica<sup>13</sup>.

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 ancianos)<sup>14</sup>. 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 años<sup>15</sup>. 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 uso<sup>16</sup>.

### ► **Contraindicaciones<sup>1</sup>**

DA está contraindicado en:

- hipersensibilidad al principio activo
- 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 precauciones<sup>1</sup>**

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.

### ► **Utilización en situaciones especiales<sup>1</sup>**

**Embarazo:** No existen datos suficientes sobre la utilización de DA en esta situación. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Las mujeres en edad fértil deben evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento con DA. No debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

**Lactancia:** El periodo de lactancia natural debe interrumpirse durante el tratamiento.

**Población pediátrica:** Su uso no está recomendado en niños menores de 18 años.

**Pacientes de edad avanzada:** Los pacientes entre 75-80 años deben tratarse con una dosis diaria de 300 mg, tomados en 1 cápsula de 150 mg dos veces al día. A criterio del médico, se puede considerar individualmente una dosis de 220 mg administrada en 1 cápsula de 110 mg dos veces al día cuando el riesgo tromboembólico es bajo y el riesgo de hemorragia es alto.

Los pacientes de 80 años de edad o más deben tratarse con una dosis diaria de 220 mg administrados en una cápsula de 110 mg dos veces al día debido al mayor riesgo de hemorragia en esta población.

**Insuficiencia renal:** Contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina (ACr) < 30 ml/min).

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (ACr 50-≤ 80 ml/min).

En pacientes con insuficiencia renal moderada (ACr 30-≤ 50 ml/min) la dosis recomendada de DA es también de 300 mg tomados en una cápsula de 150 mg dos veces al día. Sin embargo, en pacientes con alto riesgo de sangrado, se debe considerar una reducción de la dosis a 220 mg tomados en una cápsula de 110 mg dos veces al día.

En pacientes con insuficiencia renal se recomienda una estrecha monitorización clínica.

**Insuficiencia hepática:** no se recomienda el uso de DA en pacientes con elevación de las enzimas hepáticas > 2 veces el límite superior de la normalidad.

### ► **Interacciones<sup>1</sup>**

El dabigatrán etexilato y el 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 sólo 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, interactúan 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.

Así mismo, 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.

**Tabla 1. VALORACIÓN DE LA SEGURIDAD COMPARADA**

		<b>NUEVO FÁRMACO Dabigatran</b>	<b>COMPARADOR/ES: Warfarina</b>
<b>RAM MÁS RELEVANTES</b>	A partir de los criterios de: incidencia, gravedad, desenlace, predicción y prevención.	<p>SIMILAR:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hemorragias graves (sólo DA 150)</li> <li>- Hemorragia extracraneal (DA 150 y 110)</li> </ul> <p>SUPERIOR: menor incidencia de hemorragias leve e intracraneal (sólo DA 150)</p> <p>INFERIOR: mayor incidencia de dispepsia y de Infarto miocardio</p>	
<b>TASA DE ABANDONOS</b>	Indicar % de abandonos por RAM de los principales ECAs (rango)	2,7 %	1,7%
<b>LIMITACIONES DE LA POBLACION ESTUDIADA (¿Existe información en los grupos siguientes?)</b>	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)	<p>Contraindicado en insuficiencia renal grave (ACr&lt;30 ml/min).</p> <p>No existe información en pacientes con enzimas hepáticas &gt;2 veces límite superior de la normalidad</p>	

INTERACCIONES	Considerar impacto sobre la salud (+, ++, +++)	<p>Con los anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios (AAS, AINE, clopidogrel, HBPM) puede aumentar el riesgo de hemorragia (++)</p> <p>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.</p> <p>(++)</p> <p>Se recomienda precaución con inhibidores potentes de la gp-P: amiodarona, verapamilo (+++) y quinidina.</p>	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). (++)/+++)
EFEECTO DE CLASE	SI/NO (describir)	No descrito	SI
POSIBLES ERRORES DE MEDICACIÓN	Relacionados con la posología y/o con la forma de administración (describir)	Poco probable	Probable
PLAN DE RIESGOS	SI/NO (describir)	SI (Información al paciente: tarjeta de seguimiento de sangrado)	NO
VALORACIÓN GLOBAL DE RAM	A partir de los criterios especificados en los apartados anteriores (superior, semejante, inferior)	No concluyente	



## RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

**Fármaco comparador:** Warfarina. Se extrapolan los resultados a acenocumarol que es el AK mayoritariamente utilizado en nuestro medio.

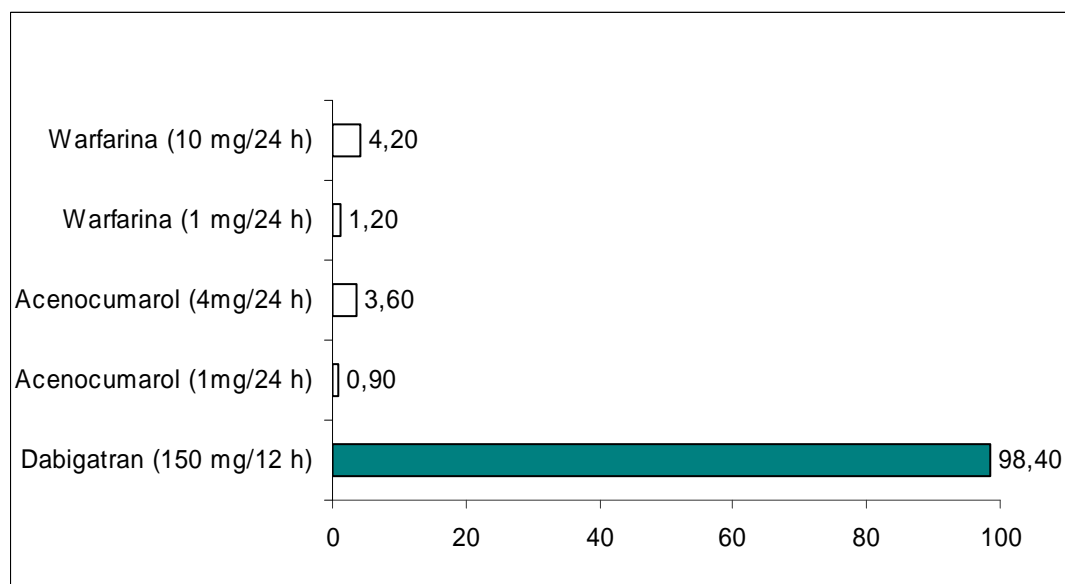
**Eficacia:** DA150 fue **SUPERIOR** a WA en la aparición de ictus o episodio embólico sistémico.

**Seguridad:** El riesgo de hemorragia grave es inferior para DA110, sin embargo 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, disponibles con posterioridad, 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**.

**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, siendo su perfil de interacciones farmacológicas más favorable que el de WA.

**Coste:** El coste del tratamiento con DA es **SUPERIOR** al coste directo del tratamiento con WA. El coste anual del tratamiento con acenocumarol se estima en 54,75€ y el de DA 150 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 paciente<sup>5</sup>.

### Coste mensual del tratamiento (€)



## LUGAR EN LA 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 secundaria<sup>17</sup>.

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 paciente<sup>18</sup>. 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<sup>17,18</sup> mientras que en los portadores de prótesis valvulares mecánicas el INR debe mantenerse entre 2,5 y 3,5<sup>17</sup>. En los pacientes con bajo riesgo de padecer ictus, el ácido acetilsalicílico (AAS) a dosis de 81-325 mg/día es el tratamiento de elección<sup>19</sup>. Cuando está contraindicada la anticoagulación oral, como alternativa se recomienda el AAS<sup>18,19</sup> o el AAS+clopidogrel<sup>20</sup>. Salvo casos especiales, no se recomienda la asociación de AAS y AK por los elevados riesgos de sangrado que implica<sup>19</sup>.

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 valvulopatía<sup>21</sup>.

La autorización de DA en la prevención del ictus y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular, no debería implicar la sustitución de los AK en esta indicación. El estudio *RE-LY* que sustenta la autorización de DA presenta limitaciones metodológicas. La principal limitación del estudio es que la rama tratada con WA tiene un diseño abierto<sup>22</sup>. 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 sólo 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<sup>5,22</sup>. 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<sup>8,13,23</sup>.

Frente a los AK, el tratamiento con DA tiene como ventajas el no precisar controles analíticos periódicos del INR, ni los ajustes de dosificación correspondientes y, 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 éstos estén contraindicados, cuando no se puede vigilar adecuadamente el INR o cuando éste INR no se controla adecuadamente tras utilizar AK.

## CONCLUSIONES

- Dabigatran se ha autorizado en la reducción del riesgo de ictus y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular que presenten uno o más factores de riesgo específicos.
- En el estudio *RE-LY* realizado en 18.113 pacientes con fibrilación auricular, se comparó DA con warfarina en la aparición de ictus o episodio embólico sistémico. DA 110 y DA 150 fueron no inferiores a warfarina, pero sólo DA150 resultó superior a warfarina.

- 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%.
- No se encontraron diferencias significativas en cuanto al riesgo de hemorragia grave entre DA150 y WA pero este fue significativamente menor para DA110. 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 como ventajas el no precisar monitorización 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.
- Por otro lado, como inconvenientes, no 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 éstos estén contraindicados, cuando no se puede vigilar adecuadamente el INR o cuando éste INR no se controla adecuadamente tras utilizar AK.
- Los pacientes en tratamiento con un AK y con control adecuado del INR no se beneficiarían del cambio de terapia a DA.

**FRASE RESUMEN: “Con el INR bien controlado, seguir con acenocumarol”**

**CALIFICACIÓN: “APORTA EN SITUACIONES CONCRETAS”.**



*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 Autónomo de Farmacovigilancia.*

#### **COMITÉ DE REDACCIÓN**

Cristina Alonso, Médico EAP, Sector Zaragoza I. Lourdes Asensio, Médico EAP, Sector Zaragoza III. Mercedes Aza, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza III. M<sup>a</sup> José Buisán, Farmacéutica AP, Sector Barbastro. Ana Clemente, Farmacéutica AP, Sector Teruel. Begoña de Escalante, Facultativo Especialista de Área, Medicina Interna. Hospital Clínico Lozano Blesa. Francisco José Domínguez, Subdirector Médico AP, Sector Barbastro. María Elfau, Farmacéutica AP, Sector Huesca. Miren Arantzazu García, Farmacéutica AP, Sector Alcañiz. Julián Gómez, Facultativo Especialista de Área, Medicina Interna. Hospital Miguel Servet. Miguel Guiu, Médico EAP, Sector Alcañiz. Carmen Labarta, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza I. M<sup>a</sup> Jesús Lallana, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza III. M<sup>a</sup> Belén Pina, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza II. Nadeia Sainz, Farmacéutica AP, Sector Calatayud. Francisco Javier Tortosa, Médico EAP, Sector Huesca.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica Pradaxa® (dabigatrán etexilato). Laboratorio Boehringer Ingelheim. 2008. 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](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 URL: <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 noninferiority 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](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](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 Fistera. Fibrilación auricular. Guía Clínica 2009. Disponible en URL: <http://www.fistera.com/fisterae/>
20. Ficha técnica de Plavix® (clopidogrel). Laboratorio Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb SNC. 2008. Disponible en URL: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000174/human\\_med\\_000979.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&jsenabled=true](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 URL: [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/dabigatran\\_Pradaxa\\_FINAL\\_August\\_2011\\_Amended\\_05.09.11\\_for\\_website.pdf](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>

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

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

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 cardiaca congestiva; INR: índice de coagulación (International normalised ratio); ITT: intención de tratar; RR: riesgo relativo; WA: warfarina.