



Comisión de Evaluación de Medicamentos

DABIGATRÁN ETEXILATO

Prevención tromboembolismo

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Dabigatrán etexilato

Indicación clínica: Prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o cirugía de reemplazo total de rodilla, programadas en ambos casos.

Autora: Josefina Giménez

Revisores: Beatriz Calderón y Gabriel Mercadal

Septiembre 2009

2.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Dabigatrán etexilato

Nombre comercial: Pradaxa®

Laboratorio: Boehringer Ingelheim Internacional GmbH

Grupo terapéutico: Inhibidores directos de la trombina. Código ATC: B01AE

Vía de administración: Oral

Tipo de dispensación: Receta médica. Incluido en la financiación del SNS con aportación reducida (cíbero)

Vía de registro: Centralizado (EMA)

Presentaciones y precio

Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por envase PVP con IVA (€)
Pradaxa 75 mg cápsulas duras	10	660791	27,63
Pradaxa 75 mg cápsulas duras	30	660528	82,89
Pradaxa 75 mg cápsulas duras	60	660529	158,19
Pradaxa 110 mg cápsulas duras	10	660792	27,63
Pradaxa 110 mg cápsulas duras	30	660531	82,89
Pradaxa 110 mg cápsulas duras	60	660532	158,19

3.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA

3.1 Mecanismo de acción

Es un inhibidor directo, competitivo y reversible de la trombina, enzima que cataliza la transformación de fibrinógeno en fibrina en la cascada de coagulación, impidiendo la formación de trombos. Dabigatrán inhibe la trombina libre, la trombina unida a fibrina y la agregación plaquetaria inducida por trombina.

3.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas

AEMyPS/EMA: Prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o cirugía de reemplazo total de rodilla, programadas en ambos casos.

FDA: No comercializado.

3.3 Posología, forma de preparación y administración¹

El tratamiento debe iniciarse dentro de las 1-4 horas posteriores a la cirugía con una única cápsula de 110 mg y debe continuarse con 220 mg, una vez al día. Si la hemostasia no está asegurada, se recomienda retrasar el inicio del tratamiento. En el caso de no iniciar el tratamiento el mismo día de la intervención quirúrgica, debe iniciarse el mismo con dosis de 220 mg c/24h.

Las cápsulas de dabigatrán deben tragarse enteras con agua, con o sin alimentos.

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento creatinina < 30mL/min) está contraindicado. En insuficiencia renal moderada (aclaramiento creatinina 30-50 mL/min), la dosis inicial recomendada es 75 mg una vez al día, y 150 mg una vez al día como dosis de mantenimiento.

En pacientes ancianos (> 75 años) la experiencia es limitada. La dosis recomendada es 75 mg inicialmente y a continuación 150 mg una vez al día.

En pacientes con insuficiencia hepática (elevación de enzimas hepáticas > 2 veces límite superior normalidad), no se recomienda su administración.

En pacientes con peso corporal < 50 Kg o > 110 Kg, la experiencia clínica con la posología es muy limitada. En base a los datos clínicos y farmacocinéticas disponibles el ajuste de dosis no es necesario, pero se recomienda una estrecha monitorización clínica.

En pacientes post-operados que presentan mayor riesgo de hemorragia o con riesgo de sobreexposición, particularmente aquellos con insuficiencia renal moderada, deben tratarse con precaución.

En niños y adolescentes no hay datos de seguridad y eficacia, por lo que no se recomienda en menores de 18 años.

La duración del tratamiento en todos los casos, será de 10 días, para artroplastia de rodilla, y 28-35 días para artroplastia de cadera.

En pacientes que reciban dabigatrán y amiodarona de forma concomitante, deberá reducirse la dosis de dabigatrán a 150 mg diarios.

Para pasar del tratamiento con dabigatrán a un anticoagulante parenteral, se recomienda esperar 24 h después de la última dosis de dabigatrán.

En el caso de desear pasar del tratamiento anticoagulante parenteral a dabigatrán, no se disponen datos, por lo que se recomienda iniciar la administración de dabigatrán antes del momento previsto para administrar la siguiente dosis programada de anticoagulante parenteral.

3.4 Farmacocinética ²

Absorción: Dabigatrán etexilato es un profármaco que es hidrolizado por esterases plasmáticas para transformarse rápida y completamente en dabigatrán, la forma activa en plasma.

La biodisponibilidad es del 6,5%, aproximadamente, y alcanza la Cmáx. a los 30-120 min de su administración en voluntarios sanos, aunque en pacientes post-operados puede prolongarse hasta las 6 h en el primer día, por factores influyentes como la anestesia, la paresia gastrointestinal y los efectos quirúrgicos. Los alimentos no afectan a la biodisponibilidad, pero retrasan la Cmáx unas 2 h. La vida media es de 8-17 h.

Distribución: Unión baja a proteínas plasmáticas (35%). Volumen de distribución: 60-70 L.

Metabolismo: Dabigatrán se metaboliza parcialmente en hígado mediante reacciones de acilglucuronidación, dando cuatro metabolitos activos que suponen cada uno un 10% de la concentración del fármaco en plasma.

Eliminación: Se excreta fundamentalmente en forma inalterada por orina (80%) y en heces (6%).

4.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

4.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se efectúa una búsqueda bibliográfica en Pubmed, con fecha agosto de 2009, con el criterio de búsqueda "dabigatran etexilate", aplicando los límites "Humans", "Randomized Controlled Trial", "Languages: english y spanish" obteniéndose 13 resultados. Se excluyeron los ensayos en que se evaluaba dabigatrán en otras indicaciones y los estudios de biodisponibilidad. La búsqueda se ha ampliado con la revisión del informe EPAR³ de la EMEA (2008). En el mismo se describen 4 ensayos clínicos, uno de fase II y tres de fase III.

Se trata de ensayos randomizados, doble ciego, que comparan dabigatrán con enoxaparina. El ensayo RE-MODEL⁴ (cirugía de rodilla) y el ensayo RE-NOVATE⁵ (cirugía de cadera) comparan dabigatrán con la pauta habitual en Europa, enoxaparina (40 mg/día). El ensayo

RE-MOBILIZE⁶ (cirugía de rodilla) compara dabigatrán con enoxaparina con la pauta habitual americana (30 mg/12h). De fase II, se dispone del ensayo BISTRO II,⁷ diseñado para establecer la eficacia y seguridad de las dosis propuestas de dabigatrán.

No se dispone del informe CDER de la FDA.

Los ensayos clínicos considerados para realizar la evaluación son los tres ensayos fase III:

-Ensayo Pivotal 1160.25. (RE-MODEL). 2101 pacientes en cirugía electiva de sustitución total de rodilla.

-Ensayo Pivotal 1160.48. (RE-NOVATE). 3494 pacientes en cirugía electiva de sustitución total de cadera.

-Ensayo de apoyo. 1160.24 (RE-MOBILIZE). 2615 pacientes en cirugía electiva de sustitución total de rodilla.

Las variables de eficacia consideradas en estos ensayos:

Como **variable principal**: “**Tromboembolismo venoso (TEV) total**”. Es una variable compuesta de: Trombosis Venosa Profunda (TVP) proximal asintomático por venografía + TVP distal asintomático por venografía + TV sintomática confirmado por eco, venografía o autopsia + Embolismo Pulmonar (EP) confirmado no mortal + Mortalidad por todas las causas durante el periodo de tratamiento”.

Y **variables secundarias**: “**TEV mayor**” o “**grave**”: Es una variable compuesta de TVP proximal + EP + TVP relacionado con mortalidad. “**TVP sintomática**”: Es una variable compuesta de TVP proximal o distal sintomática + EP sintomática mortal o no mortal.

Hasta hace unos años, la variable principal TEV total era la recomendada por las agencias reguladoras, pero dado que los eventos no clínicos se presentan con más frecuencia que los eventos clínicos, y tienen mayor peso en el resultado final, la EMEA corrigió sus recomendaciones iniciales que actualmente incluyen de elección la variable principal compuesta: TEV proximal (sintomático o asintomático) + TEP + Mortalidad de origen TEV o por cualquier causa ± TEV distal sintomático.⁸

No existen estudios publicados donde se comparen dabigatrán con otras Heparinas de Bajo Peso Molecular (HBPM) distintas de enoxaparina. No existen estudios publicados donde comparen dabigatrán con rivaroxabán, otro nuevo antitrombótico por vía oral, inhibidor directo del factor Xa, aunque sí se han realizado comparaciones indirectas, donde los autores han considerado a dabigatrán, rivaroxabán y enoxaparina similares en cuanto a costes y beneficios, por lo que se concluye son equivalentes clínicos y equivalentes en coste-efectividad.⁹

4.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Eriksson BI , et al. Oral dabigatrán etexilato vs. subcutaneous enoxaparín for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial J Thromb Haemost 2007; 5: 2178–85.

-Diseño: Ensayo aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, no inferioridad (con un margen delta del 9,2% en la variable principal), en pacientes con cirugía de prótesis total de rodilla.

-Nº de pacientes: Fueron reclutados 2183 pacientes, 2101 aleatorizados (el día antes de la cirugía), de los cuales, 1541, fueron incluidos para estudiar la variable principal de eficacia.

-Tratamiento: Recibieron tratamiento durante 6-10 días con dabigatrán etexilato (150mg/24h ó 220mg/24h) o enoxaparina subcutánea 40mg/día.

D150: 708 pacientes.

D220: 694 pacientes.

Enoxaparina: 699 pacientes

-Criterios de inclusión: Pacientes > 18 años y peso ≥ 40kg, que tienen prevista una artroplastia total de rodilla y que han firmado el consentimiento informado para formar parte del estudio.

-Criterios de exclusión: Diátesis hemorrágicas, problemas de coagulación, historia de enfermedad craneal, cirugía mayor, enfermedad cardiovascular, historia de infarto de miocardio, HTA no controlada en los últimos 3 meses, sangrados gastrointestinales o urogenitales en los últimos 6 meses, alteraciones hepáticas, IR con creatinina < 30ml/min, en tratamiento con AINEs de acción prolongada. Embarazo, y potencial embarazo. Se permitió seguir con AAS <160 mg/día y con coxibs.

-Variable principal: "Tromboembolismo Venoso (TEV) total". Es una variable compuesta de: Trombosis Venosa Profunda (TVP) proximal asintomático por venografía + TVP distal asintomático por venografía + TV sintomática confirmado por ecografía, venografía o autopsia + Embolismo Pulmonar (EP) confirmado no mortal + Mortalidad por todas las causas durante el periodo de tratamiento.

-Tipo de análisis: Grupo completo de análisis (por FAS, *full analysis set*), que incluyó pacientes aleatorizados, intervenidos quirúrgicamente, que recibieron al menos una dosis de medicación del ensayo y con venografías valorables. Análisis PP secundario, solo si < 90% de buen seguimiento.

Variable evaluada	DABIGATRAN 150 mg/24h N= 526	DABIGATRAN 220 mg/24h N =503	ENOXAPARINA 40 mg/24h N =512	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto D220 vs Enoxaparina	P (D220)
Variable principal -Variable compuesta TEV total *	213 (40,5%)	183 (36,4%)	193 (37,7%)	-1,3%	0.0003
VARIABLES SECUNDARIAS					
-TEV prox o distal asintomática	208 (39,5%)	181 (36,0%)	184 (36,0%)	0%	NS
-distal	190 (36,3%)	168 (33,4%)	168 (32,9%)	0,5%	NS
-proximal	18 (3,4%)	13 (2,6%)	16 (3,1%)	-0,5%	NS
-TVP sintomática	3 (0,6%)	1 (0,1%)	8 (1,6%)	-1,5%	NS
-Embolismo Pulmonar no mortal	1 (0,1%)	0	1 (0,1%)	-0,1%	NS
-Mortalidad no asociada a VT	1 (0,1%)	1 (0,1%)	1 (0,1%)	0%	NS
TEV grave muerte	20 (3,8%)	13 (2,6%)	18 (3,5%)	-0,9%	NS

***TEV total:** TEV prox +TEV distal + TVP + EP + Mortalidad.

N= número pacientes; IC= Intervalo de Confianza; RAR=Reducción Absoluta del Riesgo; D220= Dabigatrán 220mg;

NNT= Número Necesario a Tratar; NS: No significativo p>0,05.

El ensayo concluyó la no inferioridad de dabigatrán frente a enoxaparina (RAR: -1,3%). El resultado no atraviesa el valor de no inferioridad fijado en el 9,2 % para la variable principal del estudio (evento tromboembólico), con un valor de P-estadísticamente significativo para la no inferioridad frente a enoxaparina para ambas dosis de dabigatrán en la valoración de la variable principal.

En cuanto a la valoración de la variable principal de seguridad (episodios de sangrado mayor), no se observaron diferencias significativas

Eriksson BI et al: Dabigatrán etexilato versus enoxaparín for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial (RENOVA-TE) Lancet 2007; 370: 949–56.

-Diseño: Ensayo aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, no inferioridad (con un margen delta del 7,7% en la variable principal), en pacientes con cirugía de prótesis total de cadera.

-Nº de pacientes: Fueron reclutados 3613 pacientes, 3494 aleatorizados (el día antes de la cirugía), de los cuales, 2651, fueron incluidos para estudiar la variable principal de eficacia.

-Tratamiento: Recibieron tratamiento durante 28-35 días con dabigatrán etexilato (150mg/24h ó 220mg/24h) o enoxaparina subcutánea 40mg/día.

D150: 1174 pacientes.

D220: 1157 pacientes.

Enoxaparina: 1162 pacientes

-Criterios de inclusión: Pacientes > 18 años y peso \geq 40kg, que tienen prevista una artroplastia total electiva unilateral de cadera y que han firmado el consentimiento informado para formar parte del estudio.

-Criterios de exclusión: Diátesis hemorrágicas, problemas de coagulación, historia de enfermedad craneal, cirugía mayor, enfermedad cardiovascular, historia de infarto de miocardio, HTA no controlada en los últimos 3 meses, sangrados gastrointestinales o urogenitales en los últimos 6 meses, alteraciones hepáticas, IR con creatinina < 30ml/min, en tratamiento con AINEs de acción prolongada. Embarazo, y potencial embarazo. Se permitió seguir con AAS < 160 mg/día y con coxibs.

-Variable principal: "Tromboembolismo Venoso (TEV) total". Es una variable compuesta de: Trombosis Venosa Profunda (TVP) proximal asintomático por venografía + TVP distal asintomático por venografía + TV sintomática confirmado por ecografía, venografía o autopsia + Embolismo Pulmonar (EP) confirmado no mortal + Mortalidad por todas las causas durante el periodo de tratamiento.

-Tipo de análisis: Grupo completo de análisis (por FAS, *full analysis set*), que incluyó pacientes aleatorizados, intervenidos quirúrgicamente, que recibieron al menos una dosis de medicación del ensayo y con venografías valorables. Análisis PP secundario, solo si < 90% de buen seguimiento.

Variable evaluada	DABIGATRAN 150 mg/24h N= 874	DABIGATRAN 220 mg/24h N =880	ENOXAPARINA 40 mg/24h N =897	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto D220 vs Enoxaparina	p (D220)
Variable principal -Variable compuesta *TEV total	75 (8,6%)	53 (6,0%)	60 (6,7%)	-0,7 %	<0,0001
Variables secundarias					
-TEV prox o distal asintomática	63 (7,2%)	40 (4,6%)	56 (6,3%)	-1,7%	NS
-distal	35 (4,0%)	22 (2,5%)	24 (2,7%)	-0,2%	NS
-proximal	28 (3,2%)	18 (2,0%)	32 (3,5%)	-1,5%	NS
-TVP sintomática	9 (0,8%)	6 (0,5%)	1 (0,1%)	0,4%	NS
-Embolismo Pulmonar no mortal	1 (0,1%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)	0,1%	NS
-Mortalidad no asociada a VT	3 (0,3%)	3 (0,3%)	0 (0 %)	0,3%	NS
TEV grave muerte	38 (4,3%)	28 (3,1%)	36 (3,9%)	-0,8%	0.33

***TEV total:** TEV prox +TEV distal + TVP + EP + Mortalidad.

N= número pacientes; IC= Intervalo de Confianza; RAR=Reducción Absoluta del Riesgo; D150= Dabigatrán 150 mg; D220= Dabigatrán 220mg; NNT= Número Necesario a Tratar; NS= No significativo p>0,05.

El estudio demuestra la no inferioridad de dabigatrán frente a enoxaparina (RAR: -0,7%). El resultado no atraviesa el valor de no inferioridad fijado en el 7,7 % para la variable principal del estudio (evento tromboembólico).

The RE-MOBILIZE Writing Committee: Oral Thrombin Inhibitor Dabigatran Etexilate vs North American Enoxaparin Regimen for Prevention of Venous Thromboembolism After Knee Arthroplasty Surgery. The Journal of Arthroplasty 2009; 24, 1: 1-9.

-Diseño: Ensayo aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, no inferioridad (con un margen del 9,2% en la variable principal), en pacientes con cirugía de prótesis total de **rodilla**.

-Nº de pacientes: Fueron reclutados 3016 pacientes, 2615 aleatorizado (el día después de la cirugía), de los cuales, 1896, fueron incluidos para estudiar la variable principal de eficacia.

-Tratamiento: Recibieron tratamiento durante **12-15 días** con dabigatran (150mg/24h ó 220mg/24h), primera dosis tras 6-12h tras cirugía, o enoxaparina subcutánea 30 mg/12 h, primera dosis 12-24h tras cirugía.

D150: 877 pacientes.

D220: 862 pacientes.

Enoxaparina: 876 pacientes

-Criterios de inclusión: Pacientes > 18 años y peso ≥ 40kg, que tienen prevista una que tienen prevista una artroplastia total de rodilla y que han firmado el consentimiento informado para formar parte del estudio.

-Criterios de exclusión: Diátesis hemorrágica, cirugía mayor o traumatismos previos, historia de infarto de miocardio en los últimos 3 meses. Antecedentes de ictus hemorrágico o enfermedad intracraneal aguda, HTA no controlada, sangrados gastrointestinales, urogenitales en los últimos 6 meses, alteraciones hepáticas graves, IR con ClCr < 30 mL/min, anticoagulantes o AINES de acción prolongada durante el tratamiento. Neoplasia, mujer en edad fértil. Se permitió seguir con AAS <160 mg/día y con coxibs.

-Variable principal: "Tromboembolismo Venoso (TEV) total". Es una variable compuesta de: Trombosis Venosa Profunda (TVP) proximal asintomático por venografía + TVP distal asintomático por venografía + TV sintomática confirmado por ecografía, venografía o autopsia + Embolismo Pulmonar (EP) confirmado no mortal + Mortalidad por todas las causas durante el período de tratamiento.

-Tipo de análisis: Grupo completo de análisis (por FAS, *full analysis set*), que incluyó pacientes aleatorizados, intervenidos quirúrgicamente, que recibieron al menos una dosis de medicación del ensayo y con venografías valorables. Análisis PP secundario, solo si < 90% de buen seguimiento.

Variable evaluada	DABIGATRAN 150 mg/24h N= 649	DABIGATRAN 220 mg/24h N =604	ENOXAPARINA 30 mg/12h N =643	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto D220 vs Enoxaparina	p (D220)	NNT (IC 95%)
Variable principal -Variable compuesta *TEV total	219 (33,7%)	188 (31,1%)	163 (25,3%)	5,8 % (0,8%-10,8%)	<0,05	18 (10-126)
Variables secundarias						
-TEV prox o distal asintomática	219 (33,7%)	188 (31,1%)	163 (25,3%)	3,6 %	NS	NC
-distal	198 (30,5%)	167 (27,6%)	148 (23,0%)	0,7 %	NS	NC
-proximal	20 (3,1%)	14 (2,3%)	10 (1,6%)	0,5%	NS	NC
-TVP sintomática	6 (0,9%)	5 (0,6%)	6 (0,1%)	0,2%	NS	NC
-Embolismo Pulmonar no mortal	0 (0%)	6 (1,0%)	5 (0,8%)	0	NS	NC
-Mortalidad no asociada a VT	1 (0,2%)	0 (0%)	0 (0 %)	0	NS	NC
TEV grave muerte	20 (3,0%)	21(3,4%)	15 (2,2%)	1,20%	NS	NC

***TEV total:** TEV prox +TEV distal + TVP + EP + Mortalidad.

N= número pacientes; IC= Intervalo de Confianza; RAR=Reducción Absoluta del Riesgo; D150= Dabigatran 150 mg; D220= Dabigatran 220mg; NNT= Número Necesario a Tratar; NS: No significativo p>0,05, NC: No calculado ya que p>0,05.

El estudio demuestra la inferioridad de dabigatran frente a enoxaparina 30 mg c/12h (RAR: 5,8%, IC 95% 0,8-10,8%). El margen superior del IC 95% supera el valor de no inferioridad fijado en el 9,2%, para la variable principal del estudio (evento tromboembólico), con un NNT de 18 (10-126).

4.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

Los ensayos realizados hasta el momento han evaluado la eficacia de dabigatrán frente a enoxaparina que podemos considerar un comparador adecuado, ya que enoxaparina, junto a otras HBPM, es el tratamiento de referencia empleado actualmente en la práctica clínica para la indicación evaluada.

Todos los ensayos han sido de no-inferioridad en los que se estableció un margen de no-inferioridad (delta) de 7,7% y 9.2% lo que supone 2/3 de los resultados obtenidos en estudio de enoxaparina vs placebo (con un IC95%).⁶ Los márgenes de no-inferioridad de los ensayos utilizados fueron acordes con las recomendaciones establecidas.

A pesar de que en la variable compuesta empleada hay un porcentaje de eventos venográficos asintomáticos -que no tienen consecuencias clínicas-, la variable evaluada coincide con la que disponemos para enoxaparina, por lo que los resultados obtenidos en este caso son comparables. En todos los ensayos, para prevenir el sesgo la valoración de todos los componentes de la variable principal compuesta, ésta fue evaluada por un Comité de expertos independiente y cegado, y permite establecer comparaciones entre ambos regímenes terapéuticos como profilaxis.

La población incluida en los ensayos, como en muchos de los ensayos clínicos, excluyó pacientes de riesgo y podría limitar su validez externa: sólo un 6% con insuficiencia renal moderada, un tercio con IR leve y un 20 % con más de 75 años.

Los resultados de los ensayos RE-MOBILE y RE-NOVATE mostraron la no-inferioridad de dabigatrán frente a enoxaparina en prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo total de rodilla o de cadera, a las dosis y duración de tratamiento habitual en nuestro ámbito.

Por otro lado, los resultados del ensayo RE-MOBILIZE, llevado a cabo en EEUU donde la pauta es enoxaparina 30mg/12h, no demostró la no-inferioridad de dabigatrán frente a enoxaparina.

Hay que considerar el diferente resultado de eficacia entre la pauta europea de enoxaparina (RE-MOVE) y la pauta americana (RE-MOBILIZE), además el momento de inicio de la profilaxis y la duración media del tratamiento (13 días vs 8 días), además de otros factores que se muestran en la siguiente tabla.⁶

Diseño y variables en los ensayos RE-MOBILIZE y RE-MODEL.

Table 6. Comparison of Factors for Enoxaparin-Treated Patients in North American RE-MOBILIZE and European RE-MODEL Dabigatran Etexilate Knee Arthroplasty Trials

	RE-MOBILIZE	RE-MODEL
n	868	694
Study centers	Primarily North America	Europe, Australia, South Africa
Enoxaparin dosing	30 mg BID	40 mg every day
Start time	12-24 h after surgery	evening before surgery
Mean time to first sc injection in relation to surgery	20 h	-14 h
Mean days of treatment	13	8
Total VTE rate in enoxaparin arm	25%	36%
Proportion of VTE that was asymptomatic	153/163 (93.3%)	184/193 (95.3%)
Symptomatic VTE or death	10/163 (6.1%)	9/193 (5.5%)
Major bleeding events	12/868 (1.4%)	9/694 (1.3%)
Clinically relevant, nonmajor bleeding events	21/868 (2.4%)	37/694 (5.3%)

Desde el punto de vista metodológico, el análisis de resultados de los ensayos de no-inferioridad debería hacerse sobre la población por protocolo. En el caso de de los ensayos de de dabigatrán que hemos valorado para esta indicación, el análisis se realizó sobre el grupo completo de análisis (por FAS, *full analysis set*), que incluyó pacientes aleatorizados, intervenidos quirúrgicamente, que recibieron al menos una dosis de medicación del ensayo y con venografías valorables. Si bien no es lo recomendado por las guías del CHMP, los ensayos también incluyeron el análisis de resultados sobre la población por protocolo que mostró resultados similares.³

La eficacia clínica de dabigatrán en la profilaxis de eventos tromboembólicos tras cirugía electiva de rodilla y cadera ha demostrado su no-inferioridad frente a enoxaparina a dosis y duración de tratamiento de uso habitual.

4.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

- **Metanálisis:**

Sólo disponemos de un metanálisis¹⁰ publicado:

Wolowacz SE et al. Thromb Haemost. 2009 Jan;101(1):77-85. Efficacy and safety of dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism following total hip or knee arthroplasty. A meta-analysis.

Objetivo: Comparar la eficacia y seguridad de dabigatrán versus enoxaparina en pacientes con cirugía de prótesis total de **rodilla o cadera**.

Criterios de inclusión/exclusión: Se analizaron los 3 ensayos clínicos randomizados fase III: RE-MODEL, RE-NOVATE y RE-MOBILIZE.

Primero se comparó RE-MODEL Y RE-NOVATE, y luego los 3 juntos.

Los resultados no muestran diferencias significativas en cuanto a eficacia y seguridad al comparar dabigatrán y enoxaparina, tanto en el primer ensayo (RE-MODEL + RE-NOVATE) ($p > 0,15$) como en el segundo (RE-MODEL + RE-NOVATE + RE-MOBILIZE) ($p > 0,30$).

- **Revisiones:**

Entre las revisiones encontradas (32), cabe destacar dos:

- Una revisión publicada por Baetz BE et al.¹¹ en 2008 en la revista *Pharmacotherapy*, donde compara dabigatrán etexilato con otros antitrombóticos como warfarina, el anticoagulante oral empleado en EEUU, y con HBPM.

Se analizan todos los estudios pivotaes pre-comercialización de dabigatrán, BISTRO II⁷ y BISTRO I¹³. Concluyen que la eficacia y seguridad de dabigatrán es similar a enoxaparina, o al menos, no inferior.

- La revisión publicada por Karthikeyan G, et al¹² en 2009 en la revista de medicina interna, *Pol Arch Med Wewn*, realiza una revisión de los nuevos anticoagulantes orales comercializados (dabigatrán, rivaroxabán y apixabán), que comparados con enoxaparina han demostrado eficacia y seguridad similar. El futuro de estos fármacos aún está en desarrollo, pues se siguen realizando ensayos clínicos de seguridad a largo plazo y también en otras indicaciones.

4.4 Evaluación de fuentes secundarias

- **Guía NICE¹⁴:**

Dabigatrán se considera una opción coste-efectiva de forma similar a otros tratamientos recomendados por NICE como son las HBPM y fondaparinux, para la prevención primaria de cirugía mayor ortopédica.

- **Common Drug Review de la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CEDAC)¹⁵:**

La agencia canadiense no incluye dabigatrán en la prestación sanitaria basándose en los resultados del estudio RE-MOBILIZE, donde enoxaparina 30 mg c/12h, pauta aprobada en Canadá, presenta menos eventos tromboembólicos en pacientes con artroplastia de rodilla.

- **Scottish Medicines Consortium NHS Scotland¹⁶:**

Se acepta dabigatrán en la prevención del tromboembolismo en adultos con cirugía electiva de reemplazo total de cadera y de rodilla.

- **Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee (MTRAC)¹⁷:**

Clasifican a dabigatrán como categoría B (lugar de recomendación para su prescripción): prescripción de forma restringida en condiciones definidas; y categoría Q3 (posicionamiento en cuanto a eficacia y seguridad): evidencia fuerte, lugar en terapéutica bajo.

- **Revue Prescrire 2008¹⁸:**

A la evidencia disponible en los ensayos clínicos, concluye que dabigatrán no aporta nada nuevo al arsenal terapéutico ya existente.

Destaca el posible atractivo el fármaco, al no ser necesario realizar controles bioquímicos, y la administración oral, frente al inconveniente de esto último en pacientes con vómitos durante el postoperatorio.

- Comisiones evaluadoras en nuestro país:

Informe Sacylime¹⁹ Nº 1 - 2009: Coste muy superior al comparador. La ventaja de la administración vía oral se ve comprometida por la posible aparición de vómitos tras la intervención.

Informe Región de Murcia²⁰ Nº 7 – 2009: Innovación moderada. Aporta alguna mejora.

Informe Servicio Cántabro Salud²¹ Nº 1/2009: Modesta mejora.

Evaluación farmacoterapéutica de nuevos medicamentos nº3/2009. Subdirección General de Farmacia y Productos Sanitarios del Servicio Gallego de Salud: Modesta mejora terapéutica.

5.- EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

5.1 Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

En los ensayos realizados antes de la comercialización el efecto adverso más frecuente fue el sangrado (14%). Los sangrados graves (incluyendo los sangrados en el sitio de la herida) ocurrieron en menos del 2% de los casos.

A continuación se exponen los efectos adversos de mayor incidencia todos los ensayos clínicos, que acumulan un total de 10.080 pacientes tratados con dabigatrán.

<i>Incidencia de efectos adversos en todos los ensayos</i>			
EFEECTO ADVERSO	Dabigatrán 150 mg c/24h	Dabigatrán 220 mg c/24h	Enoxaparina 40 mg c/24h o 30 mg c/12h
PACIENTES TRATADOS	2737	2682	3108
Náuseas	21.2%	20.5%	25%
Vómitos	16.0%	16.8%	16.8%
Estreñimiento	11.0%	11.9%	12.3%
Insomnio	8.2%	7.8%	8.1%
Edema periférico	7.3%	6.4%	5.9%
Hipopotasemia	1.2%	1.6%	0.9%

5.2 Seguridad. Ensayos Clínicos disponibles

En general las tasas de efectos adversos graves en los ensayos fueron 6.6% para dabigatrán 220 mg, 7.2% para dabigatrán 150 mg y 6.8% para enoxaparina, y fueron la causa de suspensión de tratamiento en 6.1%, 5.4% y 5.3% de los casos respectivamente.

En los ensayos pivotaes de dabigatrán no se encontraron diferencias significativas en la incidencia de episodios hemorrágicos graves, moderados o leves. Las tasas de abandonos por

ésta causa no fueron estadísticamente significativas (0.16% para dabigatrán 220 mg vs. 0.06% con enoxaparina).

A continuación se desglosa la incidencia de sangrado durante el período de tratamiento en los 4 ensayos clínicos, donde:

Hemorragia mayor o grave: Hemorragia mortal, en órgano vital, clínicamente manifiesta y asociada a reducción de Hb 20 g/L o más, y que requiere transfusión de dos o más unidades de concentrado de hematíes o de sangre total, justifica un cese de tratamiento o motiva una reintervención.

Hemorragia no mayor clínicamente relevante: En lugar distinto de la zona quirúrgica que provocó un descenso brusco de la Hb y la transfusión de 2 unidades de sangre.

Hemorragia menor o leve: No cumplen criterios de gravedad.

Randomización postoperatoria de los pacientes ENSAYO (1160.24): RE-MOBILIZE					
Efecto adverso	Dabigatrán <150mg/12h	Dabigatrán 150mg/día	Dabigatrán 220mg/día	Dabigatrán >220mg/24h	Enoxaparina
Hemorragia mayor	-	5 (0.6%)	5 (0.6%)	-	12 (1.4%)
Hemorragia no mayor clínicamente relevante	-	22 (2.5 %)	23 (2.7%)	-	21 (2.4%)
Hemorragia menor o leve	-	45 (5.2%)	46 (5.4%)	-	51 (5.9%)
No hemorragia	-	799 (91.7%)	783 (91.4%)	-	784 (90.3%)
Randomización preoperatoria de los pacientes ENSAYOS (1160.19, 1160.25, 1160.48): BISTRO II, RE-MODEL, RE-NOVATE					
Efecto adverso	Dabigatrán <150mg/12h	Dabigatrán 150mg/día	Dabigatrán 220mg/día	Dabigatrán >220mg/24h	Enoxaparina
Hemorragia mayor	1 (0.3%)	24 (1.3%)	33 (1.8%)	49 (4.2%)	35 (1.6%)
Hemorragia no mayor clínicamente relevante	9 (2.3%)	103 (5.5%)	88 (4.8%)	48 (4.1%)	87 (3.9%)
Hemorragia menor o leve	16 (4.1%)	131 (7.0%)	130 (7.1%)	91 (7.8%)	168 (7.5%)
No hemorragia	363 (93.3%)	1608 (86.2%)	1574 (86.2%)	980 (83.9%)	1950 (87.1%)

Se observó una diferencia en la frecuencia de sangrado en las aleatorizaciones pre y postoperatorias. Además, se observa que la frecuencia de hemorragia en los pacientes tratados con dabigatrán es directamente proporcional a la dosis administrada.

La frecuencia de eventos coronarios agudos (angor inestable, infarto de miocardio y muerte de causa cardíaca) fue baja y no difería de manera significativa entre los grupos de tratamiento, lo que apunta a la ausencia de episodios de hipercoagulabilidad con la suspensión del tratamiento.

En cuanto a la valoración de los efectos adversos a nivel hepático la incidencia de aumento de las transaminasas >3x de la normalidad fue comparable entre dabigatrán y enoxaparina. En todos los casos los niveles volvieron a la normalidad durante el seguimiento. Estos datos son importantes ya que dabigatrán está relacionado con ximelagatrán, otro antitrombótico retirado del mercado en 2006 debido a la aparición de cuadros graves de hepatotoxicidad.

5.3 Fuentes secundarias sobre seguridad

- Revue Prescrire 2008¹⁸:

Faltan datos sobre efectos secundarios principalmente en pacientes frágiles, mayores de 75 años y con insuficiencia renal moderada, así como datos sobre ciertos efectos adversos, principalmente infección de la herida quirúrgica.

5.4 Precauciones de empleo en casos especiales¹

Precauciones:

- Insuficiencia hepática: No se recomienda su uso. El valor de ALT debe determinarse como parte de la evaluación preoperatoria estándar.
- Riesgo hemorrágico: Se recomienda estrecha monitorización clínica en situaciones de riesgo de hemorragia.
- Anestesia espinal/epidural/punción lumbar: No se recomienda su uso en pacientes a los que se administra anestesia mediante catéteres epidurales permanentes tras una intervención. La administración de la primera dosis de dabigatrán debe realizarse como mínimo 2h después de retirar el catéter.
- Cirugía fractura cadera: No se recomienda su uso.
- Colorantes: Las cápsulas duras de dabigatrán contienen el colorante amarillo anaranjado (E110), que puede producir reacciones alérgicas.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a dabigatrán o a alguno de los excipientes.
- Pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento creatinina < 30 mL/min).

Embarazo y lactancia:

No existen datos suficientes sobre la utilización de dabigatrán en mujeres embarazadas, por lo que no debe utilizarse durante el embarazo, excepto si fuese claramente necesario.

Las mujeres en edad fértil deben evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento con dabigatrán.

Interacciones:

Anticoagulantes y medicamentos antiagregante plaquetarios: No se recomienda el uso concomitante con heparinas no fraccionadas y derivados de heparina, HBPM, fondaparinux, desirudina, medicamentos trombolíticos, antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, clopidogrel, ticlopidina, dextrano, sulfpirazona y antagonistas de la vitamina K.

Debe tenerse en cuenta que la heparina no fraccionada puede administrarse para mantener un catéter venoso central o arterial obstruido.

Interacciones relacionadas con el perfil metabólico de dabigatrán etexilato y dabigatrán: No son metabolizados por el sistema del citocromo P450 y no ejercen efectos *in vitro* sobre las enzimas del citocromo P450 humano. Por lo tanto, no se esperan interacciones medicamentosas relacionadas con dabigatrán.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): Debido al riesgo de hemorragia, especialmente con AINEs con semividas de eliminación >12 horas, se recomienda una estrecha vigilancia.

Interacciones con transportadores: Amiodarona: Debe reducirse la dosis a 150 mg diarios de Pradaxa en aquellos pacientes que reciban dabigatrán etexilato y amiodarona de forma concomitante.

Debe tenerse precaución con los inhibidores potentes de glicoproteína-P como verapamilo, claritromicina y otros. Quinidina está contraindicado.

Inductores de la glicoproteína-P: Rifampicina o Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) pueden disminuir la exposición sistémica a dabigatrán.

6.- ÁREA ECONÓMICA

6.1 Coste tratamiento / DDD y coste del tratamiento completo.

Coste de tratamiento/día y coste de tratamiento completo [♦]			
DDD	Dabigatrán 150 mg/día	Dabigatrán 220 mg/día	Enoxaparina 40 mg/día
Coste (€) / día (PVP+IVA)*	5,52**	5,52**	4,43***
Coste (€) / tratamiento completo	52,4 AR 162,8 AC	52,4 AR 162,8 AC	44,3 AR 132,9 AC
Coste diferencial	---	---	-8,1 € AR (-15%) -29,9 € AC (-18%)

[♦] Tratamiento completo para artroplastia de rodilla (AR) son 10 días y para artroplastia de cadera (AC) 30 días.
*Fuente: GAIA. Gestor de la Prestación Farmacéutica. Catálogo Corporativo Ib-Salut. Año 2009 (Septiembre).
** Obtenido a partir del precio de referencia de Pradaxa 75 y 110 mg 10 comprimidos. Primera dosis 1 comprimido c/24h y posteriormente 2 comp c/24h.
*** Obtenido a partir del precio de Clexane 40 mg 10 jeringas precargadas.

6.2 Impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria

Coste de tratamiento/día y coste de tratamiento completo [♦]			
	Dabigatrán 150 mg/día	Dabigatrán 220 mg/día	Enoxaparina 40 mg/día
Dosis (mg/día)	150	220	40
Coste (€) / día (PVP+IVA)*	5,52**	5,52***	4,43***
Coste (€) / tratamiento completo	27,6 AR 138 AC	27,6 AR 138 AC	22,15 AR 110,75 AC
Coste diferencial	---	---	-5,45 € AR (-19%) -27,25 € AC (-19%)

[♦] Tratamiento completo para artroplastia de rodilla (AR) son 10 días y para artroplastia de cadera (AC) 30 días.
*Fuente: GAIA. Gestor de la Prestación Farmacéutica. Catálogo Corporativo Ib-Salut. Año 2009 (Septiembre).
** Obtenido a partir del precio de referencia de Pradaxa 75 y 110 mg 10 comprimidos. Primera dosis 1 comprimido c/24h y posteriormente 2 comp c/24h.
*** Obtenido a partir del precio de Clexane 40 mg 10 jeringas precargadas.
**** Se ha hecho el cálculo de manera que el hospital asume 5 días de tratamiento y atención primaria asume el resto.

7.- ÁREA DE CONCLUSIONES

7.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta. Lugar en terapéutica.

Dabigatrán etexilato es un profármaco que se transforma rápida y completamente en dabigatrán, la forma activa en plasma. Está indicado en 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, programadas en ambos casos.

Para esta indicación se dispone únicamente de estudios comparativos frente a enoxaparina, aunque sí se han realizado comparaciones indirectas, donde los autores han considerado a dabigatrán, rivaroxabán y enoxaparina similares en cuanto a costes y beneficios, por lo que se concluye son equivalentes clínicos y equivalentes en coste-efectividad.⁸

La **eficacia** y **seguridad** de dabigatrán se ha establecido en base a dos ensayos pivotaes (RE-MODEL y RE-NOVATE) y un ensayo de apoyo (RE-MOBILIZE), en que se comparó frente a una pauta que no coincide con la práctica clínica habitual.

Los estudios pivotaes demuestran la no inferioridad de dabigatrán (220 mg/24h ó 150 mg/24h) en la prevención de TEV frente a enoxaparina (40 mg c/24h), sin presentar diferencias relevantes en cuanto a suspensión por efectos adversos graves ni el riesgo de sangrado.

No se encontraron diferencias significativas en las complicaciones hemorrágicas (variable principal de seguridad) entre dabigatrán y enoxaparina. Los efectos adversos más frecuentes fueron: náuseas (20,5%), vómitos (16,8%), estreñimiento (11,9%), insomnio (7,8%), edema periférico (6,4%) e hipopotasemia (1,6%).

La frecuencia de eventos coronarios agudos (angor inestable, infarto de miocardio y muerte de causa cardíaca) fue baja y no difería de manera significativa entre los grupos de tratamiento, lo que apunta a la ausencia de episodios de hipercoagulabilidad con la suspensión del tratamiento.

En cuanto a la valoración de los efectos adversos a nivel hepático la incidencia de aumento de las transaminasas >3x de la normalidad fue comparable entre dabigatrán y enoxaparina. En todos los casos los niveles volvieron a la normalidad durante el seguimiento. Estos datos son importantes ya que dabigatrán está relacionado con ximelagatrán, otro antitrombótico retirado del mercado en 2006 debido a la aparición de cuadros graves de hepatotoxicidad.

Los resultados de seguridad y seguimiento de dabigatrán para esta indicación a corto plazo, se han establecido en un periodo de tiempo adecuado para el tipo de patología (se trata de un tratamiento agudo), aunque desconocemos por el momento sus efectos adversos a largo plazo o los que podrían derivarse de pautas de tratamiento crónicas. Los próximos resultados de los

estudios con dabigatrán en otras indicaciones, en el que se emplean tratamientos a largo plazo, nos permitirán disponer de más datos de seguridad.

Cabe destacar que en caso de sobredosis accidental, no existe a día de hoy ningún antídoto para revertir su efecto.

La **conveniencia** que supone la administración por vía oral, constituye la principal ventaja terapéutica de dabigatrán, ya que supone una innovación dentro de la terapia anticoagulante, respecto a la administración subcutánea de las HBPM.

La vía de administración oral, ofrece en general inconvenientes en el post-operatorio inmediato en el que los pacientes pueden presentar náuseas y vómitos. Esto podría dificultar en algunos casos el inicio del tratamiento (se recomienda administrar dabigatrán tras las horas 1-4 h de la intervención) y no se dispone de información sobre la necesidad de repetir la administración de dabigatrán en caso de vómito. A pesar de esto, los datos de que disponemos en los ensayos pivotaes (RE-MODEL y RE-NOVATE) el tiempo medio de toma de la primera dosis oral tras la intervención fue de 3.5 h.

Cabe pensar que la principal ventaja sería al alta hospitalaria, donde la administración oral del fármaco puede favorecer la adherencia, pero sería importante reforzar la pauta posológica correcta (tomar dos cápsulas, no una cada 12 horas), sobre todo en personas de edad avanzada.

El **coste** del tratamiento completo con dabigatrán (10 días para artroplastia de rodilla y 30 en artroplastia de cadera) supera al del tratamiento con enoxaparina (15%, (8,1€) y 18%, (29,9€) para artroplastia de rodilla y cadera, respectivamente), teniendo en cuenta únicamente costes directos del tratamiento y obviando costes indirectos (p.ej: administración de enoxaparina en centro de salud al alta hospitalaria), aunque en algunos hospitales se dispensa el tratamiento completo de enoxaparina al alta.

En resumen, dabigatrán ha demostrado un beneficio/riesgo muy similar a enoxaparina, tratamiento de elección en la profilaxis del tromboembolismo venoso en cirugía electiva de rodilla y cadera, con perfil de seguridad a corto plazo similar, que ofrece la ventaja de la administración oral frente a un mayor coste.

Por todo lo anterior, dabigatrán podría ser una alternativa válida en algún grupo de pacientes, fundamentalmente al alta hospitalaria.

Por todo ello, en este momento se considera **dabigatrán “modesta mejora terapéutica”**.

8.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Ficha Técnica de Pradaxa®. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/pradaxa/H-829-PI-es.pdf> [Consultada: 10/08/09].
2. Marco P et al. Nuevos anticoagulantes orales: características de las moléculas, mecanismos de acción, farmacocinéticas y farmacodinámicas. *Med Clin (Barc)* 2008; 131(supl 2):66-69.
3. Informe EPAR de la EMEA. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/pradaxa/H-829-en6.pdf> [Consultada: 10/08/09].
4. Eriksson BI et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial *J Thromb Haemost* 2007;5:2178-85.
5. Eriksson BI et al: Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial (RENOVA-TE) *Lancet* 2007;370:949-56.
6. The RE-MOBILIZE Writing Committee: Oral Thrombin Inhibitor Dabigatran Etexilate vs North American Enoxaparin Regimen for Prevention of Venous Thromboembolism After Knee Arthroplasty Surgery. *The Journal of Arthroplasty* 2009;24,1: 1-9.
7. Eriksson BI et al: A new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, compared with enoxaparin for prevention of thromboembolic events following total hip or knee replacement: the BISTRO II randomized trial. *J Thromb Haemost*, 2005;3:103-111.
8. COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products for prophylaxis of high intra- and post-operative venous thromboembolic risk. Disponible en: http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/70798en_fin.pdf. [Consultada: 14/10/09].
9. Autores. Informe de (nombre medicamento-indicación). Hospital. Fecha del informe. Página web de GENESIS F Puigventos, L Periañez. Dabigatran en prevención de tromboembolismos en cirugía electiva de sustitución de prótesis de rodilla y de cadera. Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica. Hospital Universitario Son Dureta. Junio 2009. Disponible en: <http://genesis.sefh.es/Enlaces/InformesHospitales.htm> [Consultada: 15/09/09].
10. Wolowacz SE et al. *Thromb Haemost*. 2009 Jan;101(1):77-85. Efficacy and safety of dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism following total hip or knee arthroplasty. A meta-analysis.
11. Baetz BE et al. Dabigatran etexilate: an oral direct thrombin inhibitor for prophylaxis and treatment of thromboembolic diseases. *Pharmacotherapy*. 2008 Nov;28(11):1354-73.
12. Karthikeyan G, et al. New oral anticoagulants: not quite there yet. *Pol Arch Med Wewn* 2009 Jan-Feb;119(1-2):53-8.
13. Eriksson BI et al. Dose escalating safety study of a new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, in patients undergoing total hip replacement: BISTRO I. *J Thromb Haemost*. 2004 Sep;2(9):1573-80.
14. NICE. Final appraisal determination. Dabigatran for the prevention of venous thromboembolism after total hip or total knee replacement in adults. July 2008. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/DabigatranFAD.pdf> [Consultada: 01/09/09].
15. CEDAC. Canadian Agency for drugs and technologies in Health. Final recommendation on reconsideration. Dabigatran etexilate. 21 Jan 2009. Disponible en: http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Pradox_March-3-2009.pdf. [Consultada: 01/09/09].
16. Scottish Medicines Consortium NHS Scotland. Dabigatran 466/08. Jun 2008. Disponible en: <http://www.scottishmedicines.org.uk/smc/files/dabigatran%20etexilate%20Pradaxa%20FINAL%20May%202008%20for%20website.pdf> [Consultada: 01/09/09].
17. MTRAC. Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee. Dabigatran. Verdict and summary Set 2008. Disponible en: <http://www.keele.ac.uk/schools/pharm/MTRAC/ProductInfo/verdicts/D/Dabigatran.pdf> [Consultada: 01/09/09].
18. Prescrire Rédaction- Pradaxa®. En rester à une héparine, Vieux Connu. *Rev. Prescrire*. 2008;28:806-10.

19. Informe Sacylme. Nº 1 – 2009. Dabigatrán. Junta de Castilla y León.
20. Evaluación Farmacoterapéutica. Nº 7, 2009. Dabigatrán (DOE). Centro de información y evaluación de medicamentos y productos sanitarios de la Región de Murcia.
21. Casado S et al. Dabigatrán etexilato. Red centinela de evaluación de nuevos principios activos. Nº 1/2009. Servicio Cántabro de Salud. Disponible en: <http://www.scsalud.es/publicaciones>. [Consultada:01/09/09].