



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT-IDARUCIZUMAB/V1/20062016

Informe de Posicionamiento Terapéutico de idarucizumab (Praxbind®) como antídoto específico para revertir el efecto anticoagulante de dabigatrán en situaciones de urgencia

Fecha de publicación: 20 de junio de 2016

En los últimos años, se han comercializado diversos anticoagulantes orales directos (ACOD), entre los que se encuentra dabigatrán etexilato, un inhibidor directo de la trombina (1). Dabigatrán está indicado en diversas situaciones clínicas, las cuales incluyen la profilaxis del tromboembolismo venoso tras artroplastia de cadera o rodilla, prevención del ictus y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) con al menos un factor de riesgo adicional y el tratamiento y prevención secundaria de la trombosis venosa profunda y de la embolia pulmonar.

Al igual que con otros anticoagulantes, el uso de dabigatrán se asocia con un aumento del riesgo de hemorragia, incluyendo hemorragias graves, que se incrementa en presencia de determinados factores, tales como función renal disminuida, edad \geq 75 años, trastornos de la coagulación o con su uso concomitante con ciertos medicamentos (1).

La frecuencia con que se producen las hemorragias graves es difícil de estimar. En los ensayos clínicos se han descrito incidencias máximas variables que oscilan entre un 3,3% (estudio RE-LY en FANV) y un 5,2% (en tromboembolismo venoso) (2). En la práctica clínica, donde los pacientes suelen estar menos controlados, se han descrito incidencias de hemorragia mayor con dabigatrán muy variables, que oscilan entre el 3,2% (3) hasta el 9% (4), posiblemente condicionadas por las comorbilidades asociadas que presentan los pacientes.

Hasta la fecha, el manejo de las hemorragias graves asociadas a dabigatrán se ha limitado a terapia de soporte, transfusiones de sangre (en determinados casos), administración de hemoderivados, hemodiálisis o administración de agentes procoagulantes (1).

Del mismo modo, existe un aumento del riesgo de hemorragia en los pacientes tratados con dabigatrán durante la cirugía u otros procedimientos invasivos. En el caso de cirugía programada, la actitud terapéutica consiste en interrumpir temporalmente el tratamiento, entre las 24 horas antes (en situaciones de riesgo estándar y función renal normal) hasta 4 días antes en pacientes con alto riesgo de hemorragia o cirugía mayor y función renal alterada (1). No obstante, en caso de cirugía de urgencia, la incidencia de hemorragias graves puede ascender hasta el 18% (5). En pacientes anticoagulados con dabigatrán que necesitan cirugía o intervención de urgencia, en ausencia de antídoto, la actitud terapéutica ha consistido en retrasar la misma, siempre que fuese posible, hasta al menos 12 horas después de la última dosis (la semivida de dabigatrán es de 12-14 horas en pacientes con función renal normal) o en caso contrario, valorar el posible riesgo de hemorragia frente a la urgencia de la intervención (1).

La disponibilidad de un antídoto para la reversión urgente de la actividad anticoagulante de los ACOD tendría como principal ventaja la de complementar el manejo de hemorragias graves asociadas a los mismos o, en caso de necesidad, permitir la reversión de sus efectos anticoagulantes para realizar procedimientos invasivos urgentes, incluyendo cirugía. En los últimos años se están desarrollando diversos antídotos específicos para los ACOD, de los cuales, el idarucizumab es el primero que ha obtenido la autorización de comercialización (6).

IDARUCIZUMAB (PRAXBIND®)

Idarucizumab (código ATC:V03AB) es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a dabigatrán actuando como antídoto específico (agente de reversión) (7,8).

Ha sido autorizado para uso en pacientes adultos tratados con Pradaxa® (dabigatrán etexilato) cuando se requiere una reversión rápida de sus efectos anticoagulantes:

- Para intervenciones quirúrgicas de urgencia o procedimientos urgentes.
- En el caso de hemorragias potencialmente mortales o no controladas.

Se presenta en viales de 50 ml que contienen 2,5 g de idarucizumab.

La dosis recomendada es de 5 g (dos viales de 2,5 g/50 ml) administrados por vía intravenosa mediante dos perfusiones consecutivas de entre 5-10 minutos cada una o mediante inyección en bolus (7).

Se podría considerar la administración de una segunda dosis de 5 g de idarucizumab si los parámetros de coagulación continúan prolongados y persiste la necesidad clínica de revertir rápidamente el efecto anticoagulante.

Este medicamento contiene elevadas cantidades de sorbitol por dosis (4 g). Dado que en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, la administración parenteral de sorbitol se ha asociado con casos de hipoglucemia, hipofosfatemia, acidosis metabólica, aumento del ácido úrico, fallo hepático agudo y muerte, es necesario valorar los posibles beneficios frente a los riesgos potenciales antes de su administración en estos pacientes. Si en estos casos se opta por la administración de idarucizumab los pacientes deberán ser monitorizados estrechamente durante las 24 horas siguientes.

La reintroducción de dabigatrán 24 horas después de la administración de idarucizumab dio lugar a la actividad anticoagulante esperada, por lo que esta práctica puede ser adecuada si existe la necesidad de restaurar el tratamiento con dabigatrán.

Idarucizumab ha sido aprobado mediante procedimiento acelerado, debido a su potencial para responder a una necesidad médica no cubierta (8).

Farmacología

Idarucizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado (Fab) que se une a dabigatrán con muy alta afinidad ($K_d = 2.1$ pM), aproximadamente 300 veces más potente que la afinidad de unión de dabigatrán a la trombina, neutralizando su efecto anticoagulante (7,8).

Eficacia (7-9)

El programa de desarrollo clínico consistió en tres estudios de fase I con voluntarios sanos (1321.1, 1321.2 y 1321.5) y un estudio fase III con pacientes (1321.3, RE-VERSE AD) (7-9), actualmente en marcha.

Los estudios fase I incluyeron 283 voluntarios sanos, de los cuales 224 recibieron idarucizumab (117 lo hicieron tras el tratamiento previo con dabigatrán) con dosis que oscilaron entre 20 mg y 8 g. Tan sólo 35 sujetos fueron tratados con la dosis autorizada de 5 g.

El análisis conjunto de los tres estudios en voluntarios sanos reveló una reversión dosis dependiente del efecto anticoagulante de dabigatrán (evaluado mediante diferentes pruebas de coagulación).

El efecto de la reversión se observó a los 5 minutos tras el comienzo de la perfusión. La duración media de la reversión para las dosis superiores a 2,5 g fue > 50 horas (mediana de duración: 72 horas).

RE-VERSE AD (A study of the RE-VERSal Effects of Idarucizumab on Active Dabigatran) es un estudio prospectivo, no controlado, abierto (serie de casos) que investigó el tratamiento con 5 g de idarucizumab, administrados en dos dosis de 2,5 g, separadas entre sí 15 minutos como máximo.

Los pacientes incluidos debían tener al menos 18 años de edad y estar siendo tratados con dabigatrán, además de cumplir uno de los dos siguientes criterios:

Grupo A: pacientes con hemorragia incontrolada o con peligro para la vida. Se excluyeron aquéllos con hemorragias menores (epistaxis, hematuria), que podían ser tratados con terapia estándar de soporte, y también a los pacientes sin signos clínicos de hemorragia.

Grupo B: pacientes que requirieran cirugía u otro procedimiento invasivo de urgencia. La urgencia se definió como la necesidad de su realización dentro de las 8 horas siguientes. Se excluyeron los procedimientos electivos o en los que el riesgo de hemorragia incontrolada o no manejable era bajo.

Se excluyeron también los pacientes con contraindicaciones al medicamento incluyendo hipersensibilidad conocida a idarucizumab o a sus excipientes (sorbitol).

La variable principal de eficacia fue el porcentaje máximo de reversión del efecto anticoagulante de dabigatrán, medido en cualquier momento desde la finalización del primer bolus hasta 4 horas después del segundo, calculado mediante el tiempo de trombina diluida (TTd) o el tiempo de coagulación de ecarina (TCE), ambos determinados a través de un laboratorio de análisis central.

Además, se realizaron otros test de coagulación como el tiempo de trombina (TT) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), así como la determinación de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán.

Como variable secundaria clave se estudió la proporción de los pacientes en los que se había restaurado la hemostasia, así como otras variables clínicas (cese de hemorragia en pacientes del grupo A y aparición de hemorragia grave en los del grupo B).

Los datos disponibles del estudio REVERSE-AD (7-9) en el momento de la autorización proceden de un análisis intermedio, en el que se incluyeron los datos correspondientes a 123 pacientes reclutados hasta el 1 de abril de 2015: 66 pacientes en el grupo A y 57 en el grupo B (8).

Aproximadamente la mitad de la población del estudio eran hombres (53%). La mediana de edad fue de 77 años, y la mediana del aclaramiento de creatinina, de 55 ml/min. El 95% de los sujetos incluidos recibía tratamiento con dabigatrán para la prevención del ictus y embolia sistémica en FANV (9). El 68% de pacientes del grupo A y el 63% del grupo B habían recibido la dosis reducida de dabigatrán (110 mg administrado 2 veces al día) y dentro del tercio restante la mayoría la dosis normal (150 mg administrado 2 veces al día) (8). Los valores basales de TTd y TCE fueron normales en

aproximadamente el 24% y el 10% de los pacientes, respectivamente, por lo que, aunque recibieron el antídoto, fueron excluidos del análisis de eficacia (9). En el grupo A, el tipo de hemorragia fue gastrointestinal (41%), intracraneal (36%), asociado a traumatismo (18%) y otros tipos (22%). Solamente un tercio de los sujetos había recibido la última dosis de dabigatrán dentro de las 12 horas previas a su entrada en el estudio.

Los resultados de las evaluaciones de laboratorio estuvieron disponibles para 90 pacientes (51 en el grupo A y 39 en el grupo B), pero en el análisis de eficacia de la variable principal se incluyeron solo los pacientes con valores de TTd y TCE superiores al límite de normalidad, 68 y 81 pacientes respectivamente.

El TTd fue normalizado en el 97,5 % (grupo A) y 92,9% (grupo B) de los pacientes evaluados y el TCE en el 89,4% (grupo A) y 88,2% (grupo B).

En conjunto, >89% de los pacientes alcanzaron la reversión completa del efecto anticoagulante de dabigatrán calculado mediante los parámetros anteriores (Figura 1).

Similares resultados fueron obtenidos con TTPa (Figura 2).

Figura 1. Reversión de la prolongación del tiempo de coagulación inducida por dabigatrán determinada mediante el tiempo de trombina diluida (TTd) en 90 pacientes (estudio REVERSE-AD)

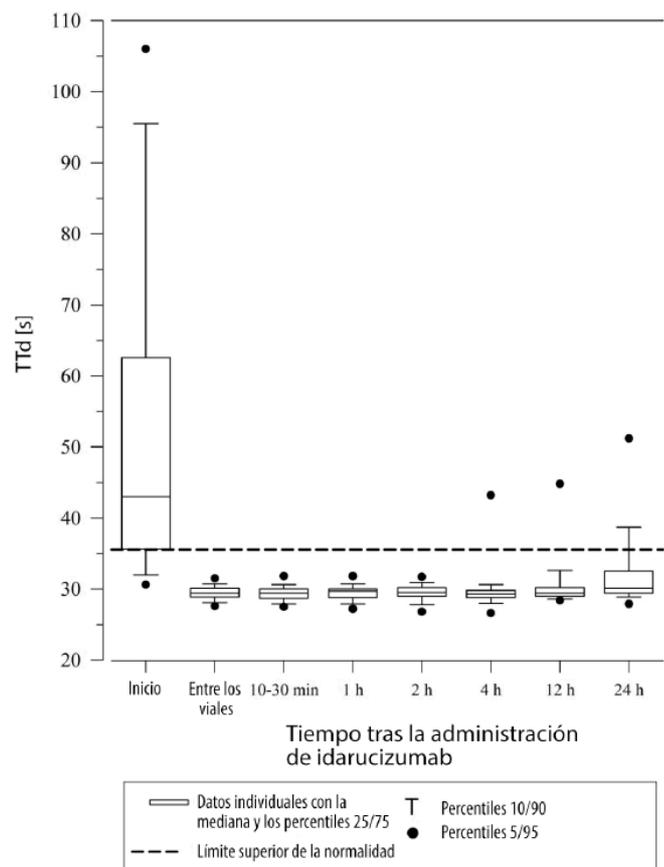
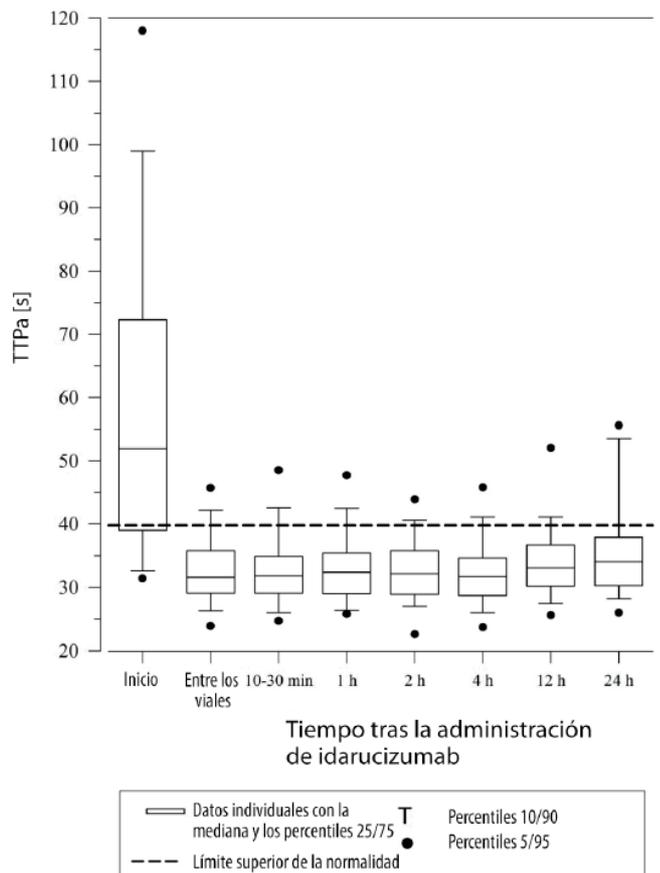


Figura 2. Reversión de la prolongación del tiempo de coagulación inducida por dabigatrán determinada mediante el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) en 90 pacientes (estudio REVERSE-AD)



La restauración de la hemostasia (variable secundaria) se alcanzó en el 91% de los pacientes evaluables dentro del grupo con hemorragia grave y en el 92% de los pacientes que requirieron procedimiento de urgencia.

En cuanto al cese de hemorragia en el grupo A, la mediana obtenida en los pacientes evaluados ($n=48$) fue de 9,8 horas (rango 0,2 horas a 62 días). En el grupo B, la mediana del tiempo entre la administración del primer vial de idarucizumab y el inicio de la cirugía fue de 1,7 horas (rango: -0,2 a 26,4 horas); durante la cirugía 33 de los 36 pacientes mostraron una hemostasia normal.

Seguridad (7-9)

La seguridad de idarucizumab ha sido evaluada en 224 voluntarios sanos y en 123 pacientes incluidos en el estudio fase III (8). Con respecto a la inmunogenicidad, en el 13% de los voluntarios sanos se identificaron anticuerpos inespecíficos pre-existentes que mostraron reactividad cruzada a idarucizumab. La presencia de estos anticuerpos no afectó a la eficacia del antídoto ni mostró una mayor incidencia de hipersensibilidad. En un subgrupo de 6 sujetos, que fueron re-expuestos a idarucizumab (2 meses después de la primera dosis), no se observaron anticuerpos anti-idarucizumab antes de la segunda administración. Todo ello sugiere que el potencial inmunógeno de idarucizumab es bajo.

Por otra parte, se notificaron casos aislados de proteinuria transitoria no asociada a daño renal.

De los 123 pacientes tratados con dabigatrán incluidos en el estudio REVERSE-AD, 26 fallecieron (13 en cada uno de los grupos). Las muertes se atribuyeron a la progresión del evento (hemorragia) y también se asociaron a co-morbilidades previas. Trece de las muertes ocurrieron en los primeros 5 días del estudio y el resto a partir del sexto.

En ocho de las 26 muertes, se observó hemorragia asociada: colapso circulatorio, shock, hemorragia gastrointestinal ($n=2$), progresión de hemorragia intracraneal ($n=3$), anemia hemorrágica.

En el grupo A, la tasa de mortalidad por hemorragia intracraneal fue del 25% (6/24) y por hemorragia gastrointestinal del 11,1% (3/27 pacientes).

La única muerte relacionada con un evento trombótico fue un ictus isquémico (paciente incluido en el grupo B), aunque ésta se produjo 26 días tras el tratamiento con idarucizumab y el paciente no estaba recibiendo tratamiento antitrombótico en el momento del evento.

Se comunicaron eventos trombóticos en 5 pacientes, ninguno de los cuales estaba en tratamiento antitrombótico en el momento del evento, y en todos los casos, el evento trombótico podría atribuirse a la patología médica subyacente.

También se comunicaron síntomas leves de posible hipersensibilidad (pirexia, broncoespasmo, hiperventilación, exantema o prurito). Otros acontecimientos adversos comunicados con una frecuencia igual o superior al 5% fueron hipopotasemia (9/123; 7%), delirio (9/123; 7%), estreñimiento (8/123; 7%), pirexia (7/123; 6%) y neumonía (7/123; 6%). En ninguno de los casos pudo establecerse una relación causal con idarucizumab.

DISCUSIÓN

Los datos preliminares de idarucizumab han demostrado su eficacia en la reversión del efecto anticoagulante de dabigatrán, cuantificada por pruebas de coagulación, tanto en los estudios realizados en voluntarios sanos como en los datos disponibles del estudio fase III REVERSE-AD (7-9). No obstante, se desconoce la contribución del antídoto en la reducción de la mortalidad o morbilidad añadido al manejo habitual de las hemorragias en pacientes tratados con dabigatrán, dado que no sería ético realizar un estudio comparativo con placebo. Idarucizumab debe utilizarse junto con las medidas de soporte generales que se consideren apropiadas, tales como suspensión del tratamiento anticoagulante, localización del origen de la hemorragia, diuresis adecuada y tratamiento de apoyo, como mantenimiento de la hemostasia quirúrgica y reemplazo de volumen sanguíneo si procede (1). El desarrollo de un antídoto específico para dabigatrán cubre una importante necesidad terapéutica para poder manejar los eventos hemorrágicos graves asociados al uso de este anticoagulante.

Según se ha podido observar en el estudio REVERSE-AD (9), una de las limitaciones en la práctica clínica es que no todos los pacientes con hemorragia grave en tratamiento con dabigatrán tienen alterados los parámetros de coagulación cuando acuden a urgencias. De hecho, en este estudio, un 24% de los pacientes presentaron un TTD basal normal, por lo que fueron excluidos del análisis de eficacia (9). Ello podría deberse a que en la mayoría de casos habían transcurrido más de 12 horas desde la toma del medicamento. Con respecto a los tests de coagulación, tanto el TTD, el TTPa y el TCE pueden proporcionar información útil en la estimación, mayormente en términos cualitativos, del efecto anticoagulante del dabigatrán (1), pero no todos ellos están disponibles en todos los centros. Con las limitaciones de los datos disponibles, probablemente el TTPa se adapte mejor al riesgo hemorrágico real (niveles $< 1,4$ pueden sugerir bajo riesgo de

hemorragia), y si el TTD es normal es razonable asumir que la concentración plasmática de dabigatrán es muy baja y que el riesgo hemorrágico no está aumentado. En dicha situación, que puede suponer hasta una cuarta parte de los casos (9), se podría evitar la administración innecesaria del antídoto.

Es importante señalar que, aunque no se han registrado efectos adversos atribuibles al tratamiento con idarucizumab, los datos de seguridad en la población diana proceden de una base de datos muy limitada (123 pacientes).

Por otra parte, existe incertidumbre sobre el grado de correlación entre el efecto positivo observado en la normalización de las pruebas de coagulación (variables subrogadas), y el subsiguiente potencial beneficio clínico en el desenlace de la hemorragia grave, pudiendo depender en gran medida de la situación individual del paciente, así como de la enfermedad o gravedad y de la localización de la hemorragia. Aproximadamente, el 25% de las hemorragias intracraneales y el 11% de las hemorragias gastrointestinales graves estudiadas en el estudio REVERSE-AD tuvieron desenlace fatal (9). El porcentaje de HIC que resultaron fatales en este estudio (25%) es inferior al 35-41% de HIC fatales en un análisis post-hoc del estudio RE-LY (10), pero similar al 20% de desenlaces fatales de HIC asociada a dabigatrán notificado sin la administración del antídoto en la práctica habitual (11), si bien la comparación está limitada por diferencias en las poblaciones y seguimiento entre estudios. Todo ello, unido a la ausencia de grupo control en el estudio REVERSE-AD, limita la interpretación sobre el potencial beneficio clínico de idarucizumab en el desenlace de las hemorragias graves en pacientes tratados con dabigatrán.

A la vista de estos resultados, probablemente realizar un adecuado ajuste posológico de los ACOD, de acuerdo a las características clínicas de los pacientes y las condiciones de uso autorizadas, sea la medida más beneficiosa para prevenir las hemorragias. Últimamente se ha cuestionado si una dosificación individualizada de los ACOD basada en la monitorización de concentraciones plasmáticas, podría contribuir a reducir el riesgo de hemorragia (12). No obstante, no existen ensayos clínicos prospectivos aleatorizados que comparen la eficacia y seguridad de una pauta de ACOD individualizada según niveles plasmáticos frente al ajuste de dosis actualmente autorizado basado en características clínicas.

La insuficiencia renal no influyó en el efecto de reversión de idarucizumab (7). No obstante, dicha conclusión se basa en datos clínicos limitados. Dado que la insuficiencia renal es relativamente frecuente en la población diana y que el fármaco se elimina por vía renal (7,8), idarucizumab debe utilizarse con precaución en dicha población, sin que ello sea un impedimento para su uso cuando esté clínicamente indicado.

Finalmente, dado su alto contenido en sorbitol, es importante descartar que el paciente padezca de intolerancia hereditaria a la fructosa para evitar reacciones adversas graves en estos pacientes.

CONCLUSIÓN

Idarucizumab es un antídoto específico de dabigatrán autorizado mediante un procedimiento acelerado para su uso en pacientes adultos tratados con Pradaxa® (dabigatrán etexilato) cuando se requiere una reversión rápida del efecto anticoagulante en las siguientes situaciones:

Para intervenciones quirúrgicas de urgencia o procedimientos urgentes.

En el caso de hemorragias potencialmente mortales o no controladas, se debe individualizar y evaluar en cada caso el

beneficio clínico esperable de revertir la anticoagulación frente a los posibles riesgos. Para evitar el uso innecesario de este antídoto y si la situación lo permite, es importante identificar que existe una alteración significativa de los tiempos de coagulación debida a dabigatrán (TTd, TTPa y/o TCE). Asimismo, idarucizumab debe utilizarse junto con las medidas de soporte generales que se consideren apropiadas (1), no siendo un sustituto de éstas.

Los datos de eficacia y seguridad disponibles en pacientes proceden del análisis intermedio de un único estudio pivotal actualmente en curso (REVERSE-AD) incluyendo un número limitado de pacientes (9).

A pesar de dichas limitaciones, idarucizumab constituye la única alternativa para revertir específicamente el efecto anticoagulante de dabigatrán en las situaciones anteriores.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Tras la decisión de financiación y precio, no se han identificado aspectos que puedan modificar el posicionamiento de idarucizumab.

REFERENCIAS

1. Ficha técnica Pradaxa. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf.
2. Reilly PA, Lehr T, Haertter S, Connolly SJ, Yusuf S, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Nehmiz G, Wang S, Wallentin L; RE-LY Investigators. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63:321-8.
3. Beyer-Westendorf J, Ebertz F, Förster K, Gelbricht V, Michalski F, Köhler C, et al. Effectiveness and safety of dabigatran therapy in daily-care patients with atrial fibrillation. Results from the Dresden NOAC Registry. *Thromb Haemost*. 2015;113:1247-57.
4. Hernandez I, Baik SH, Piñera A, Zhang Y. Risk of bleeding with dabigatran in atrial fibrillation. *JAMA Intern Med*. 2015;175:18-24.
5. Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, Wallentin L, Oldgren J, Yang S, et al. Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) randomized trial. *Circulation*. 2012; 126:343-8.
6. Gómez-Outes A, Suarez-Gea ML, Lecumberri R, Terleira-Fernandez AI, Vargas-Castrillon E. Specific antidotes in development for reversal of novel anticoagulants: a review. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov*. 2014; 9:2-10.
7. Ficha Técnica Praxbind. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003986/WC500197462.pdf.
8. EPAR idarucizumab. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003986/WC500197465.pdf.
9. Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med*. 2015; 373:511-20.



10. Hart RG, Diener HC, Yang S, Connolly SJ, Wallentin L, Reilly PA, et al. Intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients during anticoagulation with warfarin or dabigatran: the RE-LY trial. *Stroke*. 2012; 43:1511-7.
11. Alonso A, Bengtson LG, MacLehose RF, Lutsey PL, Chen LY, Lakshminarayan K. Intracranial hemorrhage mortality in atrial fibrillation patients treated with dabigatran or warfarin. *Stroke*. 2014; 45: 2286-91.
12. Scridon A, Șerban RC. Laboratory monitoring: a turning point in the use of new oral anticoagulants. *Ther Drug Monit*. 2016; 38: 12-21.

GRUPO DE EXPERTOS

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comité de Medicamentos de Saeyl

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Cardiología, la Sociedad Española de Neurología, la Sociedad Española de Neurocirugía, la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias y la Federación Española de Asociaciones de Anticoagulados han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.