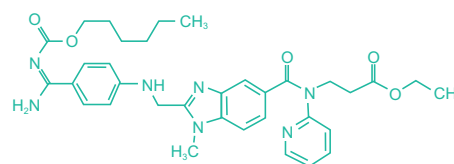


# DABIGATRÁN

## FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR



**AUTORES:** M<sup>º</sup> del Mar Galindo Rueda, Amelia de la Rubia Nieto. Área I del SMS.

**REVISORES:** Susana Robles García, Área IV del SMS, Ana Aranda García. Servicio de Gestión Farmacéutica del SMS.

**NOMBRE COMERCIAL (LABORATORIO):** Pradaxa® 75, 110, 150 mg. (BOEHRINGER INGELHEIM ESPAÑA)

**GRUPO TERAPÉUTICO:** Inhibidores Directos de la Trombina. Código ATC: B01AE

**CONDICIONES DE DISPENSACIÓN:** Con receta médica, cupón precinto diferenciado (CPD). Requiere Visado de Inspección.

**AUTORIZACIÓN PARA LA INDICACIÓN EVALUADA:** Agosto 2011

**FECHA DE LA 1ª COMERCIALIZACIÓN:** Noviembre 2008.

### resumen

- > El ensayo clínico RE-LY ha demostrado que Dabigatrán es al menos tan efectivo como la terapia anticoagulante estándar para prevenir el ictus y el embolismo sistémico en un estudio de no-inferioridad en FA.
- > Solamente Dabigatrán 150 mg dos veces al día mostró una disminución absoluta del número de ictus o embolias sistémicas, en un 1.2%, al cabo de dos años sin modificar el riesgo de sangrado mayor. No hubo diferencias significativas en cuanto al beneficio clínico neto, si se asegura una buena adherencia con Dabigatrán a largo plazo y control adecuado del INR en los pacientes con Warfarina.
- > Análisis por subgrupos del EC pivotal señalan que el beneficio de Dabigatrán 150mg solo es significativo en aquellos centros donde los pacientes tratados con Warfarina tienen un tiempo en rango terapéutico del INR por debajo de la media.
- > Ante la falta de control analítico de la efectividad del tratamiento, la menor experiencia y conocimiento del mismo, así como el elevado coste actual hace imprescindible una correcta selección de los pacientes a los que se trate con este fármaco.

**VALORACION: C: Nula o muy pequeña mejora terapéutica**  
Más información en <http://www.murciasalud.es/gftb.php?opt=novedades&idsec=474>

## 1. INTRODUCCIÓN

La Fibrilación Auricular (FA) es la arritmia clínicamente más relevante y afecta a un 1-2% de la población. El riesgo cardioembólico es una de sus complicaciones. El tratamiento anticoagulante oral (TAO) se ha basado en la administración de fármacos cumarínicos, derivados de la 4-hidroxycumarina. Dabigatrán es el primer fármaco anticoagulante no cumarínico autorizado para esta indicación.

## 2. DATOS CLÍNICOS

### 2.1 Indicaciones terapéuticas autorizadas en España

Dabigatrán (75 mg y 110 mg) está indicado en la prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes sometidos a cirugía programada de reemplazo total de cadera o de rodilla y en la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con FA no valvular (110 mg / 150 mg) con al menos uno de los siguientes factores de riesgo:

- Ictus, ataque isquémico transitorio (AIT) o embolia sistémica (ES) previos.
- Fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) <40%.
- Insuficiencia cardíaca sintomática ≥ Clase 2 escala NYHA.
- Edad ≥75 años.

- Edad ≥65 años asociada a uno de los siguientes: diabetes mellitus, enfermedad coronaria o hipertensión<sup>1</sup>.

### 2.2 Posología y forma de administración

La dosis recomendada de Dabigatrán para la indicación evaluada es de 300mg (150mg/12h).

**Pacientes de Edad Avanzada:** Los pacientes de más de 80 años deben tratarse con dosis de 220 mg.

**Pacientes con Insuficiencia Renal:** En pacientes con insuficiencia renal grave está contraindicado. En pacientes con insuficiencia renal moderada y alto riesgo de sangrado se debe considerar reducir a 110mg 2 veces al día.

**Peso:** Se recomienda estrecha monitorización clínica en pacientes con peso <50 kg.

**Insuficiencia Hepática:** No se recomienda en pacientes

con elevación de las enzimas hepáticas >2 veces el límite superior de la normalidad (LSN).

**Población Pediátrica:** No está recomendado para uso en niños menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

**Forma de Administración:** Las cápsulas de Dabigatrán deben tragarse enteras con agua, con o sin alimentos. No se debe abrir la cápsula debido a que el riesgo de hemorragia puede aumentar por cambios en la biodisponibilidad. Se puede tomar una dosis olvidada de Dabigatrán hasta 6 horas antes de la próxima dosis programada.

**Manejo Preoperatorio:** El tiempo para discontinuar Dabigatrán previo a una cirugía depende del grado de insuficiencia renal y del riesgo de hemorragia asociado con la cirugía o procedimiento invasivo.

### 2.3 Mecanismo de Acción

Dabigatrán etexilato es un profármaco que por vía oral se absorbe rápidamente y se transforma en Dabigatrán mediante hidrólisis por esterasas en plasma y en el hígado. Es un potente inhibidor directo de la trombina, competitivo y reversible. Dado que la trombina permite la conversión de fibrinógeno a fibrina en la cascada de coagulación, su inhibición impide la formación de trombos. Dabigatrán inhibe la trombina libre, la trombina unida a fibrina y la agregación plaquetaria inducida por trombina.

### 2.4 Farmacocinética

Por vía oral, la biodisponibilidad es del 6,5%, aproximadamente. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan entre las 0,5 y 2,0 horas tras la administración.

Se observó una baja unión de Dabigatrán a las proteínas plasmáticas y una distribución tisular moderada. Presenta una semivida de 12-14 horas. Dabigatrán se elimina principalmente en forma inalterada por la orina.

## 3. EFICACIA

La evidencia clínica se basa fundamentalmente en el ensayo clínico Pivotal RE-LY<sup>2</sup>. Ensayo clínico multicéntrico, internacional, fase III, aleatorizado y de no inferioridad que compara dos dosis ciegas de Dabigatrán (110 mg y 150 mg/12h) frente a una dosis abierta de warfarina variable (INR objetivo 2,0 a 3,0) para la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes

con FA no valvular. Los sujetos debían tener al menos un factor de riesgo para accidente cerebrovascular en los últimos 6 meses, hipertensión, edad ≥75 años, o edad entre 65 y 74 años con diabetes mellitus o enfermedad coronaria. Los criterios de exclusión incluían el riesgo elevado de hemorragia, aclaramiento de creatinina <30mL/min, enfermedad hepática, enfermedad valvular grave o hipertensión incontrolada.

La variable principal de eficacia del estudio fue una variable compuesta por ictus o embolias sistémicas.

Ambas dosis de Dabigatrán superaron la hipótesis de no inferioridad, y Dabigatrán 150 mg logró significación estadística para la superioridad a warfarina. Este dato podría cuestionarse ya que el estudio no estaba diseñado para demostrar superioridad, sino no inferioridad.

Después de la publicación del RE-LY los autores aportaron rectificaciones del ensayo, cambiando alguno de los resultados de eficacia y seguridad<sup>3</sup>.

	Dabigatrán 110 mg 2 veces/día 6015 pacientes Eventos (%/año)	Dabigatrán 150mg 2 veces/día 6076 pacientes Eventos (%/año)	Dabigatrán (INR 2-3) 6022 pacientes Eventos (%/año)
Variable principal de eficacia Ictus y/o embolismo Sistémico	183 (1,54%)	134 (1,11%)	202 (1,71%)
HR (95% IC) sobre Warfarina	0,90 (0,74, 1,10) p=0,29	0,65 (0,52, 0,81) p=0,0001	
NNT a 2 años		88 (59 a 167)	

Tabla 1. Resultados de la Variable principal del EC RE-LY

En los pacientes de los centros con un buen control de niveles INR, disminuyó la diferencia de eficacia entre warfarina y Dabigatrán que se mantiene a favor de Dabigatrán cuando el TRTC de los pacientes con warfarina es menor del rango del 65,4<sup>4</sup>.

Dabigatrán 150 mg 2 veces al día mostró una reducción estadísticamente significativa de la incidencia de ictus o embolismo sistémico. En el grupo de pacientes sin experiencia con warfarina se calculó un HR=0,63, (95%; 0,46 a 0,87) y en el grupo de pacientes previamente tratados, un HR=0,66, (95%; 0,49 a 0,89).

Otro análisis por subgrupos<sup>3</sup> del RE-LY comparó el efecto de Dabigatrán frente a Warfarina en pacientes con FA y AIT o accidente cerebrovascular previo: No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la variable ictus y/o embolismo sistémico.

## 4. SEGURIDAD

### 4.1 Reacciones Adversas

Las reacciones adversas más frecuentes en el ensayo RE-LY fueron anemia, epistaxis, hemorragia gastrointestinal, dolor abdominal, diarrea, dispepsia y náuseas: un 22% de los pacientes. Las notificadas con más frecuencia fueron episodios de sangrado (16,5%).

La variable de seguridad principal en el RE-LY fue el sangrado mayor: 3,36% anual con warfarina, 2,71% con Dabigatrán 110 mg (RR=0,80, p=0,003) y 3,11% con Dabigatrán 150 mg (RR=0,93, p=0,31).

La tasa anual de ictus hemorrágico en el grupo de warfarina fue de 0,38%, 0,12% en el grupo de Dabigatrán 110 mg (p<0,001) y 0,10% con Dabigatrán 150 mg (p<0,001). Nos permite calcular un NNT de 195 (125 a 334) y 182 (125 a 334) respectivamente.

Ambas dosis de Dabigatrán se asociaron con una reducción estadísticamente significativa del sangrado intracraneal, del sangrado amenazante para la vida y del sangrado menor. Dabigatrán 150mg produjo un aumento significativo de los sangrados gastrointestinales.

La dispepsia fue significativamente más frecuente con Dabigatrán.

### 4.2 Contraindicaciones y precauciones.

Dabigatrán está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o sus excipientes, con insuficiencia renal grave, hemorragia activa clínicamente significativa, lesiones orgánicas con riesgo de hemorragia o alteración espontánea o farmacológica de la hemostasia. En insuficiencia o enfermedad hepática grave así como con el tratamiento concomitante con ketoconazol por vía sistémica, ciclosporina, itraconazol y tacrólimus.

Debe evaluarse la función renal periódicamente en aquellas situaciones clínicas en las que pudiera deteriorarse.

### 4.3 Interacciones.

Dabigatrán es un sustrato del transportador de eflujo gp-P. El uso concomitante de inhibidores potentes de la gp-P (como amiodarona, verapamilo, quinidina, ketoconazol y claritromicina) puede conducir a un aumento de las concentraciones plasmáticas de Dabigatrán. La administración de un inductor de la gp-P (como rifampicina, hierba de San Juan, carbamazepina o fenitoína) podría causar una disminución de la concentración plasmática del fármaco.

### 4.4 Farmacovigilancia.

La Agencia Española del Medicamento ha alertado del riesgo de hemorragia en pacientes tratados con Dabigatrán<sup>®</sup>. La EMA ha emitido un informe basado en una serie de casos de sangrados mortales registrados en la base de datos de EudraVigilance<sup>®</sup>: 256 casos notificados, de los cuales 21 en la Unión Europea.

**La Hoja de Evaluación Terapéutica es una publicación dirigida y abierta a los profesionales sanitarios de la Región de Murcia, cuyo objetivo es proporcionar información objetiva y contrastada sobre medicamentos. Cualquier interesado en enviar su correspondencia, trabajos y/o sugerencias, puede dirigirse a los Servicios de Farmacia de su Gerencia de Área o al servicio de Gestión Farmacéutica del SMS.**

**Comité editorial:** Comité editorial: Amelia de la Rubia Nieto; Francisco Manuel Sánchez Rodríguez, Eduardo Salas Martín, Isabel Susana Robles García, Montserrat Llopis Fernández, Josep Pastor Cano, Juan Miguel Bernal Montañés, Juan Carlos Ruiz Ramírez, Inmaculada Sánchez Martínez, Rafael Herrero Delicado, Ana Aranda García.

**Edita:**  
Servicio Murciano de Salud

**ISSN:**  
1887-228X

**Depósito Legal:**  
D.L. 1818-2006

**Diseño y Maquetación:**  
Publicidad líquida

**Imprime:**  
Selegráfica

	DABIGATRÁN	ACENOCUMAROLL	WARFARINA
Posología	150 mg/12 horas	1-8 mg/día	2-10 mg/día
Coste Día	3,28 €	0,116 €*	0,089 €*
Coste Tratamiento (Anual)	1.197,2 €	42,34 €	32,48 €
Coste Global (Fármaco + Costes asociados**)	1.197,2 € No precisa determinación del INR	273,48 €	263,62 €
Coste incremental frente al tratamiento con Acenocumarol	923,72 €	-	-9,86 €

Tabla 2. Comparación Coste tratamiento/día para pautas más habituales

\* Para el análisis económico usaremos una dosis media de 4mg de Acenocumarol y 5 mg de Warfarina.

\*\* Se asume para este análisis, un importe de 17,78 € (coste de la determinación del INR en el Área I, Agosto de 2011). Este valor incluye todos los costes directos excepto la amortización de la máquina. Asumimos una media de 13 determinaciones anuales del INR.

Variable Principal de Eficacia del Ensayo Clínico Pivotal	NNT RE-LY. Connolly SJ 2009	Coste incremental a los 2 años* (IC 95%)	Coste Eficacia Incremental (IC95%) a los 2 años
Ictus y/o Embolismo Sistémico Dabigatrán 150mg/12h frente a Acenocumarol	88 (59 a 167)	923,72x2=1.847,44 €	162.574,72 € (108.988,96 a 308.522,48)

Tabla 3. El coste eficacia incremental de la terapia con Dabigatrán con respecto a Acenocumarol.

\* El coste incremental se calcula en base a los costes con Acenocumarol, terapia de referencia en nuestro entorno. Dado que no se disponen de datos comparativos de eficacia de Dabigatrán frente a Acenocumarol y no es posible calcular el NNT, se realiza el coste eficacia incremental según los datos de eficacia del RE-LY, al considerar warfarina y acenocumarol equivalentes.

## 5. ANÁLISIS ECONÓMICO

### 5.1 Impacto económico en la Región de Murcia

Estimamos que en la población de la Región de Murcia (1.461.979 habitantes) hay 8.000 pacientes en tratamiento con AVK de los cuales 5.000 tienen FA, si un 10% de ellos pasaran a ser tratados con Dabigatrán, el coste anual adicional sería aproximadamente de 461.860€. El número estimado de pacientes que obtendrían beneficio durante un periodo de dos años sería de 5,6 (3-8,4).

## 6. CONCLUSIONES

Las evidencias disponibles indican **no generalizar este tratamiento a pacientes bien controlados con acenocumarol o warfarina** dado que los estudios sobre el fármaco son todavía escasos, especialmente los relacionados con seguridad, reservándolo para:

• **Pacientes sin una adecuada monitorización, mal controlados con acenocumarol o warfarina y/o con alto riesgo de interacciones.**

• **Pacientes en los que pueda asegurarse la correcta adherencia al tratamiento mantenido en el tiempo con Dabigatrán.**

### • Siempre que se cumplan los criterios de Ficha Técnica:

Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, con uno o más de los siguientes factores de riesgo:

- Ictus, ataque isquémico transitorio (AIT) o embolia sistémica (ES) previos.
- Fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) <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.

Contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr <30ml/min) y precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr 30-50 ml/min).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica EMA: Pradaxa<sup>®</sup>. European Public Assessment Report. European Medicines Agency (EMA), 2011. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000829/human\\_med\\_000981.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&jsenabled=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000829/human_med_000981.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&jsenabled=true) (Acceso el 1/09/2011)
2. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatrán versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361(12):1139-1151
3. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. New identified events in the RE-LY Trial. *N Engl J Med* 2010; 363:1875-1876
4. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010; Sep 18;376(9745):975-983
5. Diener HC, Connolly S, Ezekowitz MD et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: A subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol* 2010; 9:1157-1163
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Dabigatrán y riesgo de hemorragia: Nuevas Recomendaciones de vigilancia de la función renal. [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) (Acceso el 28/10/11)
7. European Medicines Agency updates on safety of Pradaxa. [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) (Acceso el 20/11/11)

Si desea recibir la Hoja de evaluación de Medicamentos en formato electrónico comuníquelo a la dirección de email [gesfarma-sms@carm.es](mailto:gesfarma-sms@carm.es), indicando su dirección electrónica, profesión y ámbito de trabajo.

Puede descargarlo también (incluida la versión larga) en <http://www.murciasalud.es>