

Informe base versión completa.

Dabigatrán etexilato (Pradaxa®)

En la prevención de complicaciones tromboembólicas en pacientes con fibrilación auricular con riesgo de ictus

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: Prevención de complicaciones tromboembólicas en pacientes con fibrilación auricular y riesgo de ictus.

PRACTICA 1:

Autores:

Nombre de alumno:

Jesús Francisco Sierra Sánchez y Emilio Jesús Alegre del Rey, Manuel Cárdenas Aranzana, Francesc Puigventós Latorre¹ Documento elaborado como material docente para el 8º Curso de Evaluación y Selección de medicamentos. 4 a 7 de Mayo 2010. Palma de Mallorca

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

Informe Génesis

[Pulse aquí para instrucciones](#)

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Dabigatrán etexilato

Nombre comercial: Pradaxa®

Laboratorio: Boehringer Ingelheim

Grupo terapéutico. Denominación: inhibidores directos de trombina, código ATC: B01AE07

Vía de administración: Oral

Tipo de dispensación: Receta

¹ Las versiones iniciales de este informe son del grupo de evaluación para Guía Farmacoterapéutica de Andalucía y del curso SAFH del 26-11-2009.

Vía de registro: Centralizado EMA en la indicación de “Prevención de tromboembolismo en cirugía electiva de sustitución de prótesis de rodilla y de cadera”. Pendiente de registro la indicación estudiada en este informe, se espera que la EMA dictamine a principios de 2011.

Tabla 1. 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 €
Pradaxa 75 mg cápsulas duras	30	6605318	82,89 €	2,763 €
Pradaxa 75 mg cápsulas duras	60	6605325	158,19 €	2,636 €
Pradaxa 110 mg cápsulas duras	10	6607916	27,63 €	2,763 €
Pradaxa 110 mg cápsulas duras	30	6605288	82,89 €	2,763 €
Pradaxa 110 mg cápsulas duras	60	6605295	158,19 €	2,636 €

Nota: Para la indicación de FA, es posible que se disponga de nuevas presentaciones y se comercialice la dosis de 150 mg. También que se modifique el precio. Se prevé que la comercialización en España se producirá en el año 2011.

[Pulse aquí para instrucciones](#)

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

El dabigatrán etexilato es un profármaco. Tras la administración oral, el dabigatrán etexilato se absorbe rápidamente y se transforma en dabigatrán mediante esterasas en plasma y en hígado. El dabigatrán es un potente inhibidor directo de la trombina, competitivo y reversible. 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:

-AEMyPS y EMEA:

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 (2008).

La indicación estudiada en este informe está en proceso de evaluación y se estima que hasta inicio del año 2011 no se conocerá el resultado de la misma.

-FDA:

No aprobado en ninguna indicación. (A fecha 15-04-2010)

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

PRACTICA 3:

-En prevención del ictus en paciente con FA.

-En prevención del ictus en paciente con FA. El ensayo realizado en la indicación estudiada en este informe (prevención de ictus en pacientes con fibrilación auricular), dabigatrán se administró dos veces al día: 150 mg/12 h en un grupo de pacientes y 110 mg/12h en otro.

-Para la indicación de prevención primaria de tromboembolismos venosos en adultos sometidos a cirugía programada de reemplazo total de cadera o de rodilla, se recomienda administrar la dosis diaria en una única toma, ingiriendo las cápsulas enteras con un vaso de agua, acompañadas o no con alimentos. 220 mg administradas 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.

4.4 Farmacocinética. (Datos ficha técnica en indicaciones aprobadas 2008).

Tras la administración oral, el dabigatrán etexilato se transforma rápida y completamente en dabigatrán, que es la forma activa en plasma. La escisión del profármaco para liberar el principio activo es catalizada por esterasas. La biodisponibilidad absoluta de dabigatrán tras la administración oral de las formas comercializadas fue **del 6,5%**, aproximadamente. Tras la administración oral de dabigatrán en voluntarios sanos, se alcanza la $C_{máx}$. entre **las 0,5 y 2,0 horas** posteriores a la administración.

Absorción:

En un estudio de evaluación de la absorción postoperatoria del dabigatrán etexilato, llevado a cabo 1-3 horas después de la cirugía, se demostró una absorción relativamente lenta en comparación con la de voluntarios sanos. En los días posteriores, la absorción de dabigatrán es rápida y las **concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan 2 horas** después de la administración del medicamento. Los alimentos no afectan a la biodisponibilidad del dabigatrán etexilato, pero incrementan en 2 horas el tiempo requerido para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas.

Distribución:

Se observó una baja unión de dabigatrán a las proteínas plasmáticas humanas independiente de la concentración (34%-35%). El volumen de distribución de dabigatrán de 60-70 L superó el volumen de agua total del organismo, lo que indica una distribución tisular moderada. La $C_{máx}$. y el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas respecto al tiempo fueron proporcionales a la dosis. Las concentraciones plasmáticas de dabigatrán mostraron una reducción biexponencial con una semivida terminal media de 12-14 horas en voluntarios sanos y de 14-17 horas en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor. La semivida no dependió de la dosis.

Metabolismo y eliminación:

Tras administrar una dosis intravenosa, se eliminó sobre todo por la orina (85%). La eliminación por vía fecal constituyó el 6% de la dosis administrada. El dabigatrán se elimina principalmente en forma inalterada por la orina, a una tasa de aproximadamente 100 ml/min que se corresponde con la tasa de filtración glomerular.

Poblaciones especiales:

-Insuficiencia renal:

La exposición(AUC) a dabigatrán tras la administración oral de dabigatrán es aproximadamente **2,7 veces mayor en voluntarios con insuficiencia renal moderada** (aclaramiento de creatinina entre 30-50 ml/min) que en los que no padecen insuficiencia renal. En un pequeño número de voluntarios con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 10-30 ml/min), la exposición (AUC) a dabigatrán fue aproximadamente 6 veces mayor y la semivida aproximadamente 2 veces más prolongada que la observada en una población sin insuficiencia renal.

-Ancianos:

Los estudios farmacocinéticos específicos efectuados en ancianos mostraron un incremento del **40% al 60% de la AUC y de más del 25% de la $C_{máx}$** . en comparación con sujetos jóvenes. En estudios farmacocinéticos poblacionales, se ha evaluado la farmacocinética de dabigatrán tras la administración de dosis repetidas a pacientes (hasta 88 años). El incremento observado de la exposición a dabigatrán guardó relación con la reducción del aclaramiento de creatinina relacionada con la edad.

-Insuficiencia hepática:

No se apreció ningún cambio en la exposición a dabigatrán en 12 sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) en comparación con 12 controles.

-Peso corporal:

En estudios farmacocinéticos poblacionales, en pacientes de 48 a 120 kg de peso corporal, se observó que el peso corporal ejerció **poco efecto** sobre el aclaramiento plasmático de dabigatrán, lo que produjo una mayor exposición en pacientes con un peso corporal reducido.

-Sexo:

La exposición al principio activo en mujeres es aproximadamente un **40-50% mayor** que en hombres y no se recomienda ningún ajuste de la dosis.

-Origen étnico:

El origen étnico no afecta a la farmacocinética de dabigatrán de un modo clínicamente relevante. No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes negros.

Interacciones farmacocinéticas:

Ver información ampliada sobre interacciones en la sección 6.4

PRACTICA 4:

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

Tabla 2. Características comparadas con otros medicamentos similares disponibles para la indicación estudiada			
Nombre	Dabigatrán etexilato (Pradaxa)
Presentación	Cápsulas de 75 mg y 110 mg	Comprimidos de 1 mg y 4 mg	Comprimidos de 1 mg, 3 mg, 5 mg y 10 mg
Presentación	Cápsulas de 75 mg y 110 mg	Comprimidos de 1 mg y 4 mg	Comprimidos de 1 mg, 3 mg, 5 mg y 10 mg
Posología en Fibrilación Auricular	Vía oral. En Ensayo RE-LY: 110 mg/12h ó 150mg/12 h	Vía oral Pauta diaria variable 1-4 mg según INR.	Vía oral Pauta diaria variable 2 a 10 mg Según INR
Características diferenciales	Origen sintético Vía oral Inhibidor de la trombina Con ajuste por función renal Sin riesgo de trombocitopenia Sin antídoto en sobredosis	Origen sintético. Vía oral Antagonista vitamina K (AVK) Ajuste periódico durante todo el tratamiento según estado de la coagulación (INR) Antídoto : vitamina K	Origen sintético. Vía oral Antagonista vitamina (AVK) Ajuste periódico durante todo el tratamiento según estado de la coagulación (INR) Antídoto: vitamina K
T1/2	14-17h	8-11h	31-51 h

Tratamiento antitrombótico actual de la fibrilación auricular (FA):

Para predecir el riesgo cardioembólico en FA se ha propuesto el índice CHADS₂, que se basa en asignar 1 punto por cada uno de los factores siguientes: presencia de insuficiencia cardíaca, hipertensión, edad ≥75 años o diabetes y 2 puntos si hay historia de ictus o accidente isquémico transitorio.

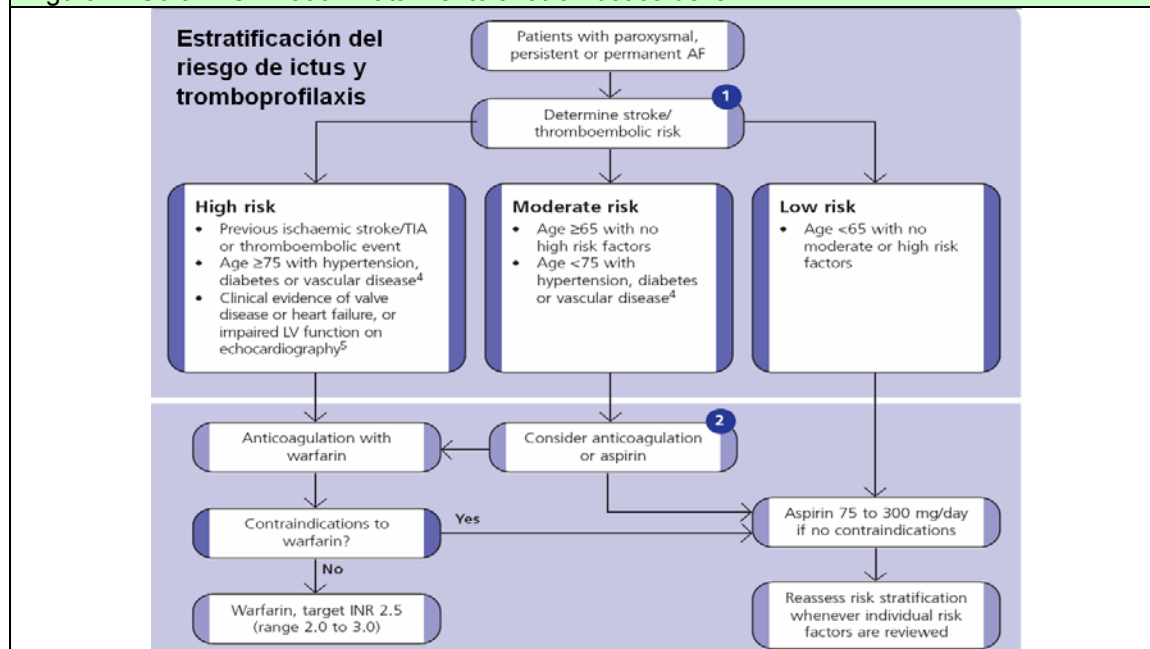
El tratamiento se estratifica en función del riesgo de ictus La aspirina reduce el riesgo de ictus en un 22-36%. Los anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K (AVK) en un 65-68% comparado con placebo y en un 32-47% comparado con aspirina, a expensas de un incremento de las hemorragias (Lafuente 2010).

Aspirina es adecuada en: a) pacientes con bajo riesgo de ictus (< 75 años sin antecedente de tromboembolismo, ni factores de riesgo como hipertensión, diabetes o insuficiencia cardíaca). Los AVK se recomiendan en pacientes con riesgo alto o moderado de ictus: (a) estenosis mitral o prótesis valvular cardíaca; (b) antecedentes de ictus o embolismo sistémico y (c) dos o más factores de riesgo tromboembólico. En los pacientes con riesgo intermedio o bajo de ictus, tanto la aspirina como los AVK son razonables y se debe elegir según características del paciente (Lafuente 2010):.

La Guía NICE (2006) indica AVK para todos los paciente de ≥ 75 años y para los de < 75 años y con uno o más factores de alto riesgo para la presentación de ictus y aspirina para los pacientes de < 65 años sin factores de riesgo alto o moderado. Para los pacientes de 65 a 75 años sin factores de alto riesgo y para los de < 75 años con hipertensión, diabetes, enfermedad arterial coronaria o vascular periférica, se valorará la indicación de aspirina o AVK, según circunstancias individuales del paciente (Ver tabla)

El AVK más empleado en nuestro medio es acenocumarol. La farmacocinética del acenocumarol y la warfarina es bastante similar, diferenciándose en la semivida eliminación, que es mayor para la warfarina, que condiciona que tras la suspensión del tratamiento la duración del efecto anticoagulante sea mayor. El efecto anticoagulante máximo para el acenocumarol y la warfarina se alcanza al cabo de 1,5-3 días. La duración del efecto anticoagulante tras la suspensión del tratamiento es de 2 días para el acenocumarol y de 2-5 días para la warfarina. Estas diferencias en la farmacocinética hacen que la warfarina sea más lenta en su inicio de acción que el acenocumarol y que, al interrumpir el medicamento, su efecto se prolongue más en el tiempo, lo que podría ser importante en caso de pacientes con mala adherencia al tratamiento. Apenas existan estudios comparativos entre la warfarina y el acenocumarol y la mayoría de los ensayos clínicos tanto en prevención primaria como secundaria se hayan hecho con la warfarina, extrapolándose los resultados al acenocumarol (Cofiño JB 2010; Oliva E 2008; Romcales FJ 2008).

Figura 1. Guía NICE 2006. Tratamiento antitrombótico de la FA.



De los candidatos a anticoagulación, se considera que aproximadamente un 20-30% de los pacientes de riesgo moderado o alto presentan contraindicación absoluta de administración de warfarina, en el resto un 30-60 % no toman la warfarina por razones individuales varias. En los que la toman solo aproximadamente un 60 % tienen INR en niveles adecuados, y un 25-30 % son inferiores a 2-3. (Menke J et al 2010).

[Pulse aquí para instrucciones](#)

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se dispone del informe EPAR de la EMEA (2008) para la indicación de prevención de tromboembolismo en cirugía electiva de sustitución de prótesis de rodilla y de cadera. Al realizar el presente informe, el informe EPAR de la EMEA aún no refleja la indicación analizada en fibrilación auricular. No se dispone del informe CDER de la FDA para ninguna indicación.

Al no disponer del informe de la EMEA, la única fuente de información son los ensayos publicados. Con fecha 16 de Abril de 2010, se realizó una búsqueda de ensayos clínicos en PUBMED, con los términos (dabigatrán AND atrial fibrillation) AND (randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract])).

PRACTICA 5:

Ensayos clínicos:

Se dispone del ensayo RE-LY, fase 3, comparativo entre dabigatrán y warfarina. Es el ensayo publicado en septiembre de 2009 en el N Eng J Med

Ensayo RE-LY:

-Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatrán versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009 Sep 17;361(12):1139-51

Ensayo RE-LY diseño

-Ezekowitz MD, Connolly S, Parekh A, Reilly PA, Varrone J, et al Rationale and design of RE-LY: randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with Am Heart J. 2009 May;157(5):805-10

Ensayo PETRO. Es un ensayo fase 2, que evalúa el uso concomitante de dabigatrán con aspirina, y está enfocado a la seguridad y determinar la dosificación óptima.

-Ezekowitz MD, Reilly PA, Nehmiz G, Simmers TA, Nagarakanti R, et al: Dabigatrán with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO Study). Am J Cardiol. 2007 Nov 1;100(9):1419-26.

Recientemente se han difundido los siguientes análisis de subgrupos del RE-LY, disponibles como comunicaciones científicas a congresos:

Ensayo RE-LY. Resultados en relación a categorías CHADS₂:

Oldgren J, Alings M, Darius H, et al. Dabigatrán versus warfarin in atrial fibrillation patients with low, moderate and high Chads2 score: a re-ly subgroup análisis. ACC 59 th Annual Scientific Session. Oral Contributions. Georgia World Congress Center March 14, 2010
http://content.onlinejacc.org/cgi/reprint/55/10_MeetingAbstracts/A1.E2.pdf

Ensayo RE-LY Resultados en relación a la edad y función renal:

Healey JS, Eikelboom J, Wallentin L, et al. Effect of age and renal function on the risks of stroke and major bleeding with dabigatrán compared to warfarin: an analysis from the re-ly study. ACC 59 th Annual Scientific Sessio. Poster Contributions Georgia World Congress Center March 14, 2010
http://content.onlinejacc.org/cgi/reprint/55/10_MeetingAbstracts/A4.E37.pdf

Ensayo RE-LY Resultados en relación a cardioversión:

Kot Mi, Parekh A, Connolly SJ et al. Dabigatrán versus warfarin in patients with atrial fibrillation - an analysis of patients undergoing cardioversion. ACC 59 th Annual Scientific Session. Poster Contributions Georgia World Congress Center March 14, 2010,
http://content.onlinejacc.org/cgi/reprint/55/10_MeetingAbstracts/A4.E40.pdf

Ensayo RE-LY Resultados en relación a ictus o TIA previos

Diener HC. Conferencia American Heart Association.
<http://www.medscape.com/viewarticle/717876>

Ensayo RE-LY Resultados en función del INR, análisis pot-hoc:

-Wallentin L: RE-LY: Post hoc analysis confirms benefit of dabigatran relative to warfarin at all INR levels. November 17, 2009 American Heart Association (AHA) 2009 Scientific Sessions: Abstract 101. Presented November 15, 2009

<http://www.medscape.com/viewarticle/712556?src=rss>

<http://www.theheart.org/article/1024935.do>

[Pulse aquí para instrucciones](#)

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Ensayo RE-LY

Ensayo fase 3, multicéntrico, aleatorizado. Compara dos grupos de pacientes tratados con dabigatrán a dosis fijas de 110 mg/12h y 150 mg/12h y un grupo control tratado con warfarina con dosis ajustada según INR. Participan 951 centros de 44 países y se reclutaron 18.113 pacientes con fibrilación auricular y un episodio previo de ictus o isquemia transitoria. (Ver criterios completos de inclusión y de exclusión en anexo).

Dabigatrán fue adjudicado de forma ciega y warfarina de forma abierta. La duración media de seguimiento es de dos años. La variable principal de eficacia del estudio fue la aparición de ictus o embolismo sistémico. La variable principal de seguridad fue hemorragia grave.

Se realiza análisis de no inferioridad en primera instancia y a continuación un análisis de superioridad. El análisis es por intención de tratar (ITT), tanto en no inferioridad como en superioridad.

[Pulse aquí para instrucciones](#)

Tabla 3. Datos básicos ensayo RE-LY:

Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009 ;361(12):1139-51.

-Nº de pacientes: 18.113 pacientes randomizados. Duración media seguimiento: 2 años.

-Diseño: fase III, multicéntrico, randomizado, abierto, de no inferioridad en primera instancia y de superioridad en segunda opción.

-Tratamiento grupo activo: dabigatrán en dosis de 110 mg ó 150 mg cada 12 horas. Tratamiento grupo control: warfarina en dosis de 1, 3 o 5 mg, con un INR objetivo de 2-3.

-Criterios de inclusión: Pacientes con FA documentada y al menos una de las siguientes características: ictus previo o ataque isquémico transitorio, eyección ventricular izquierda <40%, IC clase II NYHA, edad 75 años o entre 64 y 75 más diabetes, hipertensión o enfermedad coronaria (detalles en Anexo 1).

-Criterios de exclusión: Pacientes con riesgo elevado de hemorragia, ClCr<30ml/min, enfermedad hepática, enfermedad valvular grave (detalles en Anexo 1).

-Pérdidas de seguimiento: 20 pacientes (seguimiento del 99,9%, media de dos años)

-Abandonos de tratamiento a los dos años: 1.161 (20,7%), 1.211 (21,2%) y 902 (16,6%) pacientes en las ramas de dabigatrán 110 mg, dabigatrán 150 mg y warfarina, respectivamente.

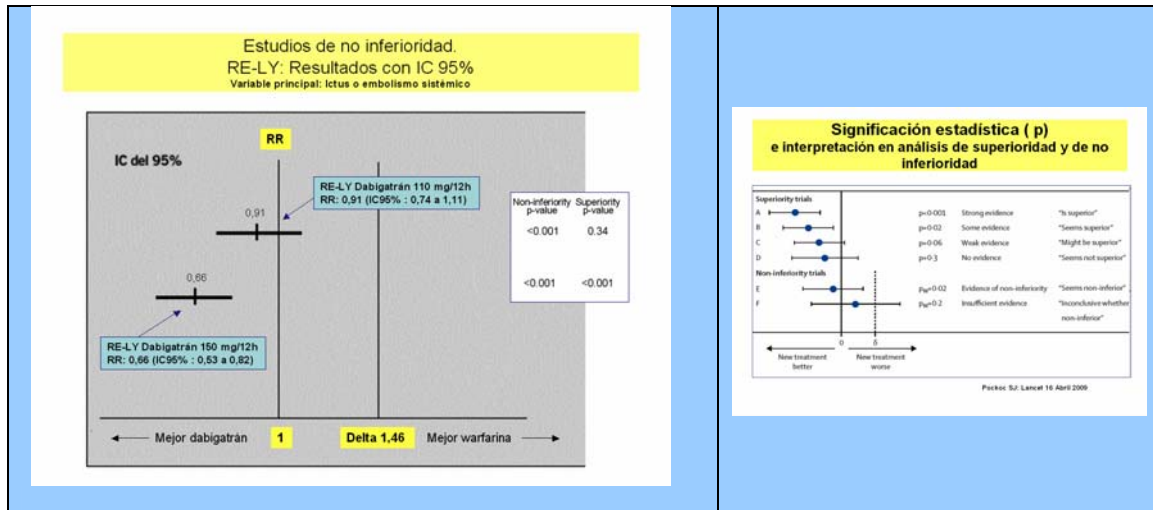
-Tipo de análisis: análisis por intención de tratar. Todos los pacientes randomizados..

-Aspirina se empleo de forma continuada a lo largo del tratamiento en 21,1%, 19,6% y 20,8% de los pacientes respectivamente.

- Warfarina mantuvo INR dentro de niveles durante el 64 % del periodo de estudio.

Resultados: Para la variable principal (ictus o embolias sistémicas por año) los resultados fueron de 1,69% de en el grupo warfarina, 1,53 % en el grupo dabigatrán 110 mg y 1,11% para dabigatrán 150 mg. Ambos grupos cumplieron la condición de no inferioridad al no superar el valor delta. Dabigatrán 110 mg no presentó diferencias significativas de eficacia con warfarina y dabigatrán 150 mg mostró mayor eficacia con una disminución absoluta de ictus o embolias sistémicas de 1,1% a los dos años (NNT 92). Ver gráfica y tabla.

Figura 2. Resultados variable principal ensayo RE-LY



En la tabla siguiente se muestran los resultados de eficacia de las variables principales y secundarias, con cálculo del RAR y del NNT y sus IC95%, para los datos globales de los dos años de media de seguimiento de los pacientes.

Tabla 4. Resultados de eficacia según análisis ITT, ensayo RE-LY										
Variable	Dabigatrán 110 mg (N=6015)	%año	Dabigatrán 150 mg (N=6076)	%año	Warfarina (N=6022)	%año	Dabigatrán 110mg vs Warfarina A 2 años		Dabigatrán 150mg vs Warfarina A 2 años	
							RAR (IC95%)	NNT (IC95%)	RAR (IC95%)	NNT (IC95%)
Variable primaria de eficacia										
Ictus o embolismo sistémico	182	1,53%	134	1,11%	199	1,69%	-0,3% (-0,9% a 0,3%)	-	-1,1% (-1,7% a -0,5%)	92 (200 a 59)
Para cumplir la hipótesis de no inferioridad el límite superior del IC97,5% para el RR debió ser inferior a 1,46. Esta condición se cumplió para ambas dosis de dabigatrán. La dosis de dabigatrán de 150 mg resultó superior a warfarina.										
Variable primaria de eficacia desglosada										
Embolismo sistémico	11	0,09%	12	0,10%	14	0,12%	0,0% (-0,2% a 0,1%)	-	0,0% (-0,2% a 0,1%)	-
Ictus	171	1,44%	122	1,01%	185	1,57%	-0,2% (-0,8% a 0,4%)	-	-1,1% (-1,6% a -0,5%)	95 (200 a 63)
Ictus hemorrágico	14	0,12%	12	0,10%	45	0,38%	-0,5% (-0,8% a -0,3%)	195 (334 a 125)	-0,5% (-0,8% a -0,3%)	182 (334 a 125)
Ictus isquémico o no especificado	159	1,34%	111	0,92%	142	1,20%	0,3% (-0,3% a 0,8%)	-	-0,5% (-1,0% a 0,0%)	-
Ictus no incapacitante	60	0,50%	44	0,37%	69	0,58%	-0,1% (-0,5% a 0,2%)	-	-0,4% (-0,8% a -0,1%)	238 (1000 a 125)
Ictus mortal o incapacitante	112	0,94%	80	0,66%	118	1,00%	-0,1% (-0,8% a 0,4%)	-	-0,6% (-1,1% a -0,2%)	156 (500 a 91)
Variables secundarias de eficacia										
Infarto de miocardio	86	0,72%	89	0,74%	63	0,53%	0,4% (0,0% a 0,8%)	-	0,4% (0,0% a 0,8%)	-
Embolismo pulmonar	14	0,12%	18	0,15%	11	0,09%	0,1% (-0,1% a 0,2%)	-	0,1% (-0,1% a 0,3%)	-
Hospitalización	2311	19,40%	2430	20,20%	2458	20,80%	-2,4% (-4,1% a -0,6%)	42 (167 a 25)	-0,8% (-2,6% a 0,9%)	-
Muerte por causas cardiovasculares	289	2,43%	274	2,28%	317	2,69%	-0,5% (-1,2% a 0,3%)	-	-0,8% (-1,5% a 0,0%)	-
Muerte por cualquier causa	446	3,75%	438	3,64%	487	4,13%	-0,7% (-1,6% a 0,3%)	-	-0,9% (-1,8% a 0,1%)	-
Calculadoras para variables binarias: RAR y NNT y sus IC 95 %.CASPe. <u>Pulse aquí.</u> ; SIGN: <u>Pulse aquí.</u> Calculadora para variables continuas: R.Saracho. <u>Pulse aquí</u>										

Pulse aquí para instrucciones

Análisis de subgrupos

En el análisis por subgrupos del RE-LY (Connolly SJ, 2009), no se encuentran diferencias significativas para ninguna de las interacciones de los subgrupos analizados: pretratamiento con antagonistas de vitamina K, sexo, IMC, peso, grupo étnico, aclaramiento de creatinina (>30ml/min), CHADS₂ score, insuficiencia cardíaca sintomática, hipertensión, diabetes, ictus o accidente isquémico transitorio, tratamiento con ácido acetilsalicílico, tratamiento con amiodarona y tratamiento con IBP. Posteriormente se han presentado en congresos diversos análisis detallados de los resultados de eficacia y de algunos de seguridad.

Resultados en relación a categorías CHADS₂ (Estudio RE-LY subgrupos Oldgren J. 2010):

Clasifica los pacientes en tres subgrupos de función CHADS₂ (riesgo bajo, moderado o alto).

-En **dabigatrán a dosis de 150 mg** el análisis indica que **el beneficio es algo mayor en CHADS₂ de 2 o superiores** (los de riesgo moderado o alto) mientras que el **riesgo hemorrágico es similar** en estos grupos. En el CHADS₂ 0-1 (riesgo bajo) el beneficio es similar y el riesgo hemorrágico algo inferior.

-En **dabigatrán a dosis 110 mg** indica que el beneficio es similar en todas las categorías de CHADS₂ y el riesgo hemorrágico también, excepto para la categoría CHADS₂ 0-1 en que es algo menor.

Tabla 5. RE-LY estudio subgrupos CHADS ₂ Oldgren J 2010					
Ictus / embolismo sistémico	con W	RR 110 mg Dabigatrán	p	RR 150 mg Dabigatrán	p
Global 18113 pacientes, CHADS ₂ medio de 2,1	1,69%	0,91 (0,74-1,11)	0,34	0,66(0,53-0,82)	<0,001
CHADS 0-1 5775 pacientes	1,05%	1,00 (0,65-1,55)	0,4	0,62 (0,38-1,02)	0,8
CHADS 2 6455 pacientes	1,38%	1,04 (0,73-1,49)		0,61 (0,40-0,93)	
CHADS 3-6 5882 pacientes	2,38%	0,79 (0,59-1,06)		0,70 (0,52-0,95)	
Hemorragia grave	con W	RR 110 mg Dabigatrán	p	RR 150 mg Dabigatrán	p
Global 18113 pacientes	3,36 %	0,80(0,69-0,93)	0,003	0,93(0,81-1,07)	0,31
CHADS 0-1 5775 pacientes	2,70%	0,67 (0,49-0,90)	0,4	0,73 (0,54-0,98)	0,07
CHADS 2 6455 pacientes	3,14%	0,83 (0,65-1,07)		0,89 (0,69-1,14)	
CHADS 3-6 5882 pacientes	4,25%	0,85 (0,67-1,06)		1,11 (0,89-1,37)	

Resultados en relación a la edad y función renal. (Estudio RE-LY subgrupos Healey JS 2010)

En el RE-LY participaron 7528 pacientes de igual o más de 75 años y 3505 pacientes con ClCr de 30 a 50 ml/min.

En cuanto a la eficacia, no se observa interacción en los resultados de eficacia por la edad o la función renal.

En los resultados de seguridad (hemorragia grave). La frecuencia de hemorragias graves se incrementan con la edad, lo que atenúa los beneficios de dabigatrán a medida que aumenta la edad. Se presentan mejores resultados con dabigatrán en los pacientes de menos de 65 años y resultados similares de hemorragia grave en los pacientes de más de 75 años.

Respecto rictus hemorrágico no se detecta interacción entre beneficios obtenidos y la edad o función renal.(ver tabla)

Tabla 6. RE-LY estudio de subgrupos Healey S 2010					
Hemorragia grave	con W	Con 110 mg Dabigatrán	p	Con 150 mg Dabigatrán	p
Global 18113 pacientes	3,36 %	2,71%	0,003	3,11%	ns
Igual o más de 75 años 7258 pacientes	4,17%	4,81%	ns	4,09%	ns
Menos de 65 años	2,27%	0,71%	?	0,79%	?

Ictus hemorrágico	con W	Con 110 mg Dabigatrán	p	Con 150 mg Dabigatrán	p
Global 18113 pacientes	0,38	0,12	<0,001	0,10	<0,01
Igual o más de 75 años 7258 pacientes	0,47 %	0,20%	<0,05	0,14%	<0,05

Resultados en relación a pacientes con cardioversión (Estudio RE-LY subgrupos Koti JM. 2010)

El número de pacientes sometidos a cardioversión fue de 1257, de los cuales 355 tenían realizada una TEE (ecocardiografía transesofágica).

La eficacia de la cardioversión fue similar en todos los grupos y el riesgo tromboembólico bajo (0,02 a 0,03 /100 años paciente).

Resultados en relación a ictus o AIT previos. (Estudio RE-LY subgrupos Diener HC 2010).

El ictus o embolismo sistémico, los resultados no son significativos, con una tendencia similar a la de los datos globales.

El **ictus hemorrágico se presenta globalmente con menor** frecuencia en los pacientes tratados con dabigatrán que con warfarina. Sin diferencias significativas o interacción por tener o no antecedentes de isquemia cerebral, aunque la información es limitada (Hankey JG 2010).

Tabla 7. RE-LY estudio de subgrupos Diener HC 2010 y Hankey JG 2010					
Ictus / embolismo sistémico	con W	Con 110 mg Dabigatrán	p	Con 150 mg Dabigatrán	p
Global 18113 pacientes	1,69%	1,53% RRR: -9%	0,34	1,11% RRR: -34%	<0,001
Con ictus o TIA previo 3623 pacientes	2,74%	2,32% RRR:-15%	ns	2,07% RRR:-24%	ns
Ictus hemorrágico	con W	Con 110 mg Dabigatrán	p	Con 150 mg Dabigatrán	p
Global 18113 pacientes	0,38%	0,12% RRR:-68%	<0,001	0,10% RRR: -74%	<0,001
Con ictus o TIA previo 3623 pacientes	?	RRR:-89%	<0,05	RRR:-73%	<0,05

Se han presentado en una sesión, se dispone de datos complementarios en Hankey JG.

Resultados por valores INR (Estudio RE-LY post hoc Wallentin 2009).

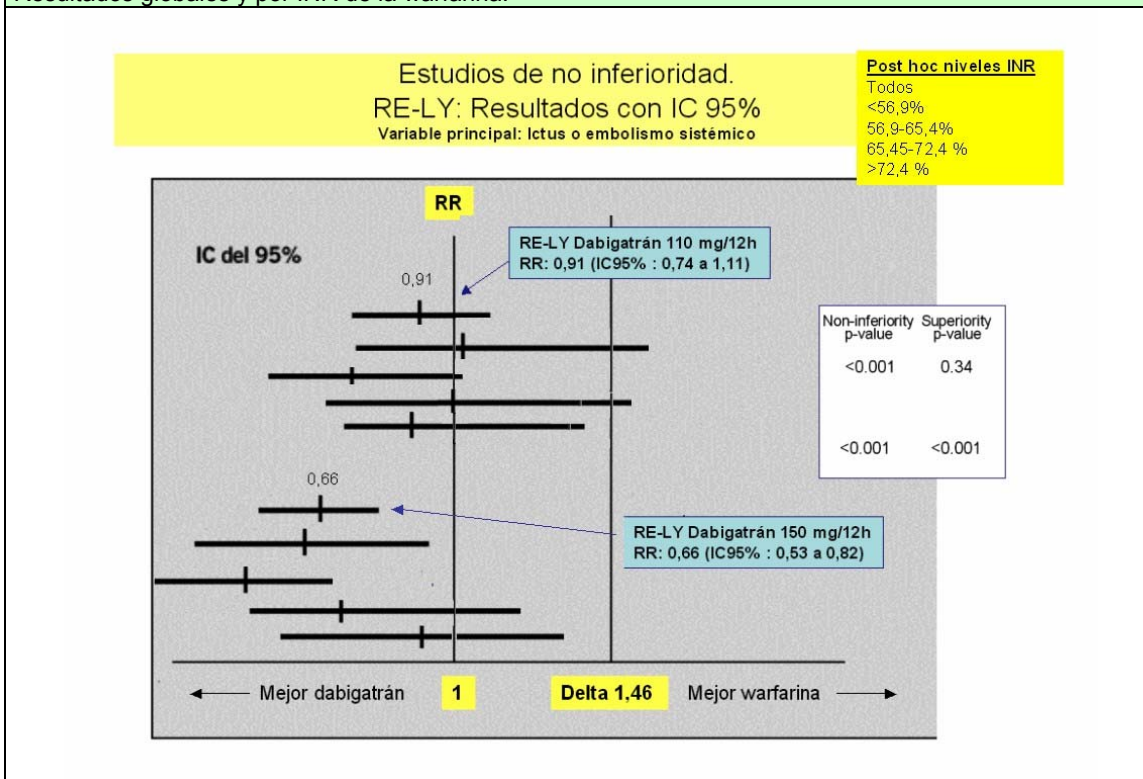
En el ensayo RE-LY el grupo warfarina, el tiempo medio del estudio durante el cual el INR ha estado en el rango terapéutico adecuado es **de 64 %**, lo que supone una eficacia menor, de si se hubieran alcanzado los niveles adecuados.

En un estudio post-hoc (Wallentin L 2009), se analizan los resultados de eficacia en relación a 4 categorías o percentiles de rango terapéutico del INR alcanzado por dichos pacientes en tratamiento con warfarina. En los pacientes con un buen control de niveles INR, disminuye la diferencia de eficacia entre warfarina y dabigatrán: En la dosis de 150 mg no hay diferencias significativas de eficacia si el tiempo medio de INR en rango es superior a 65,4%, y esta **se mantienen a favor de dabigatrán solo cuando el tiempo medio de INR de los pacientes con warfarina está por debajo del rango del 65,4%** (ver tabla y gráfica)

Tabla 8. RE-LY post hoc Wallentin Risk (95% Confidence Interval) of Stroke or Systemic Embolism With Dabigatrán in 2 Doses Versus Warfarin by Center-Based TTR. TTR = time in treatment range. (Wallentin 2009)				
TTR	110 mg of Dabigatrán	P Value	150 mg of Dabigatrán	P Value
All patients	0.91 (0.74 – 1.11)	.34	0.66 (0.53 – 0.82)	< .001
<56.9%	1.1 (0.73 – 1.6)		0.61 (0.39 – 0.96)	
56.9% – 65.4%	0.74 (0.51 – 1.1)		0.48 (0.32 – 0.74)	
65.4% –72.4%	1.0 (0.65 – 1.5)		0.76 (0.48 – 1.21)	

>72%	0.88 (0.57 – 1.4)		0.88 (0.57 – 1.37)	
Interquartile P value		.27		.41

Figura 3. RE-LY post hoc Wallentin.
Resultados globales y por INR de la warfarina.



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

-Validez interna. Limitaciones de diseño y comentarios:

El estudio RE-LY es un ensayo randomizado, con un comparador activo relevante. **Estudio abierto**, no ciego para warfarina, lo que limita la validez interna del ensayo

-Estudio de no inferioridad con análisis por intención de tratar (ITT) y no per protocol (PP).

Es un estudio de no inferioridad, en el que sólo se ha hecho el análisis por intención de tratar (ITT). La EMEA recomienda, para estudios de no inferioridad, incluir un análisis per-protocol (PP).

El análisis ITT en este estudio de no inferioridad, dado el alto número de abandonos en las tres ramas (abandonos de tratamiento a los dos años: 20,7 a 21,2% para dabigatran y 16,6% para warfarina), podría amortiguar el resultado de eficacia de dabigatran y de warfarina, pero en mayor medida las de dabigatran. En este caso sería, por tanto más fácil que se cumpliera la condición de no inferioridad, ya que se puede pensar que en el análisis PP, es de esperar que los resultados favorezcan en mayor medida a dabigatran. Sin embargo deberían conocerse los datos de seguridad y los resultados PP para ver si realmente es así.

Por otro lado en el grupo warfarina, el tiempo medio del estudio durante el cual el INR ha estado en el rango terapéutico es de 64% según datos del RE-LY. Se supone pues que con una eficacia menor, al menos mientras no se tenían los niveles adecuados. En el estudio post-hoc (Wallentin L 2009), indica que en el grupo de pacientes con un buen control de warfarina con INR en niveles adecuados, disminuye la diferencia de eficacia con dabigatran. En la dosis de 150 mg no hay diferencias significativas de eficacia si el tiempo medio de INR en rango es

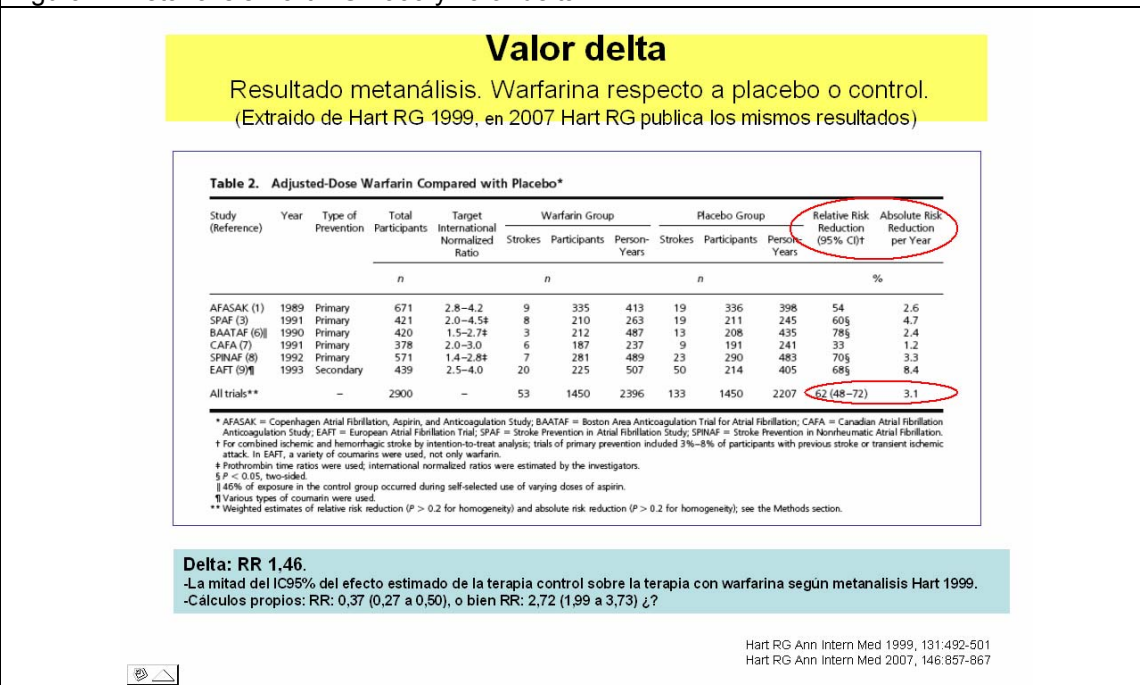
superior a 65,4%. (Grafica y tabla anteriores). En este caso también serías de gran interés disponer de resultados PP, comparando los pacientes de dabigatrán y los pacientes de warfarina con valor INR adecuado.

-Valor delta

El valor delta se establece de un RR de 1,46 para la variable principal. Para satisfacer la no inferioridad el nivel superior de IC 95% (97,5% unilateral) necesita estar por debajo de 1,46. El valor delta se ha extraído de un metanálisis (Hart 1999). sobre la eficacia de los derivados de antagonistas de la Vitamina K comparados con tratamiento control en pacientes con fibrilación auricular. 1,46 representa la mitad del IC 95% del efecto estimado de la terapia control sobre la warfarina.

El metanálisis de Hart RG 1999 presenta los resultados globales de 6 ensayos en que se compara warfarina a dosis ajustadas respecto a placebo. La reducción de ictus para los pacientes con warfarina fue de RRR 62%(IC95% 48-72) y la RAR de 3,1% por año.

Figura 4. Metanálisis Hart RG 1999 y valor delta



-Estudio de superioridad

Las pérdidas de pacientes es solo de 20 (0,1% de los reclutados) y se dispone de datos de seguimiento del 99,9%. Se supone en que en el análisis ITT, se han evaluado los pacientes perdidos, así como todos los que han abandonado el tratamiento, en los grupos correspondientes en que fueron aleatorizados (20,7 a 21,2% para dabigatrán y 16,6% para warfarina). Los abandonos han sido mayores en el grupo dabigatrán, a pesar de lo cual en el grupo dabigatrán dosis 150 mg la eficacia es mayor. El análisis ITT de superioridad, parece pues bastante sólido.

-Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital:

La revisión del *NPCi blog NHS 2009* considera la población estudiada bastante representativa de acuerdo con la guía NICE. Es una población de edad media 71 años, una quinta parte con antecedentes de ictus a AIT, un tercio con un CHADS de 3 o más, 50 % naive para la toma de anticoagulantes No es generalizable a pacientes con ClCr <30 o con I. hepática. Los beneficios también pueden ser más reducidos en pacientes poco cumplidores (La larga semivida de la

warfarina podría favorecer el mantener el efecto anticoagulante de forma más consistente) (Hankey GJ 2010).

Se han excluido pacientes con algún riesgo de hemorragia (con eso se puede favorecer a dabigatrán, ya que incluirlos sería desfavorable a un tratamiento sin monitorización de la coagulación).

Elevado uso de **aspirina, aproximadamente el 40 % de los pacientes**. Aspirina duplica el riesgo de sangrado del estudio AMADEUS (Connolly en "author's reply" NEJM 31.12.2009). Ello podría explicar la elevada incidencia de hemorragia en este estudio. Pero también podría contrarrestar un posible efecto de dabigatrán sobre la producción de tromboxano (estudio PETRO) y activación plaquetaria.

Así mismo, el porcentaje de pacientes que toman algún tipo de antisecretor (inhibidores de la bomba de protones (aprox 14%), o anti-H2 (aprox 4%) es mínimo. La importancia de esto radica en que este tipo de fármacos pueden disminuir la absorción de dabigatrán. En la práctica habitual en nuestro medio, estos fármacos podrían ser prescritos a pacientes que toman dabigatrán, con el motivo añadido de que éste tiene una mala tolerancia digestiva.

-Relevancia clínica de los resultados:

A falta del análisis per protocol, la dosis de dabigatrán 150 mg, en valores absolutos disminuye la variable principal (ictus+embolia sistémica) en aproximadamente un 0,5% de los pacientes anual (1,1% a los dos años).

En el metanálisis de *Hart RG 1999* de warfarina respecto a placebo, la diferencia absoluta era de aproximadamente un 3 % anual de disminución de ictus. Por tanto se añade un 0,5% adicional de eficacia. Esto hay que compararlo con el riesgo hemorrágico, para evaluar el beneficio/riesgo.

La revisión del *NPCi blog NHS 2009*, considera que las ventajas son pequeñas "Any advantages in efficacy and safety were small in absolute terms".

Teniendo en cuenta las limitaciones metodológicas, estudio abierto, tipo de análisis, podría considerarse que riesgos y beneficios son similares en los datos globales, lo que incida **equivalencia terapéutica**, pero pueden ser diferentes en grupos de pacientes con determinadas características.

Los siguientes cuestionarios y escalas de valoración se presentarán en forma de **anexo**, al final de este informe de evaluación.

- Escala de Jadad para ensayos de superioridad (Nota pendiente revisar nueva normativa Cochrane)
- Cuestionario de validez de ensayos de equivalencia
- Cuestionario de aplicabilidad

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

No se ha encontrado ninguna revisión sistemática del uso de dabigatrán en fibrilación auricular. Se ha publicado revisiones del dabigatrán y de los nuevos anticoagulantes que estarán disponibles en fibrilación auricular, sobre todo de tipo narrativo.

-Hankey GJ, Eikelboom JW. A. Antithrombotic drugs for patients with ischaemic stroke and transient ischaemic attack to prevent recurrent major vascular events. *Lancet Neurol* 2010; :273-84

-Menke J, Lutje L, Kastrup A, Larsen J. Thromboembolism in atrial fibrillation. *An J Cardiol* 2010; 105: 501-10

-Ufer M. Comparative efficacy and safety of the novel oral anticoagulants dabigatrán, rivaroxaban and apixaban in preclinical and clinical development. *Thromb Haemost* 2010; 103: 572-85

-American Society of Health-System Pharmacists. ASHP therapeutic position statement on antithrombotic therapy in chronic atrial fibrillation. *Am J Health-Syst Pharm*. 2007; 64:2281-91.

[Pulse aquí para instrucciones](#)

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

Se dispone de muy poca información acerca del fármaco en la indicación estudiada en las fuentes secundarias con fecha 15 de abril de 2010.

-**Guías de Práctica clínica.** Se dispone de:

PRACTICA 6:

-National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Atrial 3 fibrillation. (Clinical guideline CG36.) 2006. www.nice.org.uk/Guidance/CG36.

-Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. 2 ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2006; 114:e257-354.

-Singer DE, Dalen JE, Fang MC, Go AS, Halperin JL, Lip GJH, et al. 11 Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008 ;133: S546-92.

¿Incorporan las GPC, Dabigatrán ?:

-**Evaluaciones previas por organismos independientes**

PRACTICA 7a:

-Palma D, Hevia E, Fernández-Oropesa C, SAS,. Dabigatrán y warfarina tienen similar eficacia y seguridad en pacientes con fibrilación auricular. SEFAP. Ene 2010. Es un revisión crítica del ensayo RE-LY

-**Opiniones de expertos:**

PRACTICA 7b:

-Gage BF: Can We Rely on RE-LY? *N Engl J Med.* 2009 Sep 17;361(12):1200-2.

Señala el hecho de que en el grupo warfarina, el tiempo con INR en rango terapéutico es del 64% y que se ha estimado que para tener una eficacia similar a la de dabigatrán a la dosis de 150 mg, debería ser al menos del 79 %. El estudio post-hoc de *Wallentin 2009*, descritos anteriormente, parece indicar que a partir del 65% ya se igualan los resultados de eficacia.

Señala que los efectos secundarios gastrointestinales (6% aproximado en valores absolutos, NNH aprox 16) y el infarto de miocardio (NNH aprox de 500) son superiores con dabigatrán que con warfarina. Y recuerda las interacciones potenciales de dabigatrán: verapamil, amiodarona, quinidina.

Señala que los pacientes con warfarina y buen control, tienen poco a ganar para cambiar a dabigatrán. Los pacientes con fibrilación auricular y al menos un factor de riesgo, pueden beneficiarse.

-The *Hearth.org* article

-Piccini J: *Preventing Stroke in Patients With Atrial Fibrillation: Late-Breaking Clinical Trial Data From ESC 2009. The Heart Org Web MD*
<http://theheart.org/article/1014175.do>
http://www.theheart.org/documents/sitestructure/en/content/programs/1014175/Piccini_WrittenPiece.pdf

Warfarina no se administra a 1/3 de los pacientes candidatos. Hay un 26 % de abandonos de tratamiento al cabo de un año. Otro 1/3 de pacientes mantienen su INR por debajo del rango terapéutico.

Señala desventajas: dos dosis al día de dabigatrán versus una de warfarina, el ligero incremento de IM, su eliminación renal que limita el uso en pacientes con IR. La mayor tasa de abandonos de tratamiento. No se conoce el índice de cardioversiones, las interacciones, y si está indicado darlo con aspirina, lo que es muy relevante dado también el aumento de IM. Las dosis, ¿cuando emplear cada una?, si riesgo alto de ictus (CHADS=1): dosis alta, si riesgo bajo (CHADS=2): dosis baja. Además riesgo hemorrágico (índice masa corporal alto, IR crónica, edad avanzada, uso concomitante de aspirina) podrían ser candidatos a la dosis baja.

-NPCi blog NHS 2009:

Dabigatrán vs. warfarin for prevention of stroke in atrial fibrillation: the RE-LY study
<http://www.npci.org.uk/blog/?p=715> 2009. Presenta una revision crítica muy detallada del ensayo RE-LY, **de gran interés:**

-Dabigatrán demostró que era al menos tan eficaz como warfarina en la prevención de accidentes cerebrovasculares, especialmente ictus hemorrágicos, en personas con FA y riesgo moderado o alto de ictus. Este hallazgo, junto con no mayor riesgo de hemorragia mayor, sugiere un posible papel como una alternativa a la warfarina en estos pacientes.

-En el estudio, el INR estaba dentro del rango terapéutico el 64% del tiempo. Sin embargo, algunos pacientes han sido más controlado que los demás, y el estudio no aborda la cuestión de si sería dabigatrán tan eficaz como la warfarina en aquellas personas que estaban bien controlados en tratamiento con warfarina.

-Más pacientes abandonaron el tratamiento con dabigatrán que la warfarina durante el estudio, lo que podría deberse a una menor tolerancia. Puede ser debido a los efectos secundarios. Sin embargo, como los pacientes y los médicos sabían qué tratamiento (dabigatrán o warfarina) se estaban recibiendo esto puede haber afectado su percepción de los posibles efectos secundarios de dabigatrán, y la decisión de interrumpir puede haber sido tomada con más facilidad.

-La tasa significativamente mayor de IM con altas dosis de dabigatrán deben ser considerados para la seguridad a largo plazo. La diferencia absoluta fue pequeña, los resultados sugieren que 476 pacientes, como los de este estudio, tendría que ser tratado con dabigatrán durante un año para que uno de ellos presente un infarto de miocardio respecto a si hubieran recibido warfarina. Esto plantea problemas específicos sobre el uso de dabigatrán en las personas que están en alto riesgo de enfermedad cardiaca coronaria.

-Las ventajas en eficacia y seguridad son pequeñas en términos absolutos. Sin embargo, dabigatrán tiene la ventaja de que, a diferencia de la warfarina, que no requiere supervisión anticoagulante regular.

-Dabigatrán puede, por tanto, sea una opción adecuada para aquellos pacientes que no pueden tomar warfarina, o someterse a los controles previstos, o cuando el control de la condición de anticoagulante es pobre, pese a los esfuerzos.

-Aunque dabigatrán interactúa con una serie de medicamentos, tienen menos importancia clínica que la warfarina. Sin embargo, a diferencia de la warfarina su efecto antitrombótico no es rápidamente reversible, y no hay antídoto. Esto puede ser motivo de especial preocupación en los pacientes que tienen alto riesgo de sangrado.

-CADTH. *New anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation* 116 March 2010

-Se consideran necesario estudios farmacoeconómicos completos. Podrían ser de utilidad en los pacientes en que no es posible una monitorización del INR y ajustes de dosis, y en los que no es posible alcanzar valores de INR adecuados

-Hankey GJ, Eikelboom JW. A. Antithrombotic drugs for patients with ischaemic stroke and transient ischaemic attack to prevent recurrent major vascular events. *Lancet Neurol* 2010; :273-84

-Según estos autores, queda pendiente determinar: 1) La seguridad potencial asociada al uso de la dosis baja de 110 mg, en pacientes ancianos o de bajo peso con insuficiencia renal moderada. 2) La seguridad y eficacia a largo plazo, de más de dos años. 3) Las implicaciones derivadas de no disponer de antídoto. 4) El coste.

-Proponen que la dosis de 150 mg puede ser apropiada para los pacientes de alto riesgo de ictus, y al más segura de 110 mg en los de más riesgo hemorrágico o de interacciones. Sin embargo los pacientes que toleren bien la warfarina y con un buen control, pueden preferir seguir con warfarina y no cambiar a dabigatrán. Este se debe administrar dos veces al día, tiene mayor riesgo de algunos efectos secundarios como dispepsia, que puede aumentar el riesgo de discontinuación del tratamiento.

[Pulse aquí para instrucciones](#)

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

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

La seguridad de dabigatrán se evaluó en un estudio en fase II, PETRO Study, y en el estudio fase III, RE-LY.

PETRO Study seguridad

En PETRO Study, las reacciones adversas relacionadas con el abandono de tratamiento fueron significativamente mayores en los grupos de dabigatrán que en el de warfarina, a excepción de las alteraciones hepáticas. Así dabigatrán presentó mayor riesgo de hemorragia grave o clínicamente relevante y la dosis de 300 mg, mayor riesgo de dispepsia, dolor abdominal y náuseas.

Tabla 9. Reacciones adversas relacionadas con el abandono del tratamiento. Ezekowitz et al, 2008 (PETRO Study).										
Variable	Dabigatrán 50 mg (N=107)	Dabigatrán 150 mg (N=169)	Dabigatrán 300 mg (N=169)	Warfarina (N=70)	Dabigatrán 50mg vs Warfarina		Dabigatrán 150mg vs Warfarina		Dabigatrán 300 mg vs Warfarina	
					AAR (IC95%)	NNH (IC95%)	AAR (IC95%)	NNH (IC95%)	AAR (IC95%)	NNH (IC95%)
Abandono del tratamiento por un evento adverso	5 (4,7%)	9 (5,3%)	15 (8,9%)	0 (0%)	4,7% (0,7% a 8,7%)	22 (12 a 143)	5,3% (1,9% a 8,7%)	19 (12 a 53)	8,9% (4,6% a 13,2%)	12 (8 a 22)
Evento embólico cardiovascular o periférico	4 (3,7%)	2 (1,2%)	1 (0,6%)	0 (0%)	3,7% (0,1% a 7,3%)	27 (14 a 1001)	-	-	-	-
Hemorragia mayor o con relevancia clínica	0 (0%)	4(2,4%)	7 (4,1%)	0 (0%)	-	-	2,4% (0,1% a 4,7%)	43 (22 a 1001)	4,1% (1,1% a 7,1%)	25 (15 a 91)
Dolor abdominal, dispepsia y nausea	2 (1,9%)	2 (1,2%)	8 (4,7%)	0 (0%)	-	-	-	-	4,5% (1,5% a 7,9%)	22 (13 a 67)
Elevación de ALT/AST	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,6%)	0 (0%)	-	-	-	-	-	-
Otros síntomas	2 (1,9%)	1 (0,6%)	4 (2,4%)	0 (0%)	-	-	-	-	2,4% (0,1% a 4,7%)	43 (22 a 1001)

RE-LY, seguridad

Los grupos tratados con dabigatrán presentan mayor incidencia de abandonos del tratamiento, aproximadamente un 5% más en valores absolutos y de abandono por reacciones adversas graves, aproximadamente un 1% más en valores absolutos. Dabigatrán también presenta con más frecuencia dispepsia, y dolor abdominal, aproximadamente un 5 % más en valores absolutos. En el grupo dabigatrán se presentó infarto de miocardio con mayor frecuencia: =,53% por año en warfarina y de 0,72% y 0,74% para dabigatrán a dosis de 110 mg y 150 mg. (p=0.048). No ha mostrado efectos adversos de tipo hepático que si se observaron con ximelagatran. Perfil de seguridad (ver tabla)

Tabla 10. Reacciones adversas según el análisis ITT. Ensayo RE-LY, Connolly et al, 2009.										
Variable	Dabigatrán 110 mg (N=6015)	%	Dabigatrán 150 mg (N=6076)	%	Warfarina (N=6022)	%	Dabigatrán 110mg vs Warfarina		Dabigatrán 150mg vs Warfarina	
							RAR (IC95%)	NNT *NNH (IC95%)	RAR (IC95%)	NNT *NNH (IC95%)
Dispepsia	707	11,7%	688	11,3%	348	5,8%	5,9% (4,9% a 6,9%)	18 (15 a 21)*	5,5% (4,6% a 6,5%)	19 (16 a 22)*
Temblor	486	8,1%	506	8,3%	568	9,4%	-1,4% (-2,4% a -0,3%)	74 (334 a 42)	-1,1% (-2,1% a -0,1%)	91 (1000 a 48)
Diseña	557	9,3%	580	9,5%	586	9,7%	-	-	-	-

Edema periférico	473	7,9%	478	7,9%	468	7,8%	-	-	-	-
Fatiga	399	6,6%	401	6,6%	372	6,2%	-	-	-	-
Tos	344	5,7%	348	5,7%	364	6,0%	-	-	-	-
Dolor torácico	312	5,2%	377	6,2%	357	5,9%	-	-	-	-
Dolor dorsal	316	5,3%	314	5,2%	337	5,6%	-	-	-	-
Artralgia	270	4,5%	335	5,5%	346	5,7%	-1,3% (-2% a -0,5%)	80 (200 a 50)	-	-
Nasofaringitis	337	5,6%	330	5,4%	336	5,6%	-	-	-	-
Fibrilación auricular	377	6,3%	397	6,5%	346	5,7%	-	-	-	-
Diarrea	330	5,5%	357	5,9%	349	5,8%	-	-	-	-
Infección del tracto urinario	273	4,5%	289	4,8%	335	5,6%	-1% (-1,8% a -0,2%)	98 (500 a 56)	-	-
Infección del tracto respiratorio superior	288	4,8%	285	4,7%	313	5,2%	-	-	-	-
Discontinuación de tratamiento										
Abandono de tratamiento	1161	19%	1211	20%	902	15%	4,3% (3% a 5,7%)	24 (18 a 34)*	5% (3,6% a 6,3%)	21 (16 a 28)*
Abandono de tratamiento por reacciones adversas graves	163	2,71%	166	2,73%	105	1,74%	1% (0,4% a 1,5%)	104 (67 a 251)*	1% (0,5% a 1,5%)	102 (67 a 201)*
Únicamente se presentan los valores de la RAR si su IC 95% no incluye el cero.										

[Pulse aquí para instrucciones](#)

6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos.

RE-LY seguridad, riesgo hemorrágico

La variable principal de seguridad es el sangrado grave, definido como reducción del hemoglobina al menos 20g/l, transfusión de la menoa dos unidades de sangre o sangrado sintomático en un órgano o área crítica. La dosis de 110 mg presentó menos sangrados graves, en un valor absoluto de aproximadamente 1,2% a los dos años, y la dosis de 150 mg no presentó diferencias con warfarina.

Sin embargo el sangrado gastrointestinal fue más frecuente en el grupo dabigatran 150 mg, aproximadamente un 1% más en valores absolutos a los dos años. Por otro lado sangrado intracraneal y el ictus hemorrágico fue menos frecuente en los grupos dabigatrán, aproximadamente un 1% y un 0,5% menos en valores absolutos a los dos años respectivamente (tabla 11)

Como objetivos de seguridad respecto al sangrado, se recogen en la tabla siguiente .

Tabla 11. Resultados de seguridad según el análisis ITT. Ensayo RE-LY, Connolly et al, 2009.										
Variable	Dabigatrán 110 mg (N=6015)	%año	Dabigatrán 150 mg (N=6076)	%año	Warfarina (N=6022)	%año	Dabigatrán 110mg vs Warfarina 2 años		Dabigatrán 150mg vs Warfarina 2 años	
							RAR (IC95%)	NNT *NNH (IC95%)	RAR (IC95%)	NNT *NNH (IC95%)
Variable primaria de seguridad										
Sangrado grave	322	2,71%	375	3,11%	397	3,36%	-1,2% (-2,1% a -0,4%)	81 (250 a 48)	-0,4% (-1,3% a 0,5%)	-
Variable primaria de seguridad desglosada										
Sangrado grave amenazante para la vida	145	1,22%	175	1,45%	212	1,80%	-1,1% (-1,7% a -0,5%)	91 (200 a 59)	-0,6% (-1,3% a 0,0%)	-
Sangrado grave no amenazante para la vida	198	1,66%	226	1,88%	208	1,76%	- 0,2% (-0,8% a 0,5%)	-	0,3% (-0,4% a 0,9%)	-
Sangrado grave gastrointestinal	133	1,12%	182	1,51%	120	1,02%	0,2% (-0,3% a 0,7%)	-	1,0% (0,4% a 1,6%)	100 (63 a 261)*
Variables secundarias de seguridad										
Sangrado menor	1566	13,16%	1787	14,84%	1931	16,37%	-6% (-7,6% a -4,4%)	17 (23 a 14)	-2,7% (-4,3% a -1%)	38 (100 a 24)
Sangrado grave o menor	1740	14,62%	1977	16,42%	2142	18,15%	-6,6% (-8,3% a -5%)	16 (20 a 13)	-3% (-4,7% a -1,3%)	33 (77 a 22)
Sangrado intracraneal	27	0,23%	36	0,30%	87	0,74%	-1% (-1,3% a -0,7%)	101 (143 a 77)	-0,9% (-1,2% a -0,5%)	118 (200 a 84)
Sangrado extracraneal	299	2,51%	342	2,84%	315	2,67%	-0,3% (-1,0% a 0,5%)	-	0,4% (-0,4% a 1,1%)	-

Beneficio neto: Ictus, embolismo sistémico, embolismo pulmonar, infarto de miocardio, muerte o sangrado mayor	844	7,09%	832	6,91%	901	7,64%	-0,9% (-2,2% a 0,3%)	-	-1,3% (-2,5% a 0,0%)	-
--	-----	-------	-----	-------	-----	-------	----------------------	---	----------------------	---

En relación a los análisis de subgrupos, respecto a las categorías CHADS, el riesgo de hemorragia grave es similar, aunque en los pacientes con CHADS 0-1 es algo inferior con dabigatrán que con warfarina. Respecto **a la edad** la frecuencia de hemorragias graves se incrementan con la edad, lo que atenúa los beneficios de dabigatrán a medida que aumenta la edad. Se presentan mejores resultados en los pacientes de menos de 65 años con dabigatrán respecto a warfarina y resultados similares de hemorragia grave en los pacientes de más de 75 años. (Ver datos detallados en apartado 5.2.a)

[Pulse aquí para instrucciones](#)

6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.

PRACTICA 8:

-Evaluaciones previas por organismos independientes: [Ver apartado 5.4](#)

-Opiniones de expertos: [Ver apartado 5.4](#)

-Otras fuentes: Alertas de la AEM, Centros de Farmacovigilancia, FDA, EMEA. Pendiente revisar

-Otros posibles efectos adversos provenientes de comunicaciones de casos o estimables del efecto de clase: No

[Pulse aquí para instrucciones](#)

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

-Precauciones en pediatría, embarazo, ancianos, Insuficiencia Renal, etc.

Insuficiencia renal: el uso de dabigatrán en pacientes con insuficiencia renal grave está contraindicado (los pacientes con un aclaramiento de creatinina por debajo de 30 ml/min fueron excluidos de los ensayos clínicos disponibles hasta la fecha para la indicación en fibrilación auricular).

-Contraindicaciones:

No se dispone de información formal ya que no hay ficha técnica para esta indicación. La Ficha Técnica de Pradaxa en indicación profilaxis quirúrgica

- Pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min)
- Insuficiencia o enfermedad hepática que pueda afectar a la supervivencia
- Tratamiento concomitante con quinidina

-Interacciones: (Ficha Técnica Pradaxa en indicación profilaxis quirúrgica)

Anticoagulantes y medicamentos antiagregantes plaquetarios: No se recomienda el uso concomitante de dabigatrán con los siguientes tratamientos: heparinas no fraccionadas y derivados de heparina, heparinas de bajo peso molecular (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 a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso central o arterial desobstruido.

Interacciones relacionadas con el perfil metabólico del dabigatrán etexilato y el dabigatrán: El 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): al administrar dabigatrán simultáneamente con diclofenaco, la exposición plasmática de ambos fármacos no se vio alterada, lo que indica que no existe interacción farmacocinética alguna entre el dabigatrán etexilato y el diclofenaco. Sin embargo, debido al riesgo de hemorragia, especialmente con AINEs con semividas de eliminación >12 horas, se recomienda una estrecha vigilancia en busca de signos de hemorragia.

Interacciones con transportadores: Amiodarona es un inhibidor de la proteína transportadora glicoproteína-P y dabigatrán etexilato es un sustrato de este transportador. Al administrar Dabigatrán simultáneamente con amiodarona, el grado y la velocidad de absorción de la amiodarona y su metabolito activo DEA no se vieron alterados prácticamente. El AUC y la Cmax de dabigatrán aumentaron en un 60% y 50% respectivamente. No se ha establecido

claramente el mecanismo de acción. En base a la larga semivida de amiodarona, la posibilidad de interacción farmacológica puede persistir durante semanas después de la interrupción del tratamiento con amiodarona. La dosis debe reducirse a 150 mg diarios de Dabigatrán en pacientes que recibieron dabigatrán etexilato y amiodarona de forma concomitante.

Inhibidores de la glicoproteína-P: Debe tenerse precaución con los inhibidores potentes de glicoproteína-P como verapamilo, claritromicina y otros. El inhibidor de la glicoproteína-P quinidina está contraindicado

Inductores de la glicoproteína-P: Los inductores potentes de glicoproteína-P como rifampicina o Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) pueden disminuir la exposición sistémica a dabigatrán. Debe tenerse precaución al administrar estos medicamentos conjuntamente.

Digoxina: En un ensayo realizado en 24 voluntarios sanos, al administrar Dabigatrán conjuntamente con digoxina no se observaron cambios en la digoxina ni cambios clínicamente relevantes en la exposición a dabigatrán.

pH gástrico: Pantoprazol: al administrar Dabigatrán conjuntamente con pantoprazol, se observó una reducción del área bajo la curva de concentración plasmática/tiempo de dabigatrán de aproximadamente el 30%. El pantoprazol y otros inhibidores de la bomba de protones se administraron simultáneamente con dabigatrán en ensayos clínicos y no se observaron efectos sobre la hemorragia o la eficacia. **Ranitidina:** la administración de ranitidina conjuntamente con dabigatrán no ejerció ningún efecto clínicamente relevante sobre el grado de absorción de dabigatrán.

[Pulse aquí para instrucciones](#)

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

Puntos relevantes en los que pueden producirse errores de medicación y recomendaciones para prevenirlos.

[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.

Tabla 12. Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otras alternativas

Precio unitario (PVP+IVA) por comprimido o cápsula

Medicamento A	Medicamento B	Medicamento C
Dabigatrán (Pradaxa)	Acenocumarol (Sintrom)	Warfarina (Aldocumar)
Caps 110 mg 2,636 euros	comp. 4 mg 0,116 euros	comp. 10 mg 0,143 euros
Caps 75 mg 2,636 euros	comp. 1 mg 0,027 euros	comp. 5 mg 0,090 euros
		comp. 3 mg 0,075 euros
		comp. 1 mg 0,039 euros

Nota: Para la indicación de FA, es posible que se disponga de nuevas presentaciones de dabigatrán y se comercialice la dosis de 150 mg. También que se modifique el precio. Se prevé que la comercialización en España se producirá en el año 2011. Para los cálculos económicos hemos empleado los precios actuales del producto comercializado.

Tabla 13. Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s

	medicamento		
	Medicamento A	Medicamento B	Medicamento C
	Dabigatrán 75 mg y 110 mg	Acenocumarol 4 mg	Warfarina 5 mg
Precio unitario (PVP+IVA) *	2,636 euros	0,116 euros	0,090 euros
Posología	110 mg /12h 150 mg/12h	Variable 4 mg/día	Variable 5 mg /día
Coste día	2 caps: 5,272 euros	0,116 euros	0,090 euros

	4 caps: 10.544 euros		
Coste tratamiento completo o tratamiento/año	1924 euros 3849 euros	42 euros	33 euros
Costes asociados a **	--	Control INR	Control INR
Coste global *** o coste global tratamiento/año	1924 euros 3849 euros	42 euros + Control INR	33 euros + Control INR
Coste incremental (diferencial) **** respecto a la terapia de referencia	+ 1.882 euros + 3.807 euros	-	-9 euros
<p>* Para informes de un hospital, valorar precio del medicamento según ofertas</p> <p>**Costes asociados: Son costes que podemos considerar además del coste del medicamento estudiado. Por ejemplo otros medicamentos adicionales requeridos, o costes asociados no farmacológicos. Se tendrán en cuenta cuando sean relevantes. Se pueden añadir más líneas en caso necesario</p> <p>***Suma del coste del tratamiento completo + costes asociados.</p> <p>****Diferencia de coste global respecto al fármaco evaluado</p>			

El coste anual del tratamiento con acenocumarol se estima en 42 euros y con warfarina 33 euros. El coste anual de dabigatrán en función de la dosis es de 1924 a 3849 euros. El coste **incremental anual** de dabigatrán respecto a la terapia de referencia, acenocumarol o warfarina es del orden de **1.882 a 3.807 euros**. Todo ello solo considerando el coste del medicamento. Ver tablas anteriores.

[Pulse aquí para instrucciones](#)

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

Sólo la dosis de 150 mg presenta diferencias significativas de mayor eficacia en la variable principal. EL CEI se ha calculado en base a dicha dosis y resultados del ensayo RE-LY.

Tabla 14. Coste Eficacia Incremental (CEI)

Variables binarias

Referencia	Tipo de resultado a los 2 años	VARIABLE evaluada	Medicamento con que se compara	NNT (IC 95%) *	Coste incremental (A-B)	CEI (IC95%)
Ensayo RE-LY, Connolly SJ 2009	Principal. Dabigatrán 150mg/12h	Ictus o embolismo sistémico.	Warfarina (Acenocumarol)	92 (59 a 200)	(3849-42)x 2 años= 3.807x2= 7614 euros	(A-B) x N 700.488 (449.226 a 1.522.800) euros en dos años
Se presenta el resultado de CEI base según el NNT calculado en el apartado 4.2 y del coste incremental o diferencial del apartado 7.1						

Interpretación: Según los datos de eficacia del ensayo RE-LY y el coste del tratamiento, el coste adicional estimado (CEI) es de 700.488 € (aprox 300.244 euros/año) por cada paciente adicional sin ictus o embolismo en dos años, aunque también es compatible con un CEI de 449.226 € y 1.522.800 € (aprox 224.613 y 761.400 euros/año).

Habría que considerar los ahorros derivados de la monitorización de INR.

Tener en cuenta lo indicado por NPCi blog NHS 2009: : "However, may of the costs associated with current warfarin services will be fixed due to the need to maintain the existing infrastructure for patients well-established on warfarin. Therefore it seems unlikely that there will **be real cost savings** associated with the development of alternatives to warfarin, should the evidence for their wider use become more established"

[Pulse aquí para instrucciones](#)

7.2.b-Coste eficacia incremental estudios publicados

PRACTICA 9:

Estudios farmacoeconómicos y otras fuentes sobre su impacto económico potencial:

-NPCi blog NHS 2009:

-El coste de adquisición de dabigatrán es probable que sea considerablemente más alta que la warfarina. De acuerdo con el BNF, los costos actuales de 110 mg de dabigatrán es de £ 2.10 por cápsula, lo que equivale a alrededor de £ 1500 para el curso de un año cuando se administra dos veces al día. El costo de la warfarina es de aproximadamente 1000 veces menos; un año de suministro de la warfarina 5mg cuesta alrededor de £ 16. NICE debe revisar el uso de dabigatrán en el FA en 2010, y la eficiencia debería ser una consideración importante.

Barry M, NEJM 2009 (carta)

En Irlanda (4 millones de habitantes): 1 mes de warfarina: 2,13 €; 1 mes D 110 mg: 143,70 €
W está en el "top15", la usan 32.400 pacientes. Si el 50% pasaran a D: 27 millones €/año (el 10% de todos los medicamentos cardiovasculares)

.Gage BF, NEJM 2009 (carta respuesta)

En USA, aún no hay D; en Canadá, D: 427€/mes. Esto es 10 x coste de warfarina (incluyendo control). Aplicando el estudio RE-LY datos referidos a 1 año, el NNT para prevenir un ictus no hemorrágico es 357 y el coste por ictus evitado es 1,64 millones dolares (unas 35 veces el coste/QALY aceptado, habría que estimar los años de supervivencia). Para pacientes con el doble de riesgo de ictus (CHADS₂ de 3 o 4) el NNT es menos de la mitad, y mejora la relación pero es todavía muy alta. Por otro lado debe tenerse en cuenta el coste asociado al cuidado de un ictus, que son de 28.500 dolares el primer año y elevados los siguientes.

Luengo-Fernandez R, Gray AM; Rothwell PM. Costs of Stroke Using Patient-Level Data. A Critical Review of the Literature. Stroke. 2009;40:e18-e23.

Pendiente revisar

Sanoski CA: Clinical, Economic, and Quality of Life Impact of Atrial Fibrillation J Manag Care Pharm. 2009;15(6-b)(Suppl):S4-S9

[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.

Habría que realizar dos planteamientos, en función de las condiciones de uso

-Paciente no tratados con warfarina o acenocumarol y que ahora si se tratarán. Habría que determinar que nº de pacientes se estima y el aumento neto del coste.

Warfarina no se administra a 1/3 de los pacientes candidatos. Hay un 26 % de abandonos de tratamiento con warfarina al cabo de un año según algunos estudios. Otro 1/3 de pacientes mantienen su INR por debajo del rango terapéutico.(Piccini 2009)

De los candidatos a anticoagulación, se considera que aproximadamente un 20-30% de los pacientes de riesgo moderado o alto presentan contraindicación absoluta de administración de warfarina, en el resto un 30-60 % no toman la warfarina por razones individuales varias. En los que la toman solo aproximadamente un 60 % tienen INR en niveles adecuados, y un 25-30 % son inferiores a 2-3. (Menke J et al 2010).

-Pacientes que cambian de warfarina o acenocumarol a dabigatrán debido a un mal control del INR a pesar de todos los esfuerzos. Estimar un %.

-No estaría adecuado cambiar si:
-Buen control con el AO

- Riesgo hemorragia gastrointestinal, IR crónica, I Hepática, riesgo coronario
- Si interacciones: IBPs y otras

El impacto en el hospital es de limitado interés ya que se trata de tratamiento crónico y de alto impacto a nivel ambulatorio.

[Pulse aquí para instrucciones](#)

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

En España afecta la 8,5% de la población mayor de 60 años. Incidencia del 96000 casos nuevos cada año. La prevalencia es del orden del 0,7% de la población(Comprobar).

Pendiente revisar bien:

Si se estima para una población de 1.000.000 de habitantes: Consumo de acenocumarol anual: 1.251.000 DDDs, warfarina; 248.000 DDD. Total: 1.499.000 DDDs. Ello representa aproximadamente 4.100 pacientes año en tratamiento. El coste anual aproximado es de 210.000 euros (184.000 euros F Grat). No disponemos de datos de cuantos de ellos son en la indicación de FA estudiada en este informe.

Si hacemos el cálculo para 1.025 pacientes que se pasan de acenocumarol a dabigatrán (aprox el 25 %):

Tabla 16. ESTIMACIÓN DEL IMPACTO EN EL ÁREA				
Medicamento	Pvp envase	Dosis día (DDD)	Coste DDD euros	Diferencia coste DDD
A cenocumarol		4 mg	0,124 a 0,145	aprox
Dabigatrán		300 mg	10,54	10,4 euros
Dabigatrán		220 mg	5,27	5,15 euros
IMPACTO ECONOMICO DE SUSTITUIR A POR B				
Total de DDD B durante año: 1.251.000. Diferencia de coste por DDD: 10,4 euros o 5,15 euros				
Impacto económico en 1 año de la sustitución total: N x d : 13.010.000 euros o 6.505.000 euros				
Impacto económico en 1 año de la inducción de un 25%: (Nxd) x 25 %: 3.252.000 euros o 1.626.000 euros				

El impacto económico anual para un servicio de salud sería, para cada millón e habitantes, del orden de 3.252.000 euros o 1.626.000 euros adicionales, según se empleara la dosis de dabigatrán de 300 mg o de 220 mg.

[Pulse aquí para instrucciones](#)

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

Pendiente

[Pulse aquí para instrucciones](#)

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

-Resumen de los aspectos más significativos: Eficacia. Seguridad. Conveniencia. Coste

Eficacia

-Dabigatrán comparado con warfarina, a la dosis de 110 mg/12h muestra no inferioridad en la prevención de ictus y embolismo sistémico. A la dosis de 150 mg / 12h se muestra superior a warfarina en esta misma variable en aproximadamente un 0,5% anual en valores absolutos.

Seguridad

La dosis de 110 mg/12h presentó menor incidencia de sangrados graves, en un valor absoluto de aproximadamente 0,6% anual, y la dosis de 150 mg no presentó diferencias con warfarina. Por otro lado sangrado intracraneal y el ictus hemorrágico fue menos frecuente en los grupos dabigatrán, aproximadamente un 0,5% y un 0,25% menos anuales en valores absolutos. Sin embargo el sangrado gastrointestinal fue más frecuente en el grupo dabigatran 150 mg, aproximadamente un 0,5% más anual en valores absolutos.

Los grupos tratados con dabigatrán presentan mayor incidencia de abandonos del tratamiento, aproximadamente un 5% más en valores absolutos y de abandono por reacciones adversas graves, aproximadamente un 1% más en valores absolutos. Dabigatrán también presenta con más frecuencia dispepsia, y dolor abdominal, aproximadamente un 5 % más en valores absolutos. Esta podría relacionarse con el excipiente de las cápsulas (ácido tartárico), necesario para facilitar la absorción del fármaco. En el grupo dabigatrán se presentó infarto de miocardio con mayor frecuencia, aprox 0,20% por año.

Conveniencia

Ventajas:

- No necesidad de control INR.

Desventajas:

- Dos tomas al día, con dos o cuatro capsulas al día.
- Menos tolerancia digestiva
- Más pacientes abandonaron el tratamiento en el ensayo RELY
- El olvido de dosis puede afectar en poco tiempo el efecto anticoagulante, en comparación con warfarina que tiene una 1/2 muy larga.

Coste

Muy superior en costes directos de adquisición a warfarina o acenocumarol. Coste anual adicional aproximado 1.882 a 3.807 euros por paciente. Según los datos de eficacia del ensayo RE-LY, por cada paciente adicional sin ictus o embolismo en dos años, el coste adicional (CEI) estimado es de 700.488 €. Coste Eficacia Incremental e impacto económico pendiente de definir. Coste utilidad pendiente de definir

-Resumen de beneficio riesgo y coste efectividad:

- Evaluación de las principales mejoras en la relación beneficio riesgo respecto a las alternativas preexistentes para el conjunto de la población estudiada.

Avance: Dadas las limitaciones metodológicas, se puede considerar como poco relevante la diferencia, y se pueden considerar **equivalentes terapéuticos**.

- Evaluación de la relación beneficio riesgo para subgrupos de pacientes.

Pendiente

- Evaluación de la utilidad/necesidad en el hospital

Pendiente

- Evaluación de la relación coste/efectividad

Pendiente

[Pulse aquí para instrucciones](#)

-La propuesta de los autores del informe es que sea clasificado como: Ver GUIA GINF 3.0

Categoría

[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

Indicaciones para las que se aprueba. Condiciones de uso: Descripción
Condicionalidad a un protocolo
Método de seguimiento de las condiciones de uso

Dabigatrán puede ser una opción apropiada para los pacientes:

- ¿que no pueden tomar warfarina, por estar contraindicada?
- ¿no pueden seguir la monitorización requerida del INR,? o
- ¿en los que el control de la coagulación es pobre, a pesar de todos los esfuerzos?

¿Habría que definir de forma individualizada el uso de Dabigatrán a dosis alta, o a dosis baja o acenocumarol de forma individualizada en pacientes?:

- Con Riesgo alto de ictus
- Con Riesgo bajo de ictus
- Con Riesgo gastrointestinal,
- Con Riesgo hemorrágico,
 - Uso concomitante de aspirina,
 - Uso en edad avanzada, Ancianos,
 - Uso en pacientes obesos
 - Uso en paciente con IR crónica,
- Con Riesgo coronario,
- Con otros medicamentos (interacciones)
 - IBPS
 - Amiodarona,.....

[Pulse aquí para instrucciones](#)

8.3 Indicaciones y servicios aprobados.

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

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

[Pulse aquí para instrucciones](#)

9.- BIBLIOGRAFÍA.

Referencias empleadas para redactar el informe.

Ficha técnica PRADAXA ®. Disponible en www.agemed.es. Acceso: 1 octubre 2009.

Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatrán versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009 Sep 17;361(12):1139-51.

Informe EPAR de la EMEA. Disponible en:
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/pradaxa/H-829-en8.pdf>, acceso el 1 de octubre de 2009.

Ezekowitz MD, Reilly PA, Nehmiz G et al. Dabigatrán with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO Study). Am J Cardiol. 2007 Nov 1;100(9):1419-26.

The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Points to consider on switching between superiority and non-inferiority. Disponible en:
<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/048299en.pdf>. Acceso: 13 octubre 2009.

Wallentin L : RE-LY: Post hoc analysis confirms benefit of dabigatrán relative to warfarin at all INR levels. November 17, 2009 American Heart Association (AHA) 2009 Scientific Sessions: Abstract 101. Presented November 15, 2009| Adapted from *Medscape Medical News*—a professional news service of WebMD. <http://www.medscape.com/viewarticle/712556?src=rss>
<http://www.theheart.org/article/1024935.do>

Oldgren J, Alings M, Darius H, et al. Dabigatrán versus warfarin in atrial fibrillation patients with low, moderate and high Chads2 score: a re-ly subgroup análisis. ACC 59 th Annual Scientific Session. Oral Contributions. Georgia World Congress Center March 14, 2010
http://content.onlinejacc.org/cgi/reprint/55/10_MeetingAbstracts/A1.E2.pdf

Healey JS, Eikelboom J, Wallentin L, et al. Effect of age and renal function on the risks of stroke and major bleeding with dabigatrán compared to warfarin: an analysis from the re-ly study. ACC 59 th Annual Scientific Sessio. Poster Contributions Georgia World Congress Center March 14, 2010
http://content.onlinejacc.org/cgi/reprint/55/10_MeetingAbstracts/A4.E37.pdf

Kot Mi, Parekh A, Connolly SJ et al. Dabigatrán versus warfarin in patients with atrial fibrillation - an analysis of patients undergoing cardioversion. ACC 59 th Annual Scientific Session. Poster Contributions Georgia World Congress Center March 14, 2010,
http://content.onlinejacc.org/cgi/reprint/55/10_MeetingAbstracts/A4.E40.pdf

Diener HC. Conferencia American Heart Association.
<http://www.medscape.com/viewarticle/717876>

-Wallentin L: RE-LY: Post hoc analysis confirms benefit of dabigatrán relative to warfarin at all INR levels. November 17, 2009 American Heart Association (AHA) 2009 Scientific Sessions: Abstract 101. Presented November 15, 2009|
<http://www.medscape.com/viewarticle/712556?src=rss>
<http://www.theheart.org/article/1024935.do>

-American Society of Health-System Pharmacists. ASHP therapeutic position statement on antithrombotic therapy in chronic atrial fibrillation. Am J Health-Syst Pharm. 2007; 64:2281–91.

-NICE: Reference Guide Atrial fibrillation. The management of atrial fibrillation.Nice clinical guideline 36. June 2006.

-Gage BF: Can We Rely on RE-LY? N Engl J Med. 2009 Sep 17;361(12):1200-2.

-Piccini J: Preventing Stroke in Patients With Atrial Fibrillation: Late-Breaking Clinical Trial Data From ESC 2009. The Hearh Org Web MD <http://theheart.org/article/1014175.do>
http://www.theheart.org/documents/sitestructure/en/content/programs/1014175/Piccini_WrittenPiece.pdf

-NPCi blog NHS: Dabigatrán vs. warfarin for prevention of stroke in atrial fibrillation: the RE-LY study <http://www.npci.org.uk/blog/?p=715> Presenta una revision crítica muy detallada del ensayo RE-LY, **de gran interés**:

-Hart 2007 pendiente añadir

-Hart 1999 pendiente añadir

Oldgren J, Alings M, Darius H, et al. Dabigatrán versus warfarin in atrial fibrillation patients with low, moderate and high Chads2 score: a re-ly subgroup análisis. ACC 59 th Annual Scientific Session. Oral Contributions. Georgia World Congress Center March 14, 2010

Healey JS, Eikelboom J, Wallentin L, et al. Effect of age and renal function on the risks of stroke and major bleeding with dabigatrán compared to warfarin: an analysis from the re-ly study. ACC 59 th Annual Scientific Sessio. Poster Contributions Georgia World Congress Center March 14, 2010

Kot Mi, Parekh A, Connolly SJ et al. Dabigatrán versus warfarin in patients with atrial fibrillation - an analysis of patients undergoing cardioversion. ACC 59 th Annual Scientific Session. Poster Contributions Georgia World Congress Center March 14, 2010,

Diener HC. Conferencia American Heart Association.

CADTH. New anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillations 116 March 2010

Hankey GJ, Eikelboom JW. A. Antithrombotic drugs for patients with ischaemic stroke and transient ischaemic attack to prevent recurrent major vascular events. *Lancet Neurol* 2010; :273-84

Menke J, Lutje L, Kastrup A, Larsen J Thromboembolism in atrial fibrillation. *An J Cardiol* 2010; 105: 501-10

-Palma D, Hevia E, Fernández-OropesaC, SAS,. Dabigatrán y warfarina tienen similar eficacia y seguridad en pacientes con fibrilación auricular. SEFAP. Ene 2010.

Lafuente-Lafuente C, Mahé I, Extremanía F. Management of atrial fibrillation. *BMJ* 2010;340:40-5

Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. 2 ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2006;114:e257-354.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Atrial 3 fibrillation. (Clinical guideline CG36.) 2006. www.nice.org.uk/Guidance/CG36.

Singer DE, Dalen JE, Fang MC, Go AS, Halperin JL, Lip GJH, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133:S546-92.

Oliva E., Galan P, Pacheco AM, Comparison of quality and hemorrhagic risk of oral anticoagulant therapy using acenocoumarol versus warfarin. *Med Clin (Barc)*, 2008.131(3): 96-7.

Roncales, FJ. Anticoagulantes orales: ¿warfarina o acenocoumarol?. *Med Clin (Barc)*, 2008. 131(3): 98-100.

Cofiño JB y Montero LC ¿Warfarina o acenocoumarol?_24/ 02/2010. Pub en internet: <http://neurobsesion.com/2010/02/24/%C2%BFwarfarina-o-acenocoumarolpor-joaquin-bernardo-cofino-y-luis-caminal-montero/>

-Ufer M. Comparative efficacy and safety of the novel oral anticoagulants dabigatrán rivaroxaban and apixaban in preclinical and clinical development. *Thromb Haemost* 2010; 103: 572-85

-Luengo-Fernandez R, Gray AM; Rothwell PM. Costs of Stroke Using Patient-Level Data. A Critical Review of the Literature. *Stroke*. 2009;40:e18-e23.

-Sanoski CA: Clinical, Economic, and Quality of Life Impact of Atrial Fibrillation J Manag Care Pharm. 2009;15(6-b)(Suppl):S4-S9

EVALUACIÓN: Conclusiones finales

Nota: cumplimentar después de finalizar el informe de evaluación

Fecha de evaluación por la CFyT: xx/xx/xx

Fecha de notificación: xx/ xx/xx

“Decisión adoptada por la CFyT” :

En caso de condiciones de uso o restricciones, indicar:

[Pulse aquí para instrucciones](#)

ANEXO

APARTADO 5.2.b del informe modelo base

Referencia del ensayo evaluado:

a-1) Análisis de validez interna del ensayo de superioridad

Para el RE-LY análisis de superioridad (dosis de 150mg/12h

5.2.b Tabla 1	PUNTUACIÓN
ESCALA DE VALIDACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS DE SUPERIORIDAD (A. JADAD)	
¿Se describe el estudio como aleatorizado? (*)	1
¿Se describe el estudio como doble ciego? (*)	0
¿Se describen los abandonos y exclusiones del estudio? (*)	1
¿Es adecuado el método de aleatorización? (**)	1
¿Es adecuado el método de doble ciego? (**)	0
TOTAL	3
(*) SI= 1 / NO= 0	
(**) SI= 1 / NO= -1	
Rango de puntuación: 0-5	
Estudio de baja calidad: Puntuación < 3	

a-2) Análisis de validez interna del ensayo de equivalencia

5.2.b Tabla 2	SI/NO	JUSTIFICAR
CUESTIONARIO SOBRE LA VALIDEZ DE UN ENSAYO DE EQUIVALENCIA O NO INFERIORIDAD		
-¿Está claramente definido el objetivo como un estudio de no inferioridad o de equivalencia?	SI	Así se describe en el diseño.
-¿El comparador es adecuado?	SI	Los antagonistas de la vitamina K son los fármacos de elección en la prevención de complicaciones tromboembólicas en pacientes con fibrilación auricular.
-¿Se ha establecido un margen de equivalencia?	SI	Se ha establecido un $\Delta=1,46$ para el riesgo relativo para las variables seleccionadas.
-¿El seguimiento ha sido completo?	SI	Solo se han perdido de seguimiento 10 pacientes. Se señalan los abandonos de tratamiento de cada uno de los grupos. FALTA UN DIAGRAMA DE FLUJO de pacientes.
-¿Se analizan los resultados según análisis por ITT y también per protocol?	NO	No se ha incluido el análisis per protocol.
-¿El Intervalo de Confianza permite asegurar la equivalencia?	SI	El diseño es "one-sided" y se ha determinado un intervalo de confianza del 97,5%.
-Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio	NO	El valor delta es discutible

b) Análisis de Aplicabilidad

5.2.b Tabla 3	SI/NO	JUSTIFICAR
CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO		
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	SI	Warfarina y acenocumarol son los fármacos de elección en nuestro medio para la indicación solicitada.
¿Son importantes clínicamente los resultados?	SI/NO	Los eventos estudiados, en algunos de los cuales se han encontrado diferencias significativas, son variables de peso desde el punto de vista clínico.
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	SI	Se han estudiado variables con importancia desde el punto de vista clínico: ictus, hemorragias, infarto de miocardio y mortalidad por cualquier causa, entre otras. Aún así, habría que puntualizar que la variable de eficacia principal (ictus o embolismo sistémico) es una variable compuesta, y que las diferencias se han encontrado en ictus, pero no en embolismo sistémico, por ser muy limitado el número de casos encontrados en el estudio.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	SI/NO	Se han excluido pacientes con algún tipo de riesgo hemorrágico, lo que favorece al fármaco en estudio, que incorpora como ventaja la no necesidad de monitorización. Esto es más fácil de conseguir en pacientes que carecen de riesgo hemorrágico, como los que se han incluido en el estudio, pero puede distar de la realidad.

		Se han excluido los ictus de menos de 14 días, a tener en cuenta en los criterios de uso.
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	SI/NO	Habría que conocer los resultados del estudio analizados per protocolo para concluir sobre el beneficio/riesgo del fármaco en estudio.
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio	SI	El porcentaje de pacientes en tratamientos con fármacos antisecretorios de ácido (inhibidores de la bomba de protones y anti-H2) es bajo. Esto favorece la absorción del fármaco, que puede verse comprometida cuando se administre a pacientes en tratamiento con los mismos. Así mismo, aunque no se han incluido pacientes con riesgo de hemorragia gastrointestinal, se observa una mayor tasa de hemorragias gastrointestinales graves en los pacientes tratados con el fármaco en estudio.

Referencia del ensayo evaluado: RE-LY

[Pulse aquí para instrucciones](#)

ANEXO 1.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN DEL ESTUDIO RE-LY:

Fibrilación auricular documentada por electrocardiografía realizada en el momento de la inclusión o dentro de los seis meses previos, además de una de las siguientes características:

1. Ictus o enfermedad isquémica transitoria.
2. Fracción de eyección ventricular <40%.
3. Insuficiencia cardíaca clasificada por la New York Heart Association como clase II o superior, en los seis meses previos a la selección.
4. Edad ≥ 75 años, o 65-74 años además de una de las siguientes comorbilidades: diabetes mellitus, hipertensión o enfermedad arterial coronaria.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DEL ESTUDIO RE-LY:

1. Enfermedad valvular severa (p.e. válvula protésica o enfermedad valvular hemodinámicamente relevante)
2. Ictus incapacitante o severo dentro de los 6 meses previos a inclusión o ictus de cualquier gravedad en los 14 días previos a la inclusión.
3. Estar en una situación con aumento del riesgo de hemorragia:
 - a. Cirugía mayor en el mes previo.
 - b. Cirugía planificada en los tres meses siguientes al inicio del estudio.
 - c. Historia de hemorragia: intracraneal, intraocular, espinal, retroperitoneal o intra-articular en ausencia de traumatismo.
 - d. Hemorragia gastrointestinal en el último año.
 - e. Úlcera gastroduodenal sintomática o documentada por endoscopia en los últimos 30 días.
 - f. Desórdenes hemorrágicos o diátesis sangrantes.
 - g. Necesidad de tratamiento anticoagulante para otra enfermedad aparte de fibrilación auricular.
 - h. Uso de agentes fibrinolíticos en las 48h previas.
 - i. Hipertensión no controlada (presión arterial sistólica >180mm Hg y/o presión arterial diastólica >100mm Hg).
 - j. Enfermedad maligna o radioterapia en los 6 meses previos y sin expectativa de supervivencia de tres años.
4. Contraindicación para el tratamiento con warfarina.
5. Fibrilación auricular de causa reversible (p.e. cirugía cardíaca, embolismo pulmonar, hipertiroidismo no tratado).
6. Planificación para desarrollar remodelación venosa pulmonar o cirugía para revertir la fibrilación auricular.
7. Insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina <30ml/min).
8. Endocarditis infecciosa activa.
9. Enfermedad hepática activa, incluyendo, aunque no limitada:

- a. Elevación de ALT, AST y fosfatasa alcalina >2 veces el límite superior de la normalidad.
 - b. Hepatitis C activa (RNA VHC+).
 - c. Hepatitis B activa (AgHBs+, anti-HBc IgM+).
 - d. Hepatitis A activa.
10. Mujeres embarazadas o en edad fértil que no acepten el uso de una forma medicamente aceptable de contracepción durante el tiempo del estudio.
11. Anemia (Hb<100g/L) o trombocitopenia (recuento de plaquetas<100x10⁹/L).
12. Pacientes que hayan experimentado elevación de transaminasas tras exposición a ximelagatran.
13. Pacientes que hayan recibido algún fármaco en investigación en los últimos 30 días.
14. Pacientes considerados incumplidores por el investigador, o con una expectativa de vida inferior a la duración del estudio a causa de enfermedades concomitantes, o en situación que, en opinión del investigador, podría no permitir una participación segura en el estudio (p.e. adicción a drogas, abuso de alcohol).

ANEXO
APARTADO 1 del informe modelo completo

**DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS
AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN**

Texto provisional pendiente de revisión

Los autores/revisores de este informe, xxxxx y xxxxx declaran:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

Nombre, fecha y firma:

-Hacer constar en caso de no cumplir alguno de estos requisitos anteriores
-Hacer constar si se participa como investigador en un ensayo clínico cuyo promotor es el laboratorio cuyo medicamento que se evalúa.

Instrucciones “Declaración de conflicto de intereses”:

-Se consideran contrato, becas y ayudas:

- De importe superior a 2.000 € anuales
- Vigentes en la actualidad y en el periodo de un año anterior a la fecha de la declaración.
- Contratos para actividades promocionales de los laboratorios como por ejemplo participación como ponente en mesas redondas, simposiums y presentaciones de nuevos medicamentos organizadas por las compañías farmacéuticas
- Cualquier tipo de beca o ayuda financiada por el laboratorio de forma directa.
- Cualquier otra relación que los autores consideren de interés declarar

-No se consideran para la declaración de conflicto de intereses

- Ayudas puntuales para asistencia a cursos y congresos
- Participación como ponente en actividades docentes y científicas organizadas por sociedades científicas