

DABIGATRÁN

Prevención de tromboembolismo en cirugía electiva de sustitución de prótesis de rodilla y de cadera

(Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Son Dureta)

Revisión 14-04-2009. (Actualización 25-06-2009).

INFORME DE EVALUACIÓN PARCIALMENTE CUMPLIMENTADO

Documento elaborado como material docente para el 8º **Curso de Evaluación y Selección de medicamentos. 4 a 7 de Mayo 2010. Palma de Mallorca.**

La información que contiene debe ser revisada y completada por el alumno.

(Áreas en azul)

PRACTICA CURSO DIA 4 DE MAYO 2010

[Pulse aquí para instrucciones](#)

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Dabigatrán etexilato

Indicación clínica solicitada: 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. (Indicación aprobada en ficha técnica)

PRACTICA 1:

Autores / Revisores:

Nombre del alumno:

F. Puigventós, L. Periañez. Basado en el informe de evaluación de Marín, Ortega A de la Clínica Universitaria Navarra (13/02/2009) publicado en la página web de Génesis ¹.

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: Declaran no tener. Ver declaración en anexo al final del informe.

[Pulse aquí para instrucciones](#)

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Facultativo que efectuó la solicitud: cccc

Servicio: COT

Justificación de la solicitud: Mayor efectividad. Facilita la adherencia/cumplimiento, Mejora la administración: posología / vía de administración. Se trata de un nuevo anticoagulante oral, de origen sintético, por lo que no tiene los posibles inconvenientes de los de origen animal (HBPM). La administración oral, evita los principales inconvenientes de la administración parenteral de las heparinas: dificultad de administración por tratarse de pacientes de edad avanzada que deben hacer un aprendizaje o depender de terceras personas para las inyecciones, asimismo, las inyecciones continuas de heparina favorecen la aparición de hematomas. Su administración a las 1-4 post-cirugía maximiza la eficacia de la profilaxis ya que se acerca a la finalización del proceso quirúrgico. Tampoco produce trombocitopenia inducida por heparina, que aunque tiene incidencia baja, puede ser grave.

Fecha recepción de la solicitud: 19-05-2009

Petición a título: servicio

[Pulse aquí para instrucciones](#)

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Dabigatrán etexilato

Nombre comercial: Pradaxa

Laboratorio: Boehringer Ingelheim International GmbH

Grupo terapéutico: Inhibidores directos de la trombina.

Código ATC: B01AE07

Vía de administración: oral

Tipo de dispensación: Receta médica con cíbero

Vía de registro: centralizado EMEA

Presentaciones y precio					
Forma farmacéutica y dosis	Envase de unidades	Código		Coste por unidad PVP con IVA (1)	Coste por unidad PVL con IVA
Pradaxa 75 mg cápsulas duras	10	6607923	27,63 €	2,763 €	1,77 €
Pradaxa 75 mg cápsulas duras	30	6605318	82,89 €	2,763 €	1,77 €
Pradaxa 75 mg cápsulas duras	60	6605325	158,19 €	2,636 €	1,77 €
Pradaxa 110 mg cápsulas duras	10	6607916	27,63 €	2,763 €	1,77 €
Pradaxa 110 mg cápsulas duras	30	6605288	82,89 €	2,763 €	1,77 €
Pradaxa 110 mg cápsulas duras	60	6605295	158,19 €	2,636 €	1,77 €

[Pulse aquí para instrucciones](#)

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

El dabigatrán es inhibidor directo, competitivo y reversible de la trombina. Dado que la trombina (serina proteasa) permite la conversión de fibrinógeno a fibrina en la cascada de coagulación, su inhibición impide la formación de trombos. El dabigatrán también inhibe la trombina libre, la trombina unida a fibrina y la agregación plaquetaria inducida por trombina.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

PRACTICA 2:

EMA y AEMPS: 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.²

FDA: No comercializado (a fecha 29-05-2009).

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

PRACTICA 3:

Posología: 220 mg una vez al día administrados en 2 cápsulas de 110 mg. El tratamiento debe iniciarse por vía oral dentro de las 1-4 horas posteriores a la realización de la cirugía con una única cápsula y debe continuarse posteriormente con 2 cápsulas una vez al día.

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

Si la hemostasia no está asegurada, es necesario retrasar el inicio del tratamiento. Si el tratamiento no se inicia el mismo día de la intervención quirúrgica, debe empezarse con 2 cápsulas una vez al día.

Duración del tratamiento: Según ficha técnica: Artroplastia de rodilla durante 10 días en total. Artroplastia de cadera 28-35 días en total. Ver más adelante recomendaciones de duración definidas en la Guías Clínicas más recientes.

Poblaciones especiales (recomendaciones ficha técnica):

-**Insuficiencia renal:** En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) está contraindicado. En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min), la dosis recomendada es 150 mg una vez al día, tomados en 2 cápsulas de 75 mg

-**Ancianos:** La experiencia clínica en pacientes >75 años es limitada. La dosis recomendada es 150 mg una vez al día, tomados en 2 cápsulas de 75 mg

-**Insuficiencia hepática:** Los pacientes con elevación de las enzimas hepáticas > 2 veces el límite, no se recomienda-

-**Peso:** En pacientes con peso corporal <50 kg o >110 kg la experiencia clínica con la posología recomendada es muy limitada. En base a los datos clínicos y farmacocinéticos disponibles el ajuste de dosis no es necesario pero se recomienda una estrecha monitorización clínica

-**Pacientes post-operados que presentan mayor riesgo de hemorragia:** Los pacientes con riesgo de hemorragia o pacientes con riesgo de sobre-exposición, particularmente aquellos con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min), deben tratarse con precaución

-**Niños y adolescentes:** No está recomendado para uso en <18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

4.4 Farmacocinética.

-**Absorción:** Dabigatrán etoxilato es un profármaco que tras su absorción oral se transforma en la forma activa dabigatrán, La biodisponibilidad absoluta tras la administración oral fue del 6,5%, aproximadamente. Las cápsulas contienen ácido tartárico que favorece su absorción. Los alimentos no afectan a la biodisponibilidad del dabigatrán etexilato, pero incrementan en 2 horas el tiempo requerido para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas.

En plasma se alcanza la C_{máx.} entre las 0,5 y 2,0 horas posteriores a la administración Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a las 6 horas después de la administración en el periodo post-operatorio, primer día, debido a factores influyentes como la anestesia, la paresia gastrointestinal y los efectos quirúrgicos.

-**Vida media.** Es de 8-17h

-**Metabolismo y eliminación:** Su excreción (80%) es fundamentalmente renal. Se elimina principalmente en forma inalterada por la orina, a una tasa de aproximadamente 100 ml/min. La eliminación por vía fecal constituyó el 6% de la dosis administrada ³.

4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital.

Dabigatrán se compara por un lado con rivaroxabán, otro anticoagulante también comercializado en España, y autorizado por la EMEA, y por otro con los tratamientos actualmente empleados en la profilaxis de citugía ortopédica: las heparinas de bajo peso molecular (bemiparina, enoxaparina, dalteparina, tinzaparina, nadroparina) y con fondaparinux. Ver tablas:

PRACTICA 4:

Tabla 1. Características comparadas con otros medicamentos similares.

Nombre	DABIGATRÁN ETEXILATO Pradaxa®	RIVAROXABÁN Xarelto®	BEMIPARINA Hibor®	ENOXAPARINA Clexane®
Presentación para profilaxis	Cap de 110 mg Cap de 75 mg	Comp recub 10 mg No comercializado en España, pero a punto de aprobarse.	2.500 ui jer 3.500 ui jer	20mg/2000ui jer 40mg/4000ui jer
Vía administración	Oral	Oral	Subcutánea	Subcutánea
Posología en cirugía ortopédica (Según ficha técnica)	220 mg /día. Primera dosis la mitad.	10 mg/día	3.500 UI /24h.	40mg (4000 UI) /24h u
Primera dosis	Iniciar 1-4 h después de la cirugía	Iniciar 6-10 h después de la cirugía	dos horas antes de la cirugía ó 6 horas después	primera inyección 12 horas antes de la intervención
Primera dosis después	2 h	6 h	6 h	6 h

de retirada catéter neuroaxial				
Duración del tratamiento (Según ficha técnica)	-10 días en rodilla -28 a 35 días en cadera	-2 semanas en rodilla -5 semanas en cadera	al menos durante 7 a 10 días y hasta que el riesgo de tromb.haya disminuido (Ficha técnica Enero 2005)	durante un periodo máximo de 4 semanas. (Ficha técnica Mayo 2007)
Biodisponibilidad	6,5% 14-17 h	80-100% 7-11h		
Eliminación (T _{1/2})				
-Ajuste de dosis: IR grave (<30ml/min)	-Contraindicado si ClCr <30ml/min. -Precaución 30-50 ml/min (dosis bajas a 150 mg/día)	-Contraindicado si ClCr <15ml/min. -Precaución 15-30 ml/min (Aumenta AUC al menos x 1,5)	SI	SI
-IH	-Contraindicado si IH grave. Precaución en Child Plugh B	No dar si ALT x 2	Se desconoce	NO
-Antídoto en sobredosis	NO	NO	sulfato de protamina	sulfato de protamina

Tabla 2. Características comparadas con otros medicamentos similares

	NADROPARINA (Fraxiparina)	DALTEPARINA (Fragmin®)	TINZAPARINA (Innohep®)	FONDAPARINUX (Arixtra®)
Presentación para profilaxis ortopédica	Fraxiparina 2850 Fraxiparina 3800 Fraxiparina 5700 Ficha técnica Agosto 2007	Fragmin 5000 Fragmin 2500 Ficha técnica Marzo2008	Innohep 3500 Ficha técnica Enero 2006	Arixtra 2.5mg Ficha técnica Marzo2007
Vía administración	sc	sc	Sc	sc
Posología en cirugía ortopédica Según ficha técnica	Peso corporal < 70 kg Desde el preoperatorio hasta el 3er día: 0,3 ml (2.850 UI) A partir del 4º día 0,4 ml (3.800 UI) Peso corporal > 70 kg Desde el preoperatorio hasta el 3er día: 0,4 ml (3.800 UI) A partir del 4º día 0,6 ml (5.700 UI)	El día de la intervención administrar 2.500 UI <u>12 horas después de la operación</u> , administrar nuevamente 2.500 UI. Los días siguientes, administrar 5.000 UI una vez al día o dos dosis de 2.500 al día	4.500 UI /día . En pacientes con un peso >90 kg o < a 60 kg, o si la profilaxis comienza dos horas antes de la intervención, administrar 50 UI/kg de peso como dosis inicial, seguidas 50 UI / kg de peso una vez al día.	2,5 mg una vez al día
Primera dosis	La dosis inicial se administrará <u>12 horas antes</u> de la intervención y 12 horas después de finalizar la misma.	<u>2 a 4 horas antes</u> de la intervención	<u>12 horas antes</u> de la intervención	<u>6 horas después</u> de la intervención, siempre que se haya restablecido la hemostasia.
Primera dosis después de retirada catéter neuroaxial	6 h	6 h	6 h	12 h
Duración del tratamiento (ficha técnica)	Ddurante al menos 10 días; mantenerse durante el periodo de riesgo, y al menos, hasta la deambulaci6n.	Durante el periodo de riesgo o hasta la deambulaci6n del paciente.	Duraci6n del tratamiento ser6 de 7 a 10 d6as	hasta deambulaci6n, y como m6n de 5 a 9 d6as. En los pac. con cirug6a de fract. cadera, consid. hasta 24 d6as adicionales

[Pulse aqu6 para instrucciones](#)

5.- EVALUACI6N DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos cl6nicos disponibles para la indicaci6n cl6nica evaluada

PRACTICA 5:

No existen estudios publicados donde se comparen dabigatr6n con bemiparina u otras HBPM distintas de enoxaparina, ni con Fondaparinux. No existen estudios publicados donde comparen dabigatr6n con rivaroxab6n

Los ensayos cl6nicos considerados para realizar la evaluaci6n son los tres ensayos fase III.”

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. Publicado en *ERIKSSON B I , 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.*

-Ensayo Pivotal 1160.48. (RE-NOVATE). 3494 pacientes en cirugía electiva de sustitución total de cadera. Publicado en: *Eriksson B I 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*

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

[Pulse aquí para instrucciones](#)

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

En los tres ensayos se compara enoxaparina y dabigatrán en dos dosis diferentes: Dabigatrán 220 mg/día y dabigatrán 150 mg/ día. Presentamos en las tablas sólo los resultados de los ensayos de enoxaparina y dabigatrán 220 mg/día, que es la dosis usual recomendada en ficha técnica.

La variable principal utilizada en los ensayos clínicos (“Tromboembolismo Venoso Total” (TEV total)) era la recomendada por las agencias reguladoras hace unos años. Es una variable compuesta de una suma de eventos venográficos no clínicos y de eventos clínicos. Los eventos no clínicos se presentan con mucha más frecuencia que los eventos clínicos, y tienen mayor peso en el resultado final de dicha variable. Actualmente la EMEA recomienda emplear la variable “TEV mayor” o “grave” que también se publica en los ensayos, aunque como variable secundaria. En la tabla 3 se resumen las características de las variables empleadas para expresar los resultados de eficacia.

Tabla 3. Variables empleadas en los ensayos

Las variables empleadas en estos ensayos son las siguientes

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”.*

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.*

-También se consideran como secundarias las variables individuales mencionadas desagregadas.

Nota: Algunos de los ensayos de Dabigatrán y Rivaroxabán expresan algunas de las variables con ligeros matices, revisar estudios originales. (Actualizado 8-05-2009)

El valor predictivo de las TVE asintomáticas sobre los eventos clínicos, se ha discutido y puesto en duda. Una reciente revisión describe cuál es la relación entre ambos, siendo diferente para cadera que para rodilla. En cadera la proporción de eventos asintomáticos es mayor que en rodilla, en cambio la proporción de los eventos clínicos, por el contrario es relativamente menor en cadera que en rodilla.

-TVP ASINTOMÁTICA vs SINTOMÁTICA: en prótesis de cadera es de 38,1% vs 2,7%. En prótesis de rodilla es de 13,2 % vs 1,8%.

-La RATIO TVP ASINTOMÁTICA / TVP SINTOMÁTICA es en prótesis de cadera = 21 y en prótesis de rodilla = 5.^{4 5}

Otra revisión reciente concluye que el RR de TEV disminuye de forma similar en la TEV asintomáticas y las sintomáticas⁶, lo que parece apoyar su valor como variable relevante.

-Ensayo Pivotal 1160.25. (RE-MODEL).

Participan 2101 pacientes de cirugía electiva de sustitución total de rodilla. Estudio de no inferioridad en primer lugar y con opción de realizar análisis de superioridad.

Tabla 4. RE-MODEL:

ERIKSSON B I, et al J Thromb Haemost 2007; 5: 2178–85.

-Diseño: Ensayo aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, en pacientes con cirugía de prótesis total de **rodilla**. De no inferioridad. Realizado en 105 centros de Europa, Australia y Sudáfrica

-Nº de pacientes: Fueron reclutados 2183 pacientes, 2101 randomizados y 1541 es decir un 73% fueron incluidos para estudiar la variable de eficacia.

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

-Esquema de tratamiento: reciben la primera dosis de dabigatrán 1-4h después de la intervención, la primera dosis es la mitad. La duración del tratamiento en principio 6-10 días. La enoxaparina iniciada antes de la intervención, en la noche anterior.

-Criterios de inclusión: Pacientes de más de 18 años y peso superior o igual a 40kg, que tienen prevista una artroplastía total de rodilla y que han firmado el consentimiento informado para formar parte del estudio.

-Criterios de exclusión: Diatesis 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

-Variables principal y secundarias. Ver cuadro anterior.

-Tipo de análisis: Estudio de no inferioridad con un margen del 9,2% en la variable principal (margen que es la mínima diferencia que preserva los 2/3 del 95% del intervalo de confianza del estudio de enoxaparina vs placebo). Análisis FAS (Full Análisis Set) similar a ITT modificado, en pacientes en que se dispone de la venografía. Análisis PP secundario, solo si < 90% de buen seguimiento.

Resultados 220 mg/día

Variable evaluada en el estudio	DABIGATRAN 220 mg/día N=503**	ENOXAPARIN A 40 mg/día N=512**	RAR (IC 95%) * Diferencia Riesgo Absoluto	p	NNT (IC 95%)*
Resultado principal					
-Variable compuesta (TEV prox +TEV distal + TVP + EP + Mortalidad)	183 (36,4%)	193 (37,7%)	-1,3 %	Ns	NA
Resultados secundarios					
TEV prox o distal asintomática	181/503 (36,0%)	184/511 (36,0%)	-0 %	Ns	NA
-distal	168/503 (33,4%)	168/511 (32,9%)	+ 0,5 %	Ns	NA
-proximal	13/506 (2,6%)	16/510 (3,1%)	-0,5 %	Ns	NA
TVP sintomática	1/675 (0,1%)	8/685(1,6%)	-0,5%	Ns	NA
Embolismo Pulmonar no mortal	0	1/685 (0,1%)	-0,1%	Ns	NA
Mortalidad no asociada a VT	1/675 (0,1%)	1/685 (0,2%)	-0,1 %	Ns	NA
"TEV mayor" o grave	13/506 (2,6%)	18/511 (3,5%)	-0,9%	Ns	NA

(*) IC 95 % y el NNT se exponen en la tabla solo si p<0,05 NA: No apropiado ya que p>0,05. NS: No significativo p>0,05

El RAR de la variable principal es de -1,3% (IC95%: -7,3% a +4,6%). No atraviesa el valor de no inferioridad que es de 9,2 %. Por tanto queda demostrada la no inferioridad de dabigatrán frente a enoxaparina

-Ensayo Pivotal 1160.48. (RE-NOVATE)

Participan 3.494 pacientes en cirugía electiva de sustitución total de cadera. Ensayo de no inferioridad.

Tabla 5. RE-NOVATE

Eriksson B I et al: Lancet 2007; 370: 949–56.

-Diseño: Ensayo aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, en pacientes con cirugía de prótesis total de **cadera**. De no inferioridad. Llevado a cabo en 115 hospitales de Europa, Australia y Sudáfrica.

-Nº de pacientes: Fueron reclutados 3613 pacientes, 3494 randomizados y 2651 es decir un 76% fueron incluidos para estudiar la variable de eficacia.

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

-Esquema de tratamiento: reciben la primera dosis de dabigatrán 1-4 h después de la intervención, la primera dosis es la mitad y enoxaparina iniciada antes de la intervención, en la noche anterior .

-Criterios de inclusión: Pacientes de más de 18 años y peso superior o igual a 40kg, que tienen prevista una artroplastía total electiva unilateral de cadera

-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.

-Variables principal y secundarias. Ver cuadro anterior

-Tipo de análisis: Estudio de no inferioridad con un margen del 7,7 % en la variable principal (margen que es la mínima diferencia que preserva los 2/3 del 95% del intervalo de confianza de un metanálisis de enoxaparina vs placebo 8 a 14 días de duración). Análisis FAS (Full Análisis Set) similar a ITT modificado, en pacientes en que se dispone de la venografía. Análisis PP secundario.

Resultados 220 mg/día

Variable evaluada en el estudio	DABIGATRAN 220 mg/día N=880	ENOXAPARIN A 40 mg/día N=897	RAR (IC 95%)* Diferencia Riesgo Absoluto	P	NNT (IC 95%)*
Resultado principal					
-Variable compuesta (TEV prox +TEV distal + TEP + EP + Mortalidad)	53 (6,0%)	60 (6,7%)	-0,7 %	Ns	NA
Resultados secundarios					
TEV prox o distal asintomática	40/874 (4,6%)	56/894 (6,3%)	-1,3 %	Ns	NA
-distal	22/874 (2,5%)	24/894 (2,7%)	-0,2 %	Ns	NA
-proximal	18/905 (2,0%)	32/914 (3,5%)	-1,5 %	Ns	NA
TVP sintomática	6/1137 (0,5%)	1/1142 (0,1%)	+0,4%	Ns	NA
Embolismo Pulmonar no mortal	5/1137 (0,4%)	3/1142 (0,3%)	+0,1%	Ns	NA
Mortalidad no asociada a VT	3/1137 (0,3%)	0/1142 (0 %)	+0,3 %	Ns	NA
"TEV mayor" o grave	28/909 (3,1%)	36/917 (3,9%)	-0,8%	Ns	NA

(*) IC 95 % y el NNT se exponen en la tabla solo si p<0,05 .NA: No apropiado ya que p>0,05.. NS: No significativo p>0,05

El RAR de la variable principal es de -0,7% (IC95%: -2,9% a +1,6%). No atraviesa el valor de no inferioridad que es de 7,7 %. Por tanto queda demostrada la no inferioridad de dabigatrán frente a enoxaparina

-Ensayo de apoyo 1160.24. (RE-MOBILIZE).

Participan 2615 pacientes en cirugía electiva de sustitución total de rodilla que compara dabigatrán oral una vez al día con enoxaparina "pauta americana" es decir 30 mg/12h y la primera dosis 12h-24 h después de la intervención .

Tabla 6. RE-MOBILIZE

The RE-MOBILIZE Writing Committee: The Journal of Arthroplasty 2009; 24, 1: 1-9

-Diseño: Ensayo aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, en pacientes con cirugía de prótesis total de rodilla. De no inferioridad y de superioridad. Llevado a cabo en 58 centros de EEUU, 30 de Canada, 8 de México y 1 de UK

-Nº de pacientes: Fueron reclutados 3016 pacientes, 2615 randomizados y 1896 pacientes, es decir un 73%, fueron incluidos para estudiar la variable de eficacia.

-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Recibieron tratamiento durante **12-15 días** con dabigatrán (150mg/24h ó 220mg/24h) o enoxaparina subcutánea 30 mg/12 h. Randomizados después de la cirugía.

-Esquema de tratamiento: reciben la primera dosis de **dabigatrán 6-12 h después de la intervención**, primera dosis es la mitad. La **enoxaparina se inicia 12-24 h después de la cirugía**. La duración del tratamiento en principio 12-15 días. Se hizo seguimiento durante los 3 meses siguientes a la intervención.

-Criterios de inclusión: Pacientes de más de 18 años y peso superior o igual a 40kg, que tienen prevista una artroplastía total 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 ICr < 30 mL/min, anticoagulantes o AINES de acción prolongada durante el tto. Neoplasia, mujer en edad fértil. Se permitió seguir con AAS <160 mg/día y con Coxibs.

-Variables principal y secundarias. Ver cuadro anterior

-Tipo de análisis: Estudio de no inferioridad con un margen del 9,2% en la variable principal (margen que es la mínima diferencia que preserva los 2/3 del 95% del intervalo de confianza del estudio de enoxaparina vs placebo).

Resultados 220 mg/día

Variable evaluada en el estudio	DABIGATRAN 220 mg/día N=604**	ENOXAPARIN A 30 mg/12h N=643**	RAR (IC 95%)* Diferencia Riesgo Absoluto	P	NNT (IC 95%)*
Resultado principal					
-Variable compuesta (TVP prox +TVP distal + TVP + EP + Mortalidad)	188 (31,1%)	163 (25,3%)	+5,8 % (0,8% a 10,8%)	<0,05	18 (10-126)

Resultados secundarios					
TVP prox o distal asintomática	167 (27,6%)	148 (23,0%)	+3,6 %	Ns	NA
-distal	14 (2,3%)	10 (1,6%)	+0,7 %	Ns	NA
-proximal	5 (0,6%)	6 (0,1%)	+0,5%	Ns	NA
TVP sintomática, EP o muerte	6 (1,0%)	5 (0,8%)	+0,2%	Ns	NA
EP no mortal	0 (0%)	0 (0 %)	0	Ns	NA
Mortalidad no asociada a VT	0 (0%)	0 (0%)	0	Ns	NA
"TEV mayor" o grave	21/618 (3,4%)	15/668 (2,2%)	+1,2%	Ns	NA

(*) IC 95 % y el NNT se exponen en la tabla solo si $p < 0,05$. NA: No apropiado ya que $p > 0,05$. NS: No significativo $p > 0,05$

En este ensayo no se consiguió demostrar la no inferioridad de dabigatrán, ya que el margen superior del IC95% del resultado principal supera el valor delta de no inferioridad del +9,2%. Por el contrario se demuestra que dabigatrán 220 mg/día es inferior a enoxaparina en la posología "americana" de 30 mg/12h empleada en el ensayo. Por tanto enoxaparina es superior a dabigatrán con un RAR de +5,8% (IC95% +0,8% a +10,8%) para la variable principal, con un NNT de 18 (10-126).

[Pulse aquí para instrucciones](#)

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

Ver anexos al final del documento, con tablas evaluativas de validez interna y externa.

-Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:

Los estudios tienen una validez interna elevada y el comparador es adecuado, ya que enoxaparina y otras HBPM son los tratamientos de referencia empleados actualmente. Sin embargo los análisis son por ITT, cuando lo que se recomienda en estudios de no inferioridad es hacerlo Per Protocol. Por ejemplo en el estudio Re-MODEL, los análisis se realizan:

-Full Analysis Set (FAS population): "Comprised of those patients who were randomised, received at least one subcutaneous injection or one oral dose of study medication, went through surgery, and had had confirmed VTE data (i.e. evaluable venogram or confirmed symptomatic DVT, PE, or death) during the treatment period."

-Per-protocol set or PP or PPS population: id idwithout relevant protocol deviations."

-According to the statistical plan the primary analysis was based on the FAS, whereas the PPs analysis was foreseen to be used additionally only if this population fell **below 90%** of the primary efficacy analysis population.

El Informe EMEA critica este planteamiento:

"In the opinion of the Rapporteur this approach is not completely in accordance with the guideline "statistical principles for clinical trials" (CPMP/ICH/363/96) which states that in a "non-inferiority trial use of the full analysis set is generally not conservative and its role should be considered very carefully." The "Points to Consider for switching between Superiority and Non-Inferiority" (CPMP/EWP/482/99) assigns equal importance to the Full Analysis Set and the PP analysis Set. Both the FAS and the PP analysis in the pivotal trials provided similar results".

El valor delta de no inferioridad establecidos 9,2% y 7,7% no se ha establecido por su relevancia clínica, sino como los 2/3 del 95% del intervalo de confianza del estudio de enoxaparina vs placebo. Parece un margen excesivamente amplio en valores absolutos, aunque como se trata de una variable compuesta en la cual la mayoría de eventos son venográficos asintomáticos y no tienen consecuencias clínicas, el margen de no inferioridad para eventos clínicos que se deriva del anterior parece mas razonable

-Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital:

Características de los pacientes: En el ensayo REMODEL son 37,9 % de los pacientes con anestesia general, >75 años 19,6%, >90 Kg 26,5%, un tercio con IR leve y 5,4% con IR moderada, No fumadores 70%. Media de 63-65 años

En el RENOVE 30,5 % de los pacientes con anestesia general, >75 años 14,1%, >90 Kg 18,5%, un tercio con IR leve y 6,6% IR moderada, No fumadores 63%. Media de 67-68 años.

El informe de UKMi, señala que hay una baja proporción de enfermedades concomitantes, como por ejemplo enfermedad arterial coronaria, insuficiencia cardíaca, historia previa de TEV, y por otro lado una elevada proporción de no fumadores, que lo alejaría de la población candidata al tratamiento en nuestro medio.

-Relevancia clínica de los resultados:

La eficacia de dabigatrán 220 mg/día es similar a la de enoxaparina 40 mg/día, posología empleada en nuestro medio. Los resultados de no inferioridad con la variable principal, indican la "equivalencia" entre dabigatrán y enoxaparina.

Pero el estudio REMOBILIZE indica la superioridad de enoxaparina 30 mg/12h sobre Dabigatrán 220 mg/día en profilaxis de rodilla. El diferente resultado de eficacia entre la pauta europea de enoxaparina (REMOVE) y la pauta americana (REMOBILIZE), debe tenerse en cuenta además el momento de inicio de la profilaxis y la duración media del tratamiento 13 días vs 8 días y otros factores (ver tabla 7).

Tabla 7. Comparación del diseño y de los resultados de los ensayos RE-MODEL y REMOBILIZE.

Table 6. Comparison of Factors for Enoxaparin-Treated Patients in North American RE-MOBILIZE and European RE-MODEL Dabigatran Etxilate 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%)

Otras diferencias: En REMOBILIZE la randomización fue realizada postcirugía, y la técnica quirúrgica de uso torniquete es diferente.

Cuando se valoran los resultados del comparador (grupo enoxaparina) en ambos estudios, los resultados son mucho mejores para la pauta "americana" para la variable principal, 25,3 % versus 37,3%. Ello parece indicar que la pauta americana de enoxaparina es superior a la europea, más que a que dabigatrán sea inferior. Las dos pautas "transatlánticas" de enoxaparina nunca han sido comparadas directamente en cirugía de rodilla. Un ensayo comparativo directo en artroplastia de cadera de ambas pautas mostró una diferencia de 14 % vs 11 %, favor de la pauta "americana" que no llegaba a ser significativa por muy poco.

En resumen parece que la pauta de enoxaparina 30 mg/12h podría ser superior a la de 40mg/24h, en cuanto a eficacia. Aunque cuando se comparan los resultados de las variables secundarias clínicas, las diferencias no son significativas.

[Pulse aquí para instrucciones](#)

5.2.c Comparaciones indirectas de eficacia

No existen comparaciones directas entre dabigatrán y rivaroxabán. Con rivaroxabán se dispone de cuatro ensayos en que han participado unos 13.000 pacientes, tres de ellos con duración de tratamiento similares en ambos brazos. Se trata del estudio RECORD-1 realizado en artroplastia de cadera⁷, del RECORD-3 en rodilla⁸ en los que se compara con enoxaparina 40 mg/día y del RECORD-4 que compara rivaroxabán una vez al día con enoxaparina 30 mg/12h⁹. Al tener enoxaparina como comparador común puede hacerse una aproximación para comparar ambos anticoagulantes orales de forma indirecta¹⁰. Ver tabla 8.

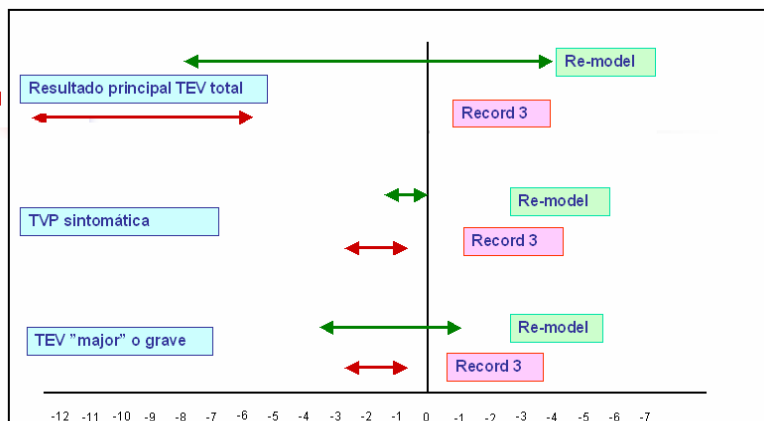
Tabla 8. Comparaciones indirectas de eficacia Dabigatrán y rivaroxabán en la dosis recomendadas en ficha técnica, respecto a enoxaparina 40 mg/24h						
Eficacia en Rodilla						
Variable evaluada en el estudio	RIVAROXABÁN o DABIGATRÁN	ENOXAPARIN A 40 mg/día	RAR (IC 95%)* Difer Absoluta Riesgo	p	NNT (IC 95%)	

RECORD 3 (RIVAROXABÁN)

Resultado principal TEV total	9,6%	18,9 %	-9,2% (-5,9a-12,4)	<0,001	NNT 11
TEV sintomático	0,7%	2%	-1,3% (-2,2 a -0,4)	0,005	NNT 77
"TEV mayor" o grave	1,0%	2,6%	-1,6% (-0,4 a -2,8)	<0,01	NNT 63

RE-MODEL (DABIGATRÁN)

Resultado principal TEV total	36,4%	37,7%	-1,3 % (-7,3 a 4,6)	Ns	NA
TVP sintomática	0,1%	1,6%	-0,5% (-1,5 a 0)	Ns	NA
TEV mayor" o grave	2,6%	3,5%	-0,9% (-3,1 a 1,2)	Ns	NA


Eficacia Ensayo Record 3 (Rivaroxaban) y Ensayo Re-model (Dabigatan)
Eficacia profilaxis sustitución prótesis de rodilla
Pauta europea de Enoxaparina

Eficacia en Cadera

Variable evaluada en el estudio	RIVAROXABÁN o DABIGATRÁN	ENOXAPARIN A 40 mg/día	RAR (IC 95%) * Difer Absoluta Riesgo	p	NNT (IC 95%)
---------------------------------	--------------------------	------------------------	---	---	--------------

RECORD 1 (RIVAROXABÁN)

Resultado principal TEV total	1,1%	3,7%	-2,6 % (-1,5 a -3,7)	<0,001	NNT 38
TEV sintomático	0,3	0,5	-0,2% (-0,6 a 0,1)	ns	NA
"TEV mayor" o grave	0,2%	2%	-1,7% (-2,4 a -1,0)	<0,001	NNT 58

RE-RENOVATE (DABIGATRÁN)

Resultado principal TEV total	6,0%	6,7%	-0,7 % (-0,9 a 1,6)	Ns	NA
TVP sintomática	0,5%	0,1%	+0,4 % (-0,1 a 0,9)	Ns	NA
TEV mayor" o grave	3,1%	3,9%	-0,8 % (-2,5 a 0,8)	Ns	NA

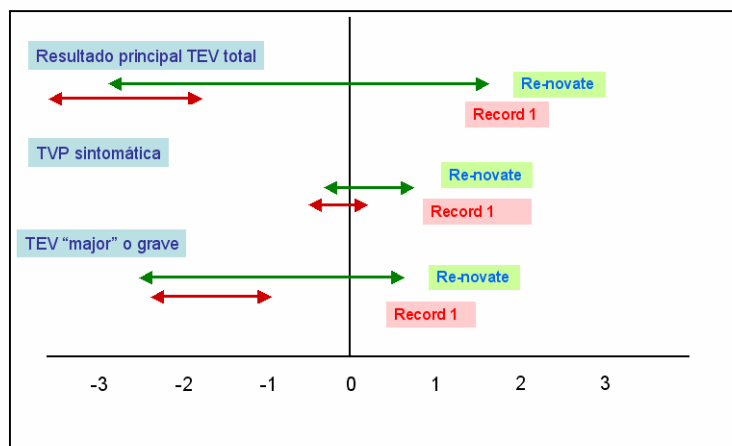
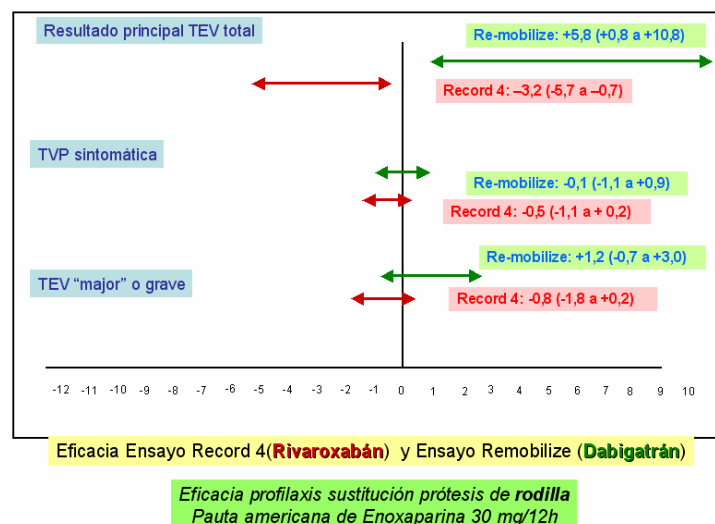

Eficacia Ensayo Record 1(Rivaroxabán) y Ensayo Re-novate (Dabigatrán)
Eficacia profilaxis sustitución prótesis de cadera
Pauta europea de Enoxaparina

Tabla 9. Comparaciones indirectas de eficacia

Dabigatrán y rivaroxabán en la dosis recomendadas en ficha técnica, respecto a enoxaparina 30 mg/12h

Variable evaluada en el estudio	DABIGASTRÁN o RIVAROXABÁN	ENOXAPARIN A 30 mg/12h	RAR (IC 95%) * Difer Absoluta Riesgo	p	NNT (IC 95%)*
RE MOBILICE Rodilla DABI pauta americana de enoxaparina					
Resultado principal TEV total	31,1%	25,3%	+5,8 (0,8 a 10,8)	<0,05	18 (10-125)
TEV mayor o grave	3,4%	2,2%	+1,2% (-0,7 a 3,0)	Ns	
RECORD 4 Rodilla RIVA pauta americana de enoxaparina					
Resultado principal TEV total	6,9	10,1	-3,2 (-0,7 a -5,7)	0,012	32 (18-143)
TEV mayor o grave	1,2	2,0	-0,8 (-1,9 a 0,2)	Ns	



Dabigatrán ha demostrado no inferioridad respecto a enoxaparina. Rivaroxabán presenta en los ensayos, una mayor eficacia que enoxaparina, con una mayor disminución de eventos tromboembólicos. Estos resultados son significativos y de una magnitud considerable para la variable principal.

Cuando considerando el resultado de la variable principal, del grupo control enoxaparina en los diferentes ensayos de dabigatrán y rivaroxabán, observamos que presentan diferencias apreciables. Estas diferencias en el grupo control limitaría su posibilidad de comparación indirecta. Sin embargo cuando se consideran las variables clínicas de TVP sintomáticas o de TEV mayor o grave, las diferencias son de una magnitud mucho menor. En este caso la comparación indirecta de los datos de eficacia de dabigatrán y rivaroxabán es posible. Si observamos estos resultados y sus IC95%, vemos que independientemente que los datos sean o no estadísticamente significativos, las magnitudes y los IC95 % de los RAR de los resultados de ambos anticoagulantes orales son similares y comparables.

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

PRACTICA 6:

Metanálisis de ensayos de dabigatrán versus enoxaparina

Identificar y poner conclusión:

Se dispone de un metanálisis en que se analizan los tres ensayos clínicos ¹¹. Por un lado los dos con pauta europea RE-MODEL y RENOVATE y por otro los tres juntos (+REMOBILIZE). No se observaron diferencias significativas entre dabigatrán y enoxaparina en cualquiera de los resultados finales de análisis de seguridad y de eficacia, ya sea en el análisis de dos ensayos ($p > 0,15$), o cuando los tres ensayos se combinaron ($p > 0,30$). El metanálisis de RE-MODEL y

RE-NOVATE apoya las conclusiones de los ensayos individuales que dabigatrán no es inferior enoxaparina 40 mg, y con similar perfil de seguridad. El metanálisis de los tres ensayos no encontraron importantes diferencias importantes entre los tratamientos en ninguno de los resultados finales analizados. El informe EMEA indica que el metanálisis solo puede ser exploratorio, no confirmatorio.

Revisión

Hemos encontrado una revisión publicada en la revista Pharmacotherapy del 2008 redactado por Brooke et al ¹², en la cual compara dabigatrán etexilato con otros antitrombóticos como warfarina (fármaco por excelencia utilizado como anticoagulante oral en EEUU) y también con heparinas de bajo peso molecular fraccionadas. Hace una revisión de todos los estudios realizados hasta la comercialización de dabigatrán, estudios pivotaes como BISTRO I, BISTRO. Se concluye que la eficacia de dabigatrán frente a enoxaparina es similar o por lo menos de no inferioridad. En cuanto a los efectos adversos son muy similares a enoxaparina incluso el aumento de las enzimas hepáticas y tampoco (según reportan en la revisión) se ha visto en ninguno de los dos fármacos casos de trombocitopenia asociadas al tratamiento con heparinas.

[Pulse aquí para instrucciones](#)

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

-Guías de Práctica clínica

PRACTICA 7:

Identificar guía y anotar duración del tratamiento recomendada en profilaxis de rodilla y de cadera en cada una de ellas:

La mayoría de Guías Clínicas no han incorporado los nuevos anticoagulantes orales, pero las que lo han hecho (ej nueva guía NICE en proceso de revisión ¹⁴) señala dabigatrán al mismo nivel que las HBPM.

Otro aspecto importante es la duración recomendable de la profilaxis. En cadera hay bastante coincidencia, pero no así en rodilla: Algunas evidencias derivadas de estudios observacionales parecen indicar que la profilaxis en rodilla debe extenderse hasta 4-5 semanas de forma similar a cadera ¹³, aunque la última revisión de Uptodate y el borrador de la nueva guía NICE en proceso de revisión ¹⁴ siguen recomendando periodos más cortos de 7 a 14 días (Tabla 10).

Tabla 10

Durción recomendada de la profilaxis en las diferentes guías de referencia

Cadera	Rodilla
-Ficha Técnica dabigatrán: 4-5 semanas en total	-Ficha Técnica dabigatrán: 10 días en total
-Ficha Técnica rivaroxabán: 4 semanas	-Ficha Técnica rivaroxabán: 2 semanas
-ACCP 2008: Más de 10 días y hasta 5 semanas	-ACCP 2008: Más de 10 días y hasta 5 semanas
-SECOT 2009: 4-6 semanas	-SECOT 2009: 4 –6 semanas
-NICE 2007: 4-5 semanas	-NICE 2007: 10-14 días
-NICE draftt 2009: 4-5 semanas (en revisión)	-NICE draftt 2009: 10-14 días (en revisión)
-Uptodate 2009: 4-5 semanas	-Uptodate 2009: 7-10 días

-ACCP 2008¹⁵:

1. For patients undergoing THR, TKR, or HFS, the guideline developers recommend thromboprophylaxis with one of the recommended options for at least 10 days (Grade 1A). 2. For patients undergoing THR, the guideline developers recommend that thromboprophylaxis be extended beyond 10 days and up to 35 days after surgery (Grade 1A). The recommended options for extended thromboprophylaxis in THR include LMWH (Grade 1A), a VKA (Grade 1B), or fondaparinux (Grade 1C). 3. For patients undergoing TKR, the guideline developers suggest that thromboprophylaxis be extended beyond 10 days and up to 35 days after surgery (Grade 2B). The recommended options for extended thromboprophylaxis in TKR include LMWH (Grade 1C), a VKA (Grade 1C), or fondaparinux (Grade 1C).

-NICE 2007¹⁶ y NICE DRAFT 2009¹⁷:

THR: VTE prophylaxis after surgery and continue for 28–35 days. TKR: VTE prophylaxis after surgery and continue for 10–14 days

-UP TO DATE 2009¹⁸:

THR: VTE prophylaxis after surgery and continue for at least 10 days, but prophylaxis through postoperative for 27–35 days have shown a significantly reduced the incidence of total DVT TKR: VTE prophylaxis after surgery and continue for 7-10 days.

-SECOT 2009¹⁹:

La duración del tratamiento será de entre 4 y 6 semanas, tanto en la prótesis total de cadera como de rodilla, de acuerdo con las recomendaciones de la Guía Clínica actualizada de la SECOT 2007, actualizada en ENERO 2009

-Evaluaciones previas por organismos independientes

PRACTICA 8:

Identificar

Publicadas en España

Internacional:

-Informe CUN Feb 2009²⁰:

Los estudios han demostrado que la eficacia y seguridad son similar a la de enoxaparina. Aunque los casos de sangrado masivo o complicaciones hemorrágicas en comparación con enoxaparina son similares, cabe destacar que en caso de sobredosis accidental no existe a día de hoy ningún antídoto para revertir su efecto, en cambio para las HBPMF se dispone de sulfato de protamina. Por lo tanto prácticamente no presenta diferencias ni ventajas muy relevantes excepto la de continuar la profilaxis ambulatoria de una manera más cómoda y fácil de administrar. En base a todo ello **se recomienda no incluir** en el formulario CUN y dejar como tratamiento de forma ambulatoria de cara al alta tras la cirugía

-Informe Sacylime. Nº 1 2009²¹

Coste muy superior. La ventaja de la administración oral queda reducida por los vómitos postcirugía. Los estudios presentan limitaciones

-UKMi London New Drugs Group:

-Dabigatrán²²: En eficacia es no inferior a enoxaparina, pero los márgenes de no inferioridad son muy altos y pueden presentar poco poder para detectar diferencias clínicas, reduciendo la confianza en las conclusiones. Conveniencia mejor. La elección depende del coste y la seguridad. Se necesitan estudios más amplios, el programa REVOLUTION que se prevee para 34.000 pacientes, puede aportar información mejor sobre seguridad.

-Rivaroxabán²³: La ventaja es la conveniencia. Las tasas de sangrado mayor son bajas en los ensayos, y se precisan más estudios. Señala la presencia de posibles eventos cardiovasculares, debido a un potencial efecto rebote.

-Scottish Medicines Consortium NHS Scotland

-Dabigatrán ²⁴ es aceptado para sus uso en el NHS en prevención del tromboembolismo en adultos con cirugía electiva reemplazo total de cadera y de rodilla

-Rivaroxabán ²⁵ es aceptado para sus uso en el NHS en prevención del tromboembolismo en adultos con cirugía electiva reemplazo total de cadera y de rodilla

-NICE.

-Dabigatrán ²⁶ se recomienda como una opción para la prevención primaria de cirugía mayor ortopédica. Se considera una opción coste-efectiva de forma similar a otros tratamientos efectivos recomendados por NICE como son las HBPM y fondaparinux ²⁷.

-Rivaroxabán ²⁸ se recomienda como una opción para la prevención del tromboembolismo en adultos con cirugía electiva reemplazo total de cadera y de rodilla. En este informe se concluye que

"The Committee noted that although the primary outcome data indicated that rivaroxabán was superior to enoxaparin and dabigatrán, several of the point estimates favoured enoxaparin. It also noted that the relative risk for major bleeding was in favour of enoxaparin and dabigatrán. The Committee concluded that on balance, rivaroxabán, enoxaparin and dabigatrán had very similar costs and benefits in the prevention of VTE"

-MTRAC. Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee.

-Dabigatrán ²⁹: Categoría B: Para prescripción de forma restringida en condiciones definidas.

Categoría Q3: Evidencia fuerte, lugar en terapéutica bajo. Se considera adecuado para prescripción por médicos generales. Sin embargo el comité recomienda que para mejor conveniencia del paciente y mejora del cumplimiento, un curso entero del tratamiento debería ser dispensado a los pacientes cuando son dados de alta del hospital después de la cirugía ortopédica.

-Rivaroxabán ³⁰: Categoría B: Para prescripción de forma restringida en condiciones definidas.

Categoría Q3: Evidencia fuerte, lugar en terapéutica bajo. Comentario similar al anterior

-Agencia Canadiense CEDAC ³¹

La agencia canadiense recomienda no incluir dabigatrán, debido a que los resultados del estudio REMOBILIZE muestra que con enoxaparina 30 mg/12h que es la posología aprobada en Canadá, se presentan menos eventos tromboembólicos de forma significativa y relevante.

- FDA Advisory Committee Briefing Document ³²

Rivaroxabán: En un análisis integrado de todos los ensayos fase 3, la incidencia de trombosis venosas sintomáticas fue de 0,6% para rivaroxabán y de 1,3% para enoxaparina. EL riesgo de hemorragias graves es algo mayor con rivaroxabán, con un 0,39% frente a un 0,21% para enoxaparina. Este comité aprobó por mayoría dar un informe favorable para la FDA, pero en su informe 19-03-09, indica **que** " existe evidencia consistente de mayor riesgo hemorrágico con Riva que con enoxaparina", **y que** "no hay evidencia de superioridad de Ravi sobre enoxa en TEV sintomático o muerte".

[Pulse aquí para instrucciones](#)

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1. Descripción de los efectos secundarios más significativos (por su frecuencia o gravedad)

Los efectos adversos más frecuentes fueron náusea (20.5% / 25%), vómitos (16.8% / 16.8%), constipación (11.9% / 12.3%), insomnio (7.8% / 8.1%), edema periférico (6.4% / 5.9%), secreción herida (7.0% / 4.7%).

Tabla 11			
	Dabigatrán %	Enoxaparina %	p
Náusea	20,5	25	
Vómitos	16,8	16,8	
Constipación	11,9	12,3	
Insomnio	7,8	8,1	
Edema periférico	6,4	5,9	<0,05

Secreción herida	7,0	4,7	<0,05
Hipokalemia	1,6	0,9	<0,05

[Pulse aquí para instrucciones](#)

6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos.

La tabla siguiente muestra el número (%) de pacientes que experimentaron episodios de sangrado durante el período de tratamiento de prevención del TEV en los tres ensayos clínicos principales

Tabla 12 Riesgo de sangrado.Comparado con pauta de enoxaparina 40 mg/24h					
Variable evaluada en el estudio	DABIGATRÁN 220 mg/día	ENOXAPARIN A 40 mg/día	RAR (IC 95%) * Diferencia Riesgo Absoluto *	p	NNH (IC 95%)*
RE-MODEL					
Hemorragia mayor	10/679 (1,5%)	9/694 (1,3%)	+0,2%	Ns	NA
Hemorragia no may clínica. relevante	40/679 (5,9%)	37/694 (5,3%)	+0,6%	Ns	NA
Hemorragia menor	60/679 (8,8%)	69/694 (9,9%)	-1.1 %	Ns	NA
RE-NOVATE					
Hemorragia mayor	23/1146 (2,0%)	18/1154 (1,6%)	+0,4%	Ns	NA
Hemorragia no may clínica. relevante	48/1146 (4,2%)	40/1154 (3,5%)	+0,7%	Ns	NA
Hemorragia menor	70/1146 (6,1%)	74/1154 (6,4%)	-0,3 %	Ns	NA
Hemorragia mayor o grave: Hemorragia mortal, en órgano vital, clínicamente manifiesta y asociada a reducción de Hb 20g/L o más, clínicamente manifiesta 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 q provocó un descenso brusco de la Hb y la transfusión de =>2 unidades de sangre. Hemorragia menor o leve: q no cumplen criterios de gravedad					

Tabla 13. Riesgo de sangrado. Comparado con pauta de enoxaparina 30 mg/12h					
Variable evaluada en el estudio	DABIGATRÁN 220 mg/día	ENOXAPARIN A 40 mg/día	RAR (IC 95%) * Difer Absoluta Riesgo	p	NNH (IC 95%)*
RE-MODEL + RE-NOVATE					
Hemorragia mayor	33/1825 (1,8%)	35/2240 (1,6%)	+0,2%	NA	NA
Hemorragia no may clínica. relevante	88/1825 (4,8%)	87/2240 (3,9%)	+0,9%	NA	NA
Hemorragia menor	130/1825 (7,1%)	168/2240 (7,5%)	-0,4%	NA	NA
No hemorragia	1574/1825(86,2%)	1950/2240(87,1%)	-0,9%	NA	NA
Variable evaluada en el estudio	DABIGATRÁN 220 mg/día	ENOXAPARIN A 30mg/12h	RAR (IC 95%) * Difer Absoluta Riesgo	p	NNH (IC 95%)*
RE-MOBILIZE *					
Hemorragia mayor	5/857 (0,6%)	12/868 (1,4%)	-0,8%	Ns	NA
Hemorragia no may clínica. relevante	23/857 (2,7%)	21/868 (2,4%)	+0,3%	Ns	NA
Hemorragia menor	46/857(5,4%)	51/868(5,9%)	-0,5 %	Ns	NA
No hemorragia	783/857 (91,4%)	784/868 (90,3%)	+1,1%	Ns	NA

* Randomización postoperatoria

Tendencia a mayor hemorragia en dabigatran pero poco relevante y sin diferencias significativas al comparar con enoxaparina 40 mg/24h. La pauta americana de enoxaparina presenta una tendencia a aumento de hemorragias.

Respecto a hepatotoxicidad no se han visto problemas, sobre todo teniendo en cuenta el antecedente del xilamegatrán, retirado del mercado por este motivo. Actualmente están en marcha varios ensayos a largo plazo, como el ensayo RE-LY en que se compara dabigatrán con warfarina con 18000 pacientes y hasta ahora no se visto que se presenten efectos secundarios hepáticos importantes. Se ha iniciado el estudio REVOLUTION con 38.000 pacientes. Al finalizar estos estudios se conocerá bien el perfil de seguridad.

Seguridad. Comparaciones indirectas con Rivaroxaban

No existen comparaciones directas entre dabigatrán y rivaroxabán. De forma indirecta, ver tabla 14

Tabla 14.. Comparaciones indirectas dabigatrán y rivaroxabán. Riesgo de sangrado.

Comparaciones indirectas

Seguridad hemorragias

SEGURIDAD				
Variable evaluada en el estudio	RIVAROXABAN o DABIGATRAN	ENOXAPARINA 40 mg/día	RAA (IC 95%)* Diferencia Riesgo Absoluto	P
RECORD 3 Rodilla RIVA				
Hemorragia mayor	7/1220 (0,6%)	6/1239 (0,5%)	+0,1% (-0,5 a 0,7)	Ns
Hemorragia no may clínicam relevante	33/1220 (2,7%)	28/1239 (2,3%)	+0,4% (-0,8 a 1,7)	Ns
Hemorragia menor	22/1220 (1,8%)	31/1239 (2,5%)	-0,7% (-1,8 a 0,4)	Ns
RE-MODEL Rodilla DABI				
Hemorragia mayor	10/679 (1,5%)	9/694 (1,3%)	+0,2% (-1,1 a 1,4)	Ns
Hemorragia no may clínicam relevante	40/679 (5,9%)	37/694 (5,3%)	+0,6% (-1,9 a 3)	Ns
Hemorragia menor	60/679 (8,8%)	69/694 (9,9%)	-1,1% (-4,2 a 2)	Ns
RECORD 1 Cadera RIVA				
Hemorragia mayor	6/2209 (0,3%)	2/2224 (0,1%)	+0,2% (-0,1 a 0,4)	Ns
Hemorragia no may clínicam relevante	65/2209 (2,9%)	54/2224 (2,4%)	+0,5% (-0,4 a 1,5)	Ns
Hemorragia menor	71/2209 (3,2%)	77/2224 (3,5%)	-0,2% (-1,4 a 0,8)	Ns
RE-RENOVATE Cadera DABI				
Hemorragia mayor	23/1146 (2,0%)	18/1154 (1,6%)	+0,4% (-0,6 a 1,5)	Ns
Hemorragia no may clínicam relevante	48/1146 (4,2%)	40/1154 (3,5%)	+0,7% (-0,6 a 1,5)	Ns
Hemorragia menor	70/1146 (6,1%)	74/1154 (6,4%)	-0,3% (-2,3 a 1,7)	Ns

Los resultados de seguridad son similares en ambos fármacos, ver comentarios detallados sección siguiente.

[Pulse aquí para instrucciones](#)

6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.

NICE ²⁸ expone que rivaroxaban es superior pero con algo de mayor riesgo hemorrágico, y que el riesgo- beneficio es similar a enoxaparina y a dabigatran.

The Committee noted that although the primary outcome data indicated that rivaroxaban was superior to enoxaparin and dabigatran, several of the point estimates favoured enoxaparin. It also noted that the relative risk for major bleeding was in favour of enoxaparin and dabigatran.

The Committee concluded that on balance, rivaroxaban, enoxaparin and dabigatran had very similar costs and benefits in the prevention of VTE Issue date: February 2009.

Según el informe para FDA ³², el riesgo de hemorragias graves es algo mayor con rivaroxabán, con un 0,39% frente a un 0,21% para enoxaparina:

The data provided in this NDA demonstrate that for patients following THR and TKR surgery, administration of Rivaroxaban for prophylaxis of DVT and PE increases the incidence of bleeding in comparison with the active control Enoxaparin, based on the results from categories of major bleeding alone or combined with surgical site or non-major clinically relevant bleeding as assessed by Bleeding Event Adjudication Committee (AC/BE).

It is known (from the label) that the most common side effect associated with using Enoxaparin is the risk of bleeding. The evidence that administration of Rivaroxaban could lead to bleeding events in significantly more patients relative to Enoxaparin amplifies this safety concern for Rivaroxaban in comparison to placebo in the setting of prophylaxis of DVT and PE following THR or TKR surgery

[Pulse aquí para instrucciones](#)

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

Poblaciones especiales

-Insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) está contraindicado. En insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min), se recomienda 150 mg una vez al día, tomados en 2 cápsulas de 75 mg.

-Ancianos (>75 años): La dosis recomendada es 150 mg una vez al día, tomados en 2 cápsulas de 75 mg.

-Insuficiencia hepática: No se recomienda su uso.

-Niños y adolescentes: No hay experiencia en niños y adolescentes.

-Uso concomitante de dabigatran con amiodarona: Debe reducirse la dosis de dabigatran a 150 mg diarios en aquellos pacientes que reciban dabigatran etexilato y amiodarona de forma concomitante.

-Embarazo: No debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

-Lactancia: la lactancia natural debe interrumpirse durante el tratamiento con Pradaxa.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min)
- Hemorragia activa clínicamente significativa
- Lesiones orgánicas con riesgo de hemorragia
- Alteración espontánea o farmacológica de la hemostasia
- Insuficiencia o enfermedad hepática que pueda afectar a la supervivencia
- Tratamiento concomitante con quinidina

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Pacientes con riesgo de mortalidad quirúrgica alto y con factores de riesgo intrínseco de episodios tromboembólicos: datos de eficacia y seguridad disponibles en estos pacientes son limitados y por lo tanto deben ser tratados con precaución.

Anestesia espinal/anestesia 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 debe realizarse como mínimo dos horas después de retirar el catéter.

Cirugía de fractura de cadera: no se recomienda el tratamiento en estos pacientes.

Colorantes: contienen el colorante amarillo anaranjado (E110), que puede producir reacciones alérgicas.

Cambio del tratamiento con dabigatrán a un anticoagulante parenteral:

Se recomienda esperar 24 horas después de la última dosis antes de cambiar de dabigatrán a un anticoagulante parenteral.

Interacciones (sólo en adultos):

-Anticoagulantes y medicamentos antiagregantes 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.

-Interacciones relacionadas con el perfil metabólico del dabigatrán etexilato y el 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 prevén 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.

Cambio del tratamiento con dabigatrán a un HBPM:

Se recomienda esperar 24 horas después de la última dosis antes de cambiar de dabigatrán a un anticoagulante parenteral.

[Pulse aquí para instrucciones](#)

6.5. Seguridad: prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco

Alerta con posibilidad de duplicidad terapéutica (HBPM + dabigatrán), sobre todo al inicio de su implantación en el hospital.

[Pulse aquí para instrucciones](#)

7. AREA ECONÓMICA

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

En la tabla 15 y 16 se presentan los costes diarios de tratamiento profiláctico con los diferentes agentes.

Tabla 15. Coste comparado con otros medicamentos similares				
Nombre	DABIGATRÁN ETEXILATO Pradaxa®	RIVAROXABÁN Xarelto®	BEMIPARINA Hibor®	ENOXAPRINA Clexane®
Presentación para profilaxis	Cap de 110 mg Cap de 75 mg	Comp recub 10 mg No comercializado en España, pero a punto de aprobarse.	2500ui jer 3500ui jer	20mg/2000ui jer 40mg/4000ui jer
Posología en cirugía ortopédica Según ficha técnica	220 mg /día. Primera dosis la mitad.	10 mg/día	3.500 UI /24h.	40mg (4000 UI) /24h u
Coste día de Tratamiento PVL+IVA	3,54	4,07	2,61 (envase clinico 100)	2,73 (envase clinico PVL: 136,5€ (envase de 50 unidades)

Tabla 16. Coste comparado con otros medicamentos similares				
	Nadroparina (Fraxiparina)	Dalteparina (Fragmin®)	Tinzaparina (Innohep®)	Fondaparinux (Arixtra®)
Presentación para profilaxis ortopédica	Fraxiparina 2850 Fraxiparina 3800 Fraxiparina 5700	Fragmin 5000 Fragmin 2500	Innohep 4500	Arixtra 2.5mg
Posología en cirugía ortopédica Según ficha técnica	Peso corporal < 70 kg Desde el preoperatorio hasta el 3er día: 0,3 ml (2.850 UI) A partir del 4º día 0,4 ml (3.800 UI)	. Los días siguientes, administrar 5.000 UI s.c. una vez al día o dos dosis de 2.500 UI al día	-4.500 UI /día En pacientes con un peso >90 kg o < a 60 kg,	2,5 mg una vez al día,
Coste día de Tratamiento PVL+IVA	3800 1,71 (caja de 50)	5000 UI 2,37 (caja de 25)		8,84 (caja 10 jer)

Coste incremental de dabigatrán respecto a la terapia de referencia: Respecto a enoxaparina el incremento de precio es menor a 1€/día y sobre 35 € por tratamiento. Aumento aproximado de un 25 %. Todo ello solo considerando el coste del medicamento. Ver tablas 17 y 18.

Tabla 17. Comparación de costes dabigatrán y enoxaparina Pautas usuales 8-9 días paciente ingresado (PVL) , resto ambulatorio (PVP).		
	Dabigatrán caps 110 mg	Enoxaparina 40 mg
Precio unitario	PVL+IVA 1,77 PVP+IVA: 2,76	PVL+IVA 2,73 (EC) PVP+IVA: 4,42
Posología	220 mg/24h	40mg/24h
Coste día PVL+iva	3,54	2,73 €
Coste día PVP +iva	5,04-5,52	4,42
Coste tratamiento completo		
-10 días en artroplastia rodilla (AR)	AR 10 días : 8+2 días en hospital 33,6 € (es la estancia media + 2 días)	AR 10 días : 8+2 días en hospital 27,3 € (es la estancia media + 2 días)
-14 días en artroplastia rodilla (AR)	AR 14 días: 8+6 días días 26,5+33,1= 59,6€	AR 14 días: 8+6 días 21,84+ 26,52= 48,36€
-2 8días en artroplastia cadera (AC)	AC: 9 días en hospital y 19 días ambulatorio a PVP 30,1+104,88=134,9	AC: 9 días en hospital y 19 días ambulatorio a PVP 24,77+83,98=108,75
-35 días en artroplastia cadera (AC)	AC: 9 días en hospital y 26 días ambulatorio a PVP 30,1+143,5=173,6	AC: 9 días en hospital y 26 días ambulatorio a PVP 24,77+114,92=139,69
Coste tratamiento completo		
-10 días en artroplastia rodilla (AR)	33,5 €	27,3 €
-14 días en artroplastia rodilla (AR)	59,6 €	48,4 €
-28 días en artroplastia cadera(AC)	134,9 €	108,7 €
-35 días en artroplastia cadera(AC)	173,6 €	139,7 €

Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	aprox+24%	
-10 días en artroplastia rodilla (AR)	+6,2 €	
-14 días en artroplastia rodilla (AR)	+11,2 €	
-28 días en artroplastia cadera(AC)	+26,2 €	
-35 días en artroplastia cadera(AC)	+33,9 €	

**Tabla 18. Comparación de costes dabigatrán y enoxaparina
Todo dispensado por el hospital (PVL)**

	medicamento	
	Dabigatrán caps 110 mg	Enoxaparina 40 mg
Posología	220 mg/24h 1ER DIA1/2	40mg/24h
Coste día	PVL 3,54	PVL 2,73
Coste tratamiento completo		
-10 días en artroplastia rodilla (AR)	33,6	27,3
-14 días en artroplastia rodilla (AR)	47,8	38,2
-28 días en artroplastia cadera(AC)	97,3	76,4
-35 días en artroplastia cadera(AC)	122,1	95,6
Coste incremental (diferencial) **** respecto a la terapia de referencia	aprox + 27%	
	+7,3	
	+9,6	
	+20,9	
	+26,5	

No se ha calculado el coste de administración de la HBPM subcutánea. En el hospital puede considerarse irrelevante. En el medio ambulatorio, podría considerarse el tiempo de enfermería, de los pacientes que precisen sus servicios domiciliarios. El coste anual para el sistema de un enfermero/a es de 30.138'67 € (aprox 25 €/hora de trabajo). Ver datos estudios publicados.

Coste incremental (diferencial) de rivaroxabán respecto a la terapia de referencia	aprox + 60 %	
-10 días en artroplastia rodilla (AR)	+13,4 €	
-14 días en artroplastia rodilla (AR)	+22,2 €	
-28 días en artroplastia cadera(AC)	+48,9 €	
-35 días en artroplastia cadera(AC)	+62,0 €	

[Pulse aquí para instrucciones](#)

7.2.a-Coste Eficacia Incremental (CEI). Datos propios.

No procede ya que la eficacia y la seguridad es equivalente.

[Pulse aquí para instrucciones](#)

7.2.b-Coste eficacia incremental estudios publicados

PRACTICA 9:

Identificar y la conclusión:

Wolowacz SE et al ³³ realiza un estudio de coste utilidad. El coste de la profilaxis para los pacientes prótesis de cadera, incluyendo los medicamentos y los costes de administración, se estimó £ 137 para dabigatrán y £ 237 para enoxaparina (£ 7 de enfermería del hospital durante el tiempo estancia, £ 91 para las visitas domiciliarias de enfermería para la administración después del alta hospitalaria, y un adicional de £ 2 en gastos de control de los medicamentos). Desde la perspectiva de la UK NHS, con la tromboprofilaxis dabigatrán se reducen los gastos en comparación con enoxaparina 40 mg una vez al día.

Es de señalar las mínimas y clínicamente insignificantes diferencias encontradas en AVACs entre las diferentes alternativas (0,006 a 0,007 años) es decir 2 a 3 días (sic) y en el coste incremental de 17 a 101 libras. (tabla 19). Ello va a favor de la equivalencia de alternativas entre enoxaparina y dabigatrán, planteado anteriormente.

Tabla 19. Diferencias mínimas en eficacia (AVACS) y en costes en el estudio de Wolowacz SE

	TKR Rodilla			THR Cadera		
	Dabigatran	Enoxaparina	Incremental	Dabigatran	Enoxaparina	Incremental
Media de AVACS ganados por paciente	7,647	7,639	0,007	8,432	8,26	0,006
Costes estimados 2008 en libras	589	606	-17	392	493	-101

NICE evalúa costes³⁴ y considera que dabigatran se administra por vía oral, mientras que las HBPM y fondaparinux son administrados por inyección subcutánea. Una parte de los pacientes no pueden o no quiere realizar la administración de inyecciones subcutáneas, este grupo puede requerir visitas diarias de las enfermeras de distrito para ayudar a garantizar el cumplimiento de la medicación. El costo unitario por visita a la casa de una enfermera es de aproximadamente £ 24. El fabricante estima que la presentación por el 13% de los pacientes con THR que no pueden o no quieren realizar la administración. (tabla 20)

Tabla 20. Nice costes

Table 1 Estimated drug costs for THR and TKR						
Drug	Daily dose	Daily drug cost	THR treatment days	TKR treatment days	Cost of course (THR)	Cost of course (TKR)
LMWH*	4000 units	£4.00	30	8	£120.00	£32.00
Fondaparinux	2.5 mg	£6.66	30	8	£199.80	£53.28
Dabigatran	210 mg	£4.20	30	8	£126.00	£33.60
* The daily cost of LMWH is estimated as £4.00, consistent with the weighted average used in the health economic submission. Prescription cost analysis data suggest the most commonly prescribed LMWH is enoxaparin (£4.20 a day). Dalteparin (£2.82 a day) and tinzaparin (£3.83 a day) are also prescribed.						

Table 2 Cost of administration for LMWH and fondaparinux in THR patients	
Estimated proportion of THR patients unable to self-administer	13%
Estimated number of home visits required	20
Cost per home visit (community nurse)	£24
Estimated average cost per patient	£62

Se dispone de un estudio farmacoeconómico publicado en Mayo del 2008³⁵ en la revista Orthopade Derk, en el cual hace una valoración económica del gasto derivado del uso de heparinas de bajo peso molecular en comparación con el uso de dabigatran en pacientes que han sido sometidos a cirugía de cadera. Valora el gasto en 6 hospitales alemanes. Se concluye que el uso de dabigatran supone un ahorro de 2,43 euros por pacientes (en hospitales donde practican la cirugía) y de 1,40 euros por paciente (en hospitales de rehabilitación).

[Pulse aquí para instrucciones](#)

7.3. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales.

Tabla 21. Datos HUSD. Unitat de documentació clínica any 2008

CODI	DESCRIPCIÓ	Nº ALTES	ESTADES	ESTADA MITJANA	EDAD MITJANA
81.51	Substitució total de maluc	62	561	9,0	61,4
81.54	Substitució total de genoll	71	589	8,3	69,1
	total	133	1150		

Impacte económic anual estimat	
Impacte económic estimat canvi enoxaparina per dabigatran durant hospitalitzacio	931 € (máx 4071 €)
Impacte económic estimat Davigatran tractament complet dispensat Hospital	11.200 €

Se estima que durante un año serán tratados en nuestro hospital un total de 133 pacientes con el nuevo fármaco. El coste anual adicional para el hospital será de 1150 estancias x 0,81 euros = 931 €. En el supuesto que enoxaparina fuera a coste cero de 1150 x 3,54 € de 4071 €. Si el hospital dispensa todas las dosis al alta: Cadera 62x35: 2170 x 3,54 = 7682. Rodilla 71x14 = 994 x 3,54 = 3518. En total unos 12.000 €/año.

[Pulse aquí para instrucciones](#)

7.4. Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.

Respecto a enoxaparina sería 3-000-4000 € de incremento anual total. Se ahorraría tiempo de enfermería que precise acudir a domicilio par administrar HBPM vía sc en una proporción de pacientes (coste para el sistema de 1 h de enfermería 25 €).

- Suponiendo que los pacientes con artroplastia de cadera, sigan el resto de tratamiento en su domicilio, 18 a 25 días resultaría que los 62 pacientes (1116 a 1550 días de tto)
- Suponiendo que los pacientes con artroplastia de rodilla, sigan el resto de tratamiento en su domicilio, también 18 a 25 días resultaría que los 71 pacientes (1278 a 1775 días de tto).

[Pulse aquí para instrucciones](#)

7.5. Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal

No estimado

[Pulse aquí para instrucciones](#)

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

- Eficacia y seguridad de Dabigatrán.

Respecto a enoxaparina pauta habitual en Europa: Dabigatrán cumple los criterios de no inferioridad. No se presentan diferencias relevantes en el riesgo de sangrado.

Respecto a enoxaparina pauta habitual en EEUU. Ésta presenta una eficacia algo superior a dabigatrán (diferencia absoluta del 5,8% en la variable principal compuesta), y también una tendencia a mayor riesgo hemorrágico (diferencia absoluta de 0,8% en hemorragias graves).

Respecto a rivaroxabán, éste presenta mayor eficacia que enoxaparina. El riesgo de hemorragias graves es también algo mayor con rivaroxabán, con un 0,39% frente a un 0,21% para enoxaparina.

En conjunto los datos anteriores, nos indican un **beneficio riesgo muy similar** de los nuevos anticoagulantes respecto a enoxaparina cuando se emplean en la prevención de TEV en cirugía ortopédica electiva de rodilla y cadera. **Las ligeras diferencias de eficacia se compensan con el riesgo hemorrágico.** De forma indirecta ambos anticoagulantes orales también presentan una relación beneficio riesgo similar y **se pueden considerar como equivalentes terapéuticos**³⁶.

- Conveniencia

La administración vía oral de los nuevos anticoagulantes es una ventaja importante, sobre todo para el paciente ambulatorio. Sin embargo habrá que asegurar una buena cumplimentación;

para favorecerla se puede considerar el dispensar el tratamiento anticoagulante completo en el momento del alta del hospital, con la información apropiada para el paciente (la duración actual recomendada de tratamiento se prolonga y en las guías clínicas más recientes es de 28-35 días en prótesis de cadera y en prótesis de rodilla).

-Coste

El coste de los nuevos anticoagulantes es algo superior al de las HBPM, pero en conjunto y dada la duración limitada de los tratamientos, el impacto económico es poco relevante.

En resumen,

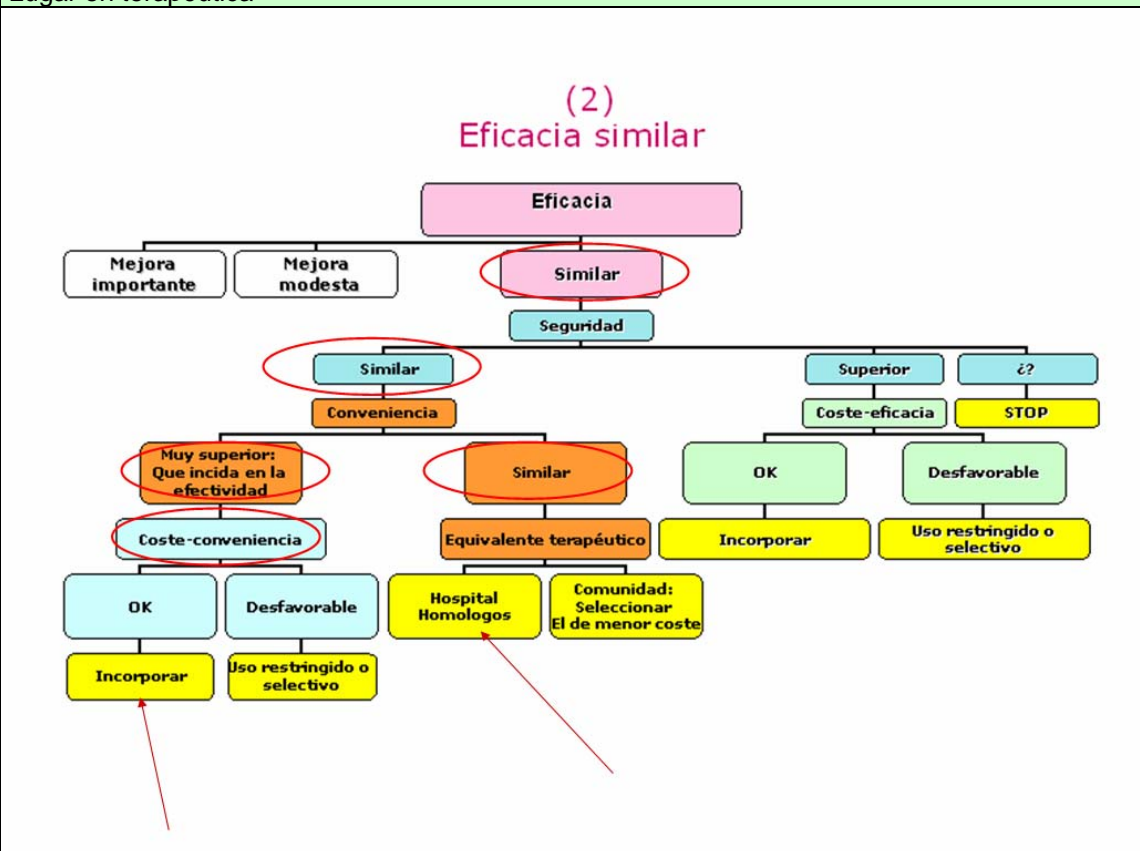
Para la prevención del TEV en cirugía ortopédica electiva, dabigatrán, rivaroxabán y enoxaparina presentan unos costes y unos beneficios muy similares, se consideran equivalentes clínicos y equivalentes en coste-efectividad.

En los próximos meses se conocerán los resultados de los estudios realizados en el resto de indicaciones, en el que se emplean tratamientos a largo plazo, lo que permitirá disponer de datos sólidos tanto de eficacia como de seguridad (especialmente de la toxicidad hepática).

-La propuesta de los autores del informe es que sea clasificado como:

Dabigatrán, rivaroxabán y enoxaparina pueden clasificarse como **homólogos para los pacientes hospitalizados** y tener en cuenta la facilidad de la administración oral para los **pacientes ambulatorios**.

Lugar en terapéutica ³⁷



[Pulse aquí para instrucciones](#)

C-2.- El medicamento es de una eficacia y seguridad comparable a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas. Además no aporta ninguna mejora en la

relación *coste-efectividad*. Por tanto, **SE INCLUYE EN LA GUÍA COMO EQUIVALENTE TERAPÉUTICO** a las opciones existentes por lo que el fármaco concreto que existirá en cada momento será el que resulte del procedimiento público de adquisiciones. (VER CONCLUSION FINAL CFT, MAS ADELANTE)

[Pulse aquí para instrucciones](#)

8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital.

-Lugar en terapéutica: Profilaxis tromboembolismo en cirugía ortopédica de reemplazo o total de cadera o cirugía de reemplazo total de rodilla, programadas en ambos casos
-Condicionalidad a un protocolo: Se propone actualizar el protocolo

[Pulse aquí para instrucciones](#)

8.3 Indicaciones y servicios aprobados.

COT

8.4 Especificar si la inclusión del fármaco va acompañada con la propuesta de retirada de algún otro fármaco.

No

8.5 Especificar si se produce algún cambio en el PIT (Programa de Intercambio Terapéutico).

Puede considerarse mantener el tratamiento o cambiarlo a HBPM, cuando el paciente ingrese en el hospital con el fin de ajustarlo al disponible en la Guía Farmacoterapéutica.

[Pulse aquí para instrucciones](#)

EVALUACIÓN: Conclusiones finales: pendiente CFT

[Nota: cumplimentar después de finalizar el informe de evaluación](#)

Fecha de evaluación por la CFyT: 24/06/2009

“Decisión adoptada por la CFyT” : C-1. El medicamento es de una eficacia y seguridad comparable a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas. Además, no aporta ninguna mejora en el perfil de coste-efectividad, ni en la organización o gestión de los servicios. Por tanto **NO SE INCLUYE EN LA GFT**.

En caso de condiciones de uso o restricciones, indicar: Se contempla su prescripción en el momento del alta.

[Pulse aquí para instrucciones](#)

ANEXOS. VALIDEZ INTERNA Y EXTERNA

ENSAYO RE-MODEL CUESTIONARIO SOBRE LA VALIDEZ DE UN ENSAYO DE EQUIVALENCIA O NO INFERIORIDAD		
	SI/N O	JUSTIFICAR
-¿Está claramente definido el objetivo como un estudio de no inferioridad o de equivalencia?	Si	Si en el apartado diseño del estudio
-¿El comparador es adecuado?	Si	El tratamiento de 40mg/24h de enoxaparina es el tratamiento estándar en este tipo de profilaxis; incluso la posología es la más adecuada y valorable según las presentaciones disponibles en España. El inicio de la profilaxis con enoxaparina antes de la cirugía, similar. La duración del tratamiento corta para las recomendaciones actuales (discutible)
-¿Se ha establecido un margen de equivalencia?	Si	El valor delta de no inferioridad establecidos 9,2% no se ha establecido por su relevancia clínica, sino como los 2/3 del 95% del intervalo de confianza del estudio de enoxaparina vs placebo. Parece un margen excesivamente amplio en valores absolutos, aunque como se trata de una variable compuesta en la cual la mayoría de eventos son venográficos asintomáticos y no tienen consecuencias clínicas, el margen de no inferioridad para eventos clínicos que se deriva del anterior parece mas razonable
-¿El seguimiento ha sido completo?	No	Fueron reclutados 2183 pacientes, 2101 randomizados y 1541 es decir un 73% fueron incluidos para estudiar la variable de eficacia.
-¿Se analizan los resultados según análisis por ITT y también <i>per protocol</i> ?	No	No consta el tipo de análisis * -Full Analysis Set (FAS population): <i>"Comprised of those patients who were randomised, received at least one subcutaneous injection or one oral dose of study medication, went through surgery, and had had confirmed VTE data (i.e. evaluable venogram or confirmed symptomatic DVT, PE, or death) during the treatment period."</i> -Per-protocol set or PP or PPS population: <i>id idwithout relevant protocol deviations."</i> -According to the statistical plan the primary analysis was based on the FAS, whereas the PPs analysis was foreseen to be used additionally only if this population fell below 90% of the primary efficacy analysis population.
-¿El Intervalo de Confianza permite asegurar la equivalencia?	Si	El RAR de la variable principal es de -1,3% (IC95%: -7,3% a +4,6%). No atraviesa el valor de no inferioridad que es de +9,2 %. Por tanto queda demostrada la no inferioridad de dabigatrán frente a enoxaparina desde un punto de vista formal
-Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		
* Informe EMEA: "In the opinion of the Rapporteur this approach is not completely in accordance with the guideline "statistical principles for clinical trials" (CPMP/ICH/363/96) which		

states that in a “non-inferiority trial use of the full analysis set is generally not conservative and its role should be considered very carefully.” The “Points to Consider for switching between Superiority and Non-Inferiority” (CPMP/EWP/482/99) assigns equal importance to the Full Analysis Set and the PP analysis Set. Both the FAS and the PP analysis in the pivotal trials provided similar results”.

ENSAYO RE-MODEL		
CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO		
	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	Si	El tratamiento de 40mg/24h de enoxaparina es el tratamiento estándar en este tipo de profilaxis, en Europa El inicio de la profilaxis con enoxaparina antes de la cirugía, similar. La duración del tratamiento 6-10 días corta para las recomendaciones actuales (discutible)
¿Son importantes clínicamente los resultados?	No	La variable principal con –1,3 % presenta un RAR muy pequeña, las variables de relevancia clínica son menores. Se considera equivalente en eficacia a enoxaparina. Habría que valorar también el riesgo hemorrágico.
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	Si?	La variable principal es una variable compuesta de variables clínicas y no clínicas. No parece adecuada. Las variables secundarias más adecuadas.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	Si	-Criterios de inclusión: Pacientes de más de 18 años y peso superior o igual a 40kg. -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 ICr < 30 mL/min, anticoagulantes o AINES de acción prolongada durante el tto. Neoplasia, mujer en edad fértil. Se permitió seguir con AAS <160 mg/día y con Coxibs.
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	Si	Aceptablemente 47-48 % con anestesia neuroaxial. 24-22% con anestesia general sola.,29-30 % combinada , >75 años 19,6%, >90 Kg 26,5%, un tercio con IR leve y 5,4% con IR moderada, No fumadores 70%. Media de 63-65 años El informe de UKMi, señala que hay una baja proporción de enfermedades concomitantes, como por ejemplo enfermedad arterial coronaria, Insuficiencia Cardíaca, historia previa de TEV. Mucha proporción de no fumadores
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		

[Pulse aquí para instrucciones](#)

Anexo

Comparativa DABIGATRÁN y RIVAROXAVÁN

Prevención de tromboembolismo en cirugía electiva de sustitución de prótesis de rodilla y de cadera. (Actualización 17-06-2009).

	DABIGATRÁN ETEXILATO Pradaxa®	RIVAROXABÁN Xarelto®
EFICACIA Y SEGURIDAD		
Eficacia	Similar a enoxaparina pauta europea (cumple criterios de no inferioridad).	Similar a enoxaparina. (Superioridad estadística de Riva en la variable principal. No hay evidencia de superioridad de Rivaroxaban en TEV sintomático o muerte).
Seguridad	Riesgo hemorrágico: similar a o algo menor que enoxaparina	Ligero mayor riesgo hemorrágico con Riva que con enoxaparina
Relación Beneficio Riesgo. Las comparaciones indirectas indican un beneficio riesgo muy similar de los nuevos anticoagulantes respecto a enoxaparina. Las ligeras diferencias de eficacia se compensan con el riesgo hemorrágico. y se pueden considerar como equivalentes terapéuticos.		
COSTE		
Coste PVL+IVA por día	3,54 €	4,07 €
El coste de enoxaparina es de 2,73 €/día		
CONVENIENCIA		
POSOLOGIA		
Presentación	Cap de 110 mg Cap de 75 mg	Comp recub 10 mg
Primera dosis	1 cápsula de 110 mg Iniciar 1-4 h después de la cirugía	1 comp de 10 mg Iniciar 6-10 h después de la cirugía
Dosis días siguientes	2 caps de 110 mg al día: 220 mg/día	1 comp de 10 mg/día
Duración del tratamiento	-4 a 5 semanas en cadera -10 días en rodilla (igual que cadera según algunas guías)	-5 semanas en cadera -2 semanas en rodilla (igual que cadera según algunas guías)
AJUSTE DE DOSIS		
Ajuste de dosis en IR	-Contraindicado si ClCr <30ml/min. -ClCr 30-50 ml/min: ajustar dosis a 150 mg/día (dos cáps de 75mg)	-Contraindicado si ClCr <15ml/min. -Precaución 15-30 ml/min (Aumenta AUC al menos x 1,5; efecto anti Xa x 2,0 y efecto TP x 2,4)
Ajuste de dosis en ancianos	Si > de 75 años: ajustar dosis a 150 mg/día (dos cáps de 75 mg)	No necesario en mayores 65 años (Aumenta AUC x 1,5)
CATETER		
Primera dosis después de retirada catéter neuroaxial (1)	2 h	6 h (1) Enoxaparina 6 horas, Fondaparinux 12h
Tiempo retirada catéter epidural después de la dosis de AO (2)	36 h	18 h (2) Enoxaparina 12 horas, Fondaparinux 36h
INTERACCIONES		

Amiodarona:	ajustar dosis a 150 mg/día (dos cápsulas de 75 mg)	--
Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, Itraconazol	--	Contraindicados
fenitoína, carbamacepina, fenobarbital	--	Precaución (menor efecto de Riva)
Rifampicina	Precaución (menor efecto de Dabi)	Precaución (menor efecto de Riva)
Anticoagulantes y antiagregantes	Contraindicado	Precaución
AINES:	Precaución	Precaución
Claritromicina	Precaución	Precaución
Verapamilo	Precaución	--
Fluconazol:	--	Precaución
Ritonavir	--	Contraindicado
Quinidina	Contraindicado	--

¹ Marín, Ortega A : Informe Dabigatrán. Clínica Universitaria. Universidad de Navarra (13/02/2009)

² Pradaxa ® Ficha técnica. European Medicines Agency (EMA). 2008.

³ 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.

⁴ Quinlan DJ, et al. Association between asymptomatic deep vein thrombosis detected in patients undergoing elective hip or knee surgery. J Thromb Haemost 2007; 5: 1438-43

⁵ Chevalier P et al: Rivaroxabán plutôt qu'une HBPM après chirurgie orthopédique élektive majeure? Minerva, 8,1, ene 2009

⁶ Eikelboom JW et al: American association of orthopedic surgeons and american college of chest physicians guidelines for venous thromboembolism prevention in hip and knee arthroplasty. CHEST 2009; 135:513-520

⁷ Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ et al, for the RECORD1 study group. Rivaroxabán versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. N Engl J Med. 2008 Jun 26;358(26):2765-75.

⁸ Lassen MR, Ageno W, Borris LC et al, M.D., for the RECORD3 study group. Rivaroxabán versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. N Engl J Med. 2008 Jun 26;358(26):2776-86.

⁹ Turpie A GG et al Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial The Lancet, 2009, 373, 9676: 1673 - 1680

¹⁰ Delgado O, Puigventos F, Pinteño M, Ventayol P. Equivalencia terapéutica: concepto y niveles de evidencia. Med Clin (Barc). 2007 ;129(19):736-45.

¹¹ Sorrel E. Wolowacz SE et al Efficacy and safety of dabigatrán etexilate for the prevention of venous thromboembolism following total hip or knee arthroplasty. A meta-analysis. Thromb Haemost 2009; 101: 77-85

¹² Brooke E. Baetz, Pharm D and Sarah A. Spinler "Dabigatrán etexilate: an oral direct thrombin inhibitor for prophylaxis and treatment of thromboembolic diseases." Pharmacotherapy 2008;28(11):1354-1373

¹³ Granero J et al: Enfermedad tromboembólica en pacientes de cirugía ortopédica. Med Clin (Barc) 2008, supl 2: 18-24.

¹⁴ NICE DRAFT 2009. National Collaborating Centre for Acute Care at The Royal College of Surgeons of England. Venous thromboembolism: reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital. 1st version Venous thromboembolism: reducing the risk – full guideline DRAFT (March 2009).

¹⁵ ACCP 2008: Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, Colwell CW.. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008 Jun;133(6 Suppl):381S-453S.

¹⁶ NICE 2007. Venous thromboembolism. Reducing the risk in surgical inpatients. NICE. April 2007.

¹⁷ NICE DRAFT 2009. National Collaborating Centre for Acute Care at The Royal College of Surgeons of England. Venous thromboembolism: reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein

thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital. 1st version Venous thromboembolism: reducing the risk – full guideline DRAFT (March 2009).

¹⁸ UP TODATE 2009

¹⁹ SECOT. Granero J, Peidro L : Guía de profilaxis tromboembólica en cirugía aortopédica y traumatología. Addendum Enero 2009.

²⁰ Marín, Ortega A : Informe Dabigatrán. Clínica Universitaria. Universidad de Navarra (13/02/2009)

²¹ Informe Sacylme. Nº 1 2009

²² UKMi London New Drugs Group: Dabigatrán for the prevention of venous thromboembolism. APC/DTC Briefing document. Aug 2008

²³ UKMi London New Drugs Group: Rivaroxabán (Xarelto). Oct 2008

²⁴ Scottish Medicines Consortium NHS Scotland. Dabigatrán 466/08. Jun 2008.

²⁵ Scottish Medicines Consortium NHS Scotland. Rivaroxabán 519/08. Dec 2008.

²⁶ NICE. Final appraisal determination. Dabigatrán for the prevention of venous thromboembolism after total hip or total knee replacement in adults. July 2008

²⁷ NICE: Nice technology appraisal guidance 157. Dabigatrán for the prevention of venous thromboembolism after total hip or total knee replacement in adults. Issue date. Set 2008.

²⁸ NICE. Final appraisal determination. Rivaroxabán for the prevention of venous thromboembolism after total hip or total knee replacement in adults. Feb 2009.

²⁹ MTRAC. Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee. Dabigatrán. Verdict and summary Set 2008

³⁰ MTRAC. Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee. Rivaroxabán Verdict and summary. Ene 2009

³¹ CEDAC. Canadian Agency for drugs and technologies in Health. Final recommendation on reconsideration. Dabigatrán etexilate. 21 Jan 2009. Ver también: CEDAC Ndegwa S, Moulton K, Argáez C. Dabigatran or Rivaroxaban Versus Other Anticoagulants for Thromboprophylaxis After Major Orthopedic Surgery: Systematic Review of Comparative Clinical-Effectiveness and Safety. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; May 2009.

³² FDA Advisory Committee Briefing Document. Cardiovascular and renal Drugs Advisory Committee New Drug Application (NDA) 22-406: Rivaroxabán oral tablets, Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C., for the prophylaxis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in patients undergoing hip replacement or knee replacement surgery. March 19, 2009.

³³ Wolowacz SE et al Economic Evaluation of Dabigatrán Etexilate for the Prevention of Venous Thromboembolism After Total Knee and Hip Replacement Surgery. Clin The1: 2009;31:194-212

³⁴ NICE: Costing statement: Dabigatrán etexilate for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee replacement surgery in adults

³⁵ Wilke T et al. Oral anticoagulation after major hip or knee replacement surgery: a process-driven managerial pharmacoeconomic analysis in German hospitals Orthopade 2008 May; 37(5):448-56

³⁶ Puigventós F, Martínez-López I., Periañez L: Nuevos anticoagulantes orales: Expectativas y realidades. Aten Farm (European J Clin Pharmacy). 2009; 11(1): 3-5

³⁷ Puigventós F, Calderón B: Posicionamiento de los medicamentos en guías terapéuticas y protocolos clínicos. Versión 1.0. Abril 2008.

http://www.elcomprimido.com/FARHSD/Posicionamiento_Terapeutico/Versio_1_0_PosTer_DocumentoCompleto.pdf