



NUEVO ANTAGONISTA DEL EFECTO DEL ANTICOAGULANTE DE DABIGATRÁN: IDARUCIZUMAB

Dres. Leandro Barboza, Viviana Dominguez.

Idarucizumab (Praxbind®) corresponde al antídoto específico de dabigatrán etexilato (Pradaxa®) que obtuvo autorización para su uso en pacientes adultos tratados con este anticoagulante oral directo (ACOD) cuando se requiere una reversión urgente del efecto anticoagulante.¹

Dabigatrán corresponde al primer ACOD aprobado en el año 2008, que se caracteriza por inhibir de forma directa, específica y competitiva a la trombina en la cascada de la coagulación impidiendo así la formación de trombos.²

Los episodios de hemorragia son las reacciones adversas más notificadas tanto en los ensayos clínicos como en los datos disponibles de seguimiento en farmacovigilancia tras casi 10 años de utilización. La gran variabilidad interindividual en la respuesta terapéutica de este fármaco sumado a los datos disponibles de riesgo, hacen necesaria la monitorización estricta de sus efectos. Es necesario recordar que al momento de su comercialización se destacó como atributos su mejor perfil de seguridad y la no necesidad de requerir monitorización como si lo requieren los anticoagulantes más antiguos disponibles en el mercado como warfarina.³ Sumado a esto, paradójicamente, tiempo después de la comercialización de los ACOD, se sumó la necesidad del desarrollo de diferentes fármacos con el fin de antagonizar sus efectos, es decir, antídotos, entre los que se destacan andexanet α , aripazina e idarucizumab.⁴

En el año 2015, idarucizumab fue aprobado por las principales agencias internacionales reguladoras de medicamentos en dos indicaciones que requieren la reversión rápida del efecto de dabigatrán: intervenciones quirúrgicas de urgencia o procedimientos urgentes y en pacientes con hemorragias potencialmente mortales o no controladas.⁵

Idarucizumab es un anticuerpo monoclonal que ejerce su acción a través de la unión a dabigatrán, como fármaco de reversión específico. Es un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado (Fab) que se une a dabigatrán con una afinidad muy alta, aproximadamente 300 veces más potente que la afinidad de unión de dabigatrán a la trombina. El complejo idarucizumab-dabigatrán se caracteriza por una constante de asociación rápida y una constante de disociación extremadamente lenta, lo que da lugar a un complejo muy estable.⁵

La aprobación de idarucizumab se basó en el estudio pivotal RE-VERSE AD (A study of the RE-VERSAl Effects of Idarucizumab on Active Dabigatrán), con los datos de los primeros 90 pacientes analizados hasta el año 2015. Corresponde a un estudio multicéntrico, prospectivo, abierto, no aleatorizado y no controlado, finalizado en julio de 2017. Se evaluó el tratamiento de pacientes adultos que presentaron una hemorragia no controlada o potencialmente mortal relacionada con dabigatrán, que requerían reversión según criterio del médico tratante (Grupo A, n= 301) o que necesitaron una intervención quirúrgica o procedimientos urgentes, en un plazo menor a 8 horas, (Grupo B, n= 202), incluyendo un total de 503 pacientes. La variable primaria

analizada fue el porcentaje máximo de reversión del efecto anticoagulante de dabigatrán en las 4 horas posteriores a la administración de idarucizumab, mediante el tiempo de trombina diluido (TTd) o el tiempo de coagulación de ecarina (TCE) determinados de forma centralizada. Estas medidas fueron seleccionadas ya que se correlacionan linealmente con las concentraciones de dabigatrán medido por espectrofotometría. La variable secundaria analizada fue la proporción de pacientes en los que se había restaurado la hemostasia analizada clínicamente mediante el cese de hemorragia para el grupo A y la aparición de hemorragias graves para el grupo B. Se utilizaron dosis de 5 g del fármaco en estudio, administradas en dos dosis de 2.5 g separadas por 15 minutos. ⁶ Para el análisis de la variable primaria se tomaron 461 de los 503 pacientes (91,7%, 276 en el grupo A y 185 en el grupo B) que tuvieron un tiempo prolongado de TTd o TCE. La mediana del porcentaje máximo de reversión dentro de las 4 horas siguientes a la administración de idarucizumab fue 100% (intervalo de confianza [IC] 95%, 100 a 100), según se evaluó a partir del TTd, independientemente de la función renal previa, concentración de dabigatrán previa, edad y sexo del paciente. La mediana de la concentración basal de dabigatrán no unido fue de 110 ng/ml en el grupo A y de 73,6 ng/ml en el grupo B. Luego de la administración de idarucizumab, la concentración plasmática de dabigatrán fue de <20 ng/ml en todos los pacientes, excepto tres pacientes que no pudieron ser evaluados. ⁶ El rango terapéutico de dabigatrán, establecido arbitrariamente, se encuentra entre 50 ng/ml-200 ng/ml. ⁷ Las bajas concentraciones hacen improbable el deterioro de la hemostasia; ya que los tiempos de coagulación correspondientes se encuentran por debajo del límite inferior del rango normal. Las concentraciones de dabigatrán libre permanecieron por debajo de 20 ng/ml durante 24 horas en la mayoría de los pacientes; sin embargo, se observó reaparición de niveles superiores a 20 ng/ml en 114 de 497 pacientes (23,0%) principalmente luego de las primeras 12 horas. Estas elevaciones recurrentes se asociaron a sangrado recurrente o continuo en 10 pacientes en el grupo A y en ninguno de los pacientes del grupo B. De estos 10, 3 recibieron una dosis adicional de idarucizumab. A las 24 horas la mediana de concentración de idarucizumab disminuyó a menos de 1% de la media del pico, un hallazgo consistente con su corta vida media. Sólo 9 de los 503 pacientes (1,8%) recibieron más de 5 g de idarucizumab, incluidos los 3 en el grupo A que tenían sangrado recurrente. En cuanto a las variables clínicas secundarias, el tiempo hasta el cese de la hemorragia no pudo evaluarse en los 98 pacientes con hemorragia intracraneal, debido a la disociación entre el curso clínico y la extensión de la hemorragia. De los 203 pacientes restantes en el grupo A, en 134 (67,7%) se confirmó el cese de sangrado en 24 horas, la mayoría en menos de 2,5 horas. De los 197 pacientes del grupo B sometidos a cirugía o intervención, la hemostasia fue evaluada como normal en 184 pacientes (93,4%), ligeramente anormal en 10 (5,1%) y moderadamente anormal en 3 (1,5%).⁶ Esto fue evaluado mediante los criterios de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia, que define al sangrado mayor como aquel fatal; o que se evidencia sangrado en áreas como ocular posterior, intracraneal, intrarraquídea, pericárdico; y/o descenso de dos puntos de Hb o que requieren más de dos volúmenes de glóbulos rojos.⁸ Se destaca que muchos pacientes recibieron transfusiones y otros factores procoagulantes en el estudio, lo cual sería importante conocer para valorar la gravedad de las alteraciones de la hemostasia. La administración de idarucizumab permitió cirugía o intervención en 197 de los 202 pacientes del grupo B; el tiempo mediano hasta la iniciación del procedimiento fue de 1,6 horas, y 95% presentó hemostasia normal o ligeramente anormal durante el procedimiento según el clínico que analiza los mismos según un score pre establecido. Por lo tanto, según los autores, el uso de idarucizumab permitió una intervención rápida y segura en la mayoría de los pacientes.

Con respecto a la seguridad de idarucizumab, los eventos trombóticos ocurrieron en 24 de los 503 pacientes (4,8%, 14 en el grupo A y 10% en el grupo B) en los 30 días posteriores al tratamiento y en 34 pacientes (6,8%; 19 en el grupo A y 15% en el grupo B) en los 90 días posteriores. Además se informó de 3 posibles eventos de hipersensibilidad, ocurridos dentro de los 5 días

después de la administración de idarucizumab.⁶ La evaluación de inmunogenicidad en estudios previos mostró que si bien se dosificaron niveles de anticuerpos anti-fármaco, estos no parecen afectar eficacia y seguridad del tratamiento, parámetros que están siendo evaluados en estudios ya en curso.⁹ Se reportaron eventos adversos diversos en 117 pacientes (23,3%). La mayoría parecían ser un empeoramiento del evento índice o debido a patologías coexistentes. En el grupo A, el evento más frecuente fue delirio (2,3% de los pacientes); en el grupo B, los eventos más frecuentes fueron paro cardíaco y shock séptico (3,5% y 3,0% de los pacientes, respectivamente).⁴ La tasa de mortalidad fue similar en el grupo A y grupo B (13,5% y 12,6% a los 30 días; 18,8% y 18,9% a los 90 días respectivamente). La mayoría ocurrieron en los primeros 5 días de inclusión en el estudio siendo las principales causas la falla multiorgánica y/o insuficiencia respiratoria.

Entre las principales limitantes que se le plantean al estudio pivotal analizado se destacan:

1. falta de un grupo de control, con lo que ello implica a la hora de valorar la eficacia de un fármaco, donde el ensayo clínico controlado es el patrón de oro. Esto se debió principalmente a que se trata de un tratamiento en pacientes en situación de emergencia, donde un grupo placebo no sería ético a pesar de que se instaure el tratamiento soporte para un sangrado severo.
2. desconocimiento de los valores de TTd y TCE durante la toma de decisión de administración de idarucizumab. Según consta en el protocolo del estudio estaba diseñado para imitar la atención de emergencia de rutina y evitar el retraso en el tratamiento, y no exigía que las pruebas de coagulación basales estuvieran disponibles antes de administrar idarucizumab. Por lo tanto, algunos pacientes tuvieron tiempos normales de coagulación al ingreso, por lo que desconocemos si realmente el efecto fue significativo.
3. no considerar la necesidad de "antídoto" según hora de la última administración de dabigatrán. Así, se observó que la mediana de tiempo desde la última dosis de dabigatrán fue de 15,4 horas, siendo la semivida de dabigatrán de 12 a 14 horas.
4. los parámetros utilizados para evaluar la variable primaria no se encuentran disponibles en todos los centros asistenciales, perdiendo validez externa. Además del hecho de que la relación entre la normalización de las pruebas de laboratorio, y el beneficio clínico en el desenlace de la hemorragia no queda del todo claro en el estudio, siendo esta una variable subrogada, que está en relación directa con la situación individual y comorbilidades de cada paciente.
5. uso de otros tratamientos de soporte en pacientes con sangrados, por ejemplo el concentrado de glóbulos rojos; hecho que puede enmascarar la verdadera eficacia del idarucizumab.

Idarucizumab ha sido autorizado mediante procedimiento acelerado al tratarse de la única opción terapéutica en su indicación. Es clave y se resalta en el propio estudio, la necesidad de la vigilancia postcomercialización útil para monitorizar la efectividad de idarucizumab y para evaluar aún más su seguridad. Si bien su desarrollo era una necesidad, la evidencia disponible sobre su eficacia y seguridad es aún insuficiente para conocer la relación riesgo-beneficio real en estos pacientes y su rol en el tratamiento de esta reacción adversa. Se añade a esta difícil decisión el elevado costo, que ronda los 1.500 dólares los 5 g (2 ampollas 2,5 g por presentación). Idarucizumab podría complementar pero no sustituir, el tratamiento de soporte que se realiza actualmente de los sangrados severos debido a dabigatrán.

Bibliografía

1. Belén Calabozo Freile, Tomás Caro-Patón Carmona, Mercedes Hernando Verdugo, et al. IDARUCIZUMAB. Comité de Medicamentos Sacyl (CM-SACYL). Junta de Castilla y Leon.
2. Ficha técnica Dabigatran (Pradaxa). Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf
3. Domínguez V, Artagaveytia P, Grosso P, Galarraga F, Amigo C, Cuñetti L, Tamosiunas G Los nuevos anticoagulantes directos: una revisión para la reflexión. Disponible en:
http://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/index.php?option=com_content&task=view&id=169&Itemid=69
4. 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
5. Ficha técnica Idarucizumab (Praxbind). Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003986/WC500197462.pdf
6. Charles V. Pollack, Jr., M.D., Paul A. Reilly, Ph.D., Joanne van Ryn, Ph.D., et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. Full Cohort Analysis . published on July 11, 2017, at NEJM.org
7. Reilly PA 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. J Am Coll Card 2014 Feb 4;63 (4):321-8
8. Schuman S, Angeras U, Bergqvist D et al. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. J Thromb Haemost 2010 Jan 8 (1) 202-4
9. Summary of the risk management plan (RMP) for Praxbind (idarucizumab)
EMA/778414/2015 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Risk-management-plan_summary/human/003986/WC500194321.pdf