

# IDARUCIZUMAB

<b>Medicamentos</b>	Praxbind®
<b>Laboratorios</b>	Boehringer Ingelheim España, S.A.
<b>Presentación</b>	2,5 g/50 ml con 2 viales de solución inyectable y para perfusión
<b>Grupo terapéutico</b>	V03AB. Antídotos
<b>Coste</b>	PVL notificado 3.000 €
<b>Condiciones de dispensación</b>	Uso hospitalario
<b>Fecha de evaluación</b>	julio 2016

## Indicación y pauta<sup>1</sup>

Idarucizumab está indicado en adultos tratados con dabigatrán etexilato cuando se necesita una reversión rápida de sus efectos anticoagulantes: para intervenciones quirúrgicas de urgencia o procedimientos urgentes o en el caso de hemorragias potencialmente mortales o no controladas.

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 rápida (bolo). Si los parámetros de coagulación continúan alterados y persiste la urgencia clínica se puede considerar la administración de una segunda dosis (5 g) de idarucizumab.

Contiene sorbitol como excipiente (4 g en la dosis total de idarucizumab). En pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa se debe valorar los riesgos asociados a la administración de sorbitol (hipoglucemia, hipofosfatemia, acidosis metabólica, aumento del ácido úrico, fallo hepático agudo y muerte,) frente al beneficio potencial del tratamiento con idarucizumab. Se recomienda monitorizar al paciente estrechamente durante 24 horas tras la administración.

Si el paciente se encuentra estable clínicamente se puede reiniciar dabigatrán 24 horas después de la administración de idarucizumab.

## Resumen

- 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 urgente del efecto anticoagulante.
- Los resultados de eficacia y seguridad son muy limitados (N=123), ya que proceden del análisis intermedio de un estudio abierto, no controlado actualmente en curso (REVERSE-AD).
- La capacidad de idarucizumab para revertir el efecto anticoagulante de dabigatrán ha sido cuantificada mediante pruebas de coagulación, sin embargo se desconoce su contribución en la reducción de la morbi-mortalidad añadido al manejo habitual de las hemorragias en pacientes tratados con dabigatrán.
- En situaciones no graves que no requieren una actuación urgente no debe utilizarse idarucizumab para revertir el efecto anticoagulante de dabigatrán.
- El uso de idarucizumab en pacientes anticoagulados con dabigatrán debe enmarcarse dentro de protocolos de manejo de hemorragia grave y de manejo de pacientes anticoagulados en cirugía de urgencia.
- En hemorragias graves debe utilizarse junto con otras medidas de soporte general.
- El coste de idarucizumab es elevado. Para evitar un uso innecesario es importante confirmar mediante las pruebas correspondientes que existe una alteración significativa de los tiempos de coagulación provocada por dabigatrán. El TTPa ó TT aporta información únicamente cualitativa, su prolongación indica exposición a dabigatrán. El TTd o TCE se correlaciona con los niveles de dabigatrán y proporciona información cuantitativa mucho más precisa.
- Idarucizumab no es eficaz como antídoto de otros anticoagulantes orales.

**Idarucizumab es un antídoto específico de dabigatrán que solo debe utilizarse en situaciones de urgencia que requieran revertir los efectos anticoagulantes de dabigatrán de forma inmediata. En hemorragias graves no controladas debe utilizarse junto con las medidas de soporte generales que se consideren apropiadas.**

EFICACIA CLÍNICA<sup>2-3</sup>

La eficacia de idarucizumab ha sido evaluada en tres estudios en Fase I con voluntarios sanos y en un estudio fase III (RE-VERSE AD) actualmente en marcha cuya finalización está prevista para 2017.

El estudio RE-VERSE es un estudio prospectivo, no controlado, abierto (serie de casos) en el que idarucizumab es administrado a pacientes adultos tratados con dabigatrán que presentan hemorragia incontrolada o con peligro para la vida (Grupo A) o que requieren cirugía u otro procedimiento invasivo de urgencia, dentro de las 8 horas siguientes (grupo B).

Se han realizado dos análisis intermedios del estudio RE-VERSE, uno ya publicado (n=90 pacientes)<sup>2</sup> y otro posterior con los pacientes incluidos hasta el 1 de abril de 2015 (n=123) en el que se ha basado la autorización de la EMA<sup>3</sup>. En este segundo análisis se incluyeron 66 pacientes en el grupo A y 57 en el grupo B. La mediana de edad fue de 77 años y la mediana del aclaramiento de creatinina de 55 ml/min. La indicación de dabigatrán fue fibrilación auricular en la mayoría de los casos (95%). Un 68% de los pacientes en el grupo A y un 63% en el grupo B habían recibido la dosis reducida de dabigatrán (110 mg/12h) B; el resto mayoritariamente la dosis de 150 mg/12h. El origen de la hemorragia en el grupo A fue gastrointestinal (41%), intracranial (36%), asociada a traumatismo (18%) y de 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.

La variable principal de eficacia fue el porcentaje máximo de reversión del efecto anticoagulante de dabigatrán en las 4 horas posteriores a la administración de idarucizumab, calculado mediante el TTD o el TCE, ambos correlacionados con la concentración libre de dabigatrán en plasma. Las determinaciones, realizadas por un laboratorio central, estuvieron disponibles para 90 pacientes (51 en el grupo A y 39 en el grupo B). Los valores basales de TTD y TCE fueron normales en un 24% y el 10% de los pacientes, respectivamente, por lo que fueron excluidos del análisis de eficacia.

El TTD se normalizó 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 más del 89% de los pacientes alcanzaron la reversión completa del efecto anticoagulante de dabigatrán calculado mediante los parámetros anteriores. Los resultados obtenidos para TTPa fueron similares. En cuanto a las variables clínicas, la restauración de la hemostasia se alcanzó en el 91% de los pacientes evaluables en el grupo A y en el 92% de los del grupo B. La mediana de tiempo hasta el cese de

hemorragia (grupo A) fue de 9,8 horas (rango 0,2 horas a 62 días) en los pacientes evaluados (n=48). 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<sup>2-3</sup>

La tasa de mortalidad en el estudio REVERSE-AD fue del 21%. De los 123 pacientes tratados con dabigatrán 26 fallecieron (13 en cada uno de los grupos). Las muertes se atribuyeron a la progresión del evento (hemorragia) y también se asociaron a comorbilidades previas. Trece de las muertes ocurrieron en los primeros 5 días del estudio y el resto a partir del sexto. Se observó hemorragia asociada en 8 de las 26 muertes (colapso circulatorio, shock, hemorragia gastrointestinal (n=2), progresión de hemorragia intracranial (n=3) y anemia hemorrágica). En el grupo A, la tasa de mortalidad por hemorragia intracranial fue del 25% (6/24) y por hemorragia gastrointestinal del 11,1% (3/27 pacientes). La única muerte relacionada con un evento trombotico 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 antitrombotico en el momento del evento. Se comunicaron eventos tromboticos en 5 pacientes, ninguno de los cuales estaba en tratamiento antitrombotico en el momento del evento, y en todos los casos, el evento se podía atribuir 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 hipotensión (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 se pudo establecer una relación causal con idarucizumab.

LUGAR EN TERAPÉUTICA<sup>4</sup>

Idarucizumab es un fármaco desarrollado específicamente para revertir de forma urgente el efecto anticoagulante de dabigatrán.

Los datos preliminares de idarucizumab han demostrado su eficacia en la reversión del efecto anticoagulante de dabigatrán, cuantificada por pruebas de coagulación. El diseño del estudio, sin grupo control por razones éticas, presenta muchas limitaciones. Los pacientes incluidos proceden de la práctica clínica y su número es muy reducido (123 en total). La variable principal analizada es subrogada (parámetros de coagulación) y por tanto **se desconoce la contribución de idarucizumab en la reducción de la mortalidad o morbilidad en pacientes tratados con dabigatrán.**

En el estudio REVERSE-AD no todos los pacientes con hemorragia grave tenían alterados los parámetros de coagulación, un 24% presentaron un TTD basal normal, por lo que fueron excluidos del análisis de eficacia<sup>2</sup>. Ello podría deberse a que en la mayoría de casos ya habían transcurrido 12 horas desde la toma del medicamento.

Para evitar el uso innecesario de este antídoto hay que tener en cuenta el tiempo transcurrido desde la última toma de dabigatrán, la función renal y las pruebas de coagulación. Es importante **identificar si existe alteración significativa de los tiempos de coagulación debida a dabigatrán** (TT, TTPa, TTD y TCE). Las pruebas más precisas que mejor se correlacionan con los niveles de dabigatrán (TTD y TCE) no están disponibles en muchos hospitales, en la mayoría de casos solo se puede estimar la exposición a dabigatrán con pruebas cualitativas como el TTPa o el TT.

En los casos de **hemorragia grave**, idarucizumab puede ser eficaz para revertir el efecto de dabigatrán, sin embargo, hay que tener en cuenta los factores que condicionan la evolución de una hemorragia (localización, características clínicas del paciente, enfermedad subyacente, etc.). La administración del antídoto no garantiza el control de la hemorragia. En el estudio REVERSE-AD la mortalidad en el grupo A (pacientes con hemorragia) fue muy alta (13/66) pese a la administración de idarucizumab. Aunque idarucizumab esté indicado se debería **utilizar siempre asociado a las medidas de soporte adecuadas**<sup>5,6</sup>.

Además, son fundamentales las **medidas de tipo preventivo como una adecuada dosificación de dabigatrán**. En este sentido, la dosificación individualizada basándose en las concentraciones plasmáticas de dabigatrán podría reducir el riesgo de hemorragia<sup>7,8</sup>, sin embargo, no es una opción disponible en la práctica clínica habitual. En las personas de mayor riesgo de hemorragia (edad avanzada, bajo peso, insuficiencia renal moderada o con potenciales interacciones) se debe ajustar la dosis de dabigatrán y realizar un seguimiento continuado del riesgo de hemorragia y de la función renal.

A pesar de su limitada evidencia, idarucizumab constituye la única alternativa para revertir específicamente el efecto anticoagulante de dabigatrán en situaciones de urgencia.

El presente documento ha sido redactado por el Comité de Medicamentos Sacyl (CM-SACYL) a partir del Informe de Posicionamiento Terapéutico de Idarucizumab (Praxbind®) disponible en la página web de la AEMPS: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/home.htm#anticoagulantes-orales>



## Bibliografía

1. Ficha técnica Pradaxa. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es>
2. Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. N Engl J Med. 2015; 373:511-20.
3. EPAR idarucizumab. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003986/human\\_med\\_001938.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003986/human_med_001938.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
4. Idarucizumab. Evaluación del RDTC. Disponible en: <http://rdtc.nhs.uk/publications/publication-type/new-drug-evaluations>
5. Guidelines for management of bleeding with dabigatran. Pharmac. New Zealand. Disponible en: <http://www.pharmac.govt.nz/2011/06/13/Dabigatran%20bleeding%20management.pdf>
6. Scott Kaatz, P. Kouides, DA. Garcia, et al. Guidance on the emergent reversal of oral thrombin and factor Xa inhibitors. Am J Hematol 2012; 87:S141-S145.
7. Reilly PA, Lehr T, Haertler S, et al. 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 Feb 4;63(4):321-8.
8. Scridon A, Šerban RC. Laboratory monitoring: a turning point in the use of new oral anticoagulants. Ther Drug Monit. 2016; 38: 12-21.