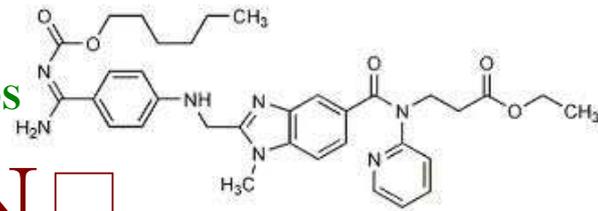


VOLUMEN XII; N° 2. OCTUBRE 2011

HOJA DE EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS



# DABIGATRAN

## FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR

Autor: María del Mar Galindo Rueda. Área I.  
 Revisores: Susana Isabel Robles García. Área IV.  
 Ana Aranda García. Servicio Gestión Farmacéutica SMS.

**NOMBRE COMERCIAL (LABORATORIO):** Pradaxa® 75, 110, 150 mg. (BOEHRINGER INGELHEIM ESPAÑA)

**GRUPO TERAPÉUTICO:** Inhibidores Directos de la Trombina. Código ATC: B01AE

**CONDICIONES DE DISPENSACIÓN:** Con receta médica, cupón precinto diferenciado (CPD).  
 Requiere Visado de Inspección

**AUTORIZACIÓN PARA LA INDICACIÓN EVALUADA:** Agosto 2011

**FECHA DE LA 1ª COMERCIALIZACIÓN:** Noviembre 2008

### VALORACION C nula o modesta mejora terapéutica.

El nuevo medicamento no está relacionado estructuralmente con ningún fármaco existente (es una nueva entidad farmacológica), pero no aporta ninguna ventaja significativa respecto a otros fármacos alternativos en la enfermedad para la que está indicado. El nuevo medicamento es similar a uno o más fármacos ya disponibles en el mercado.

## Índice:

- |  |  |
|--|--|
| 1. Introducción.   | 4. Seguridad.  |
| 2. Acción farmacológica.   | 4.1 Reacciones adversas.                                 |
| 2.1. Indicaciones terapéuticas autorizadas en España.                | 4.2 Contraindicaciones y precauciones.                   |
| 2.2. Posología y forma de administración.                            | 4.3 Interacciones.                                       |
| 2.3. Mecanismo de acción.  | 4.4 Farmacovigilancia.                                   |
| 2.4. Farmacocinética.  | 5. Análisis económico.                                   |
| 2.5. Aspectos diferenciales con respecto a la terapia de referencia. | 6. Ventajas e inconvenientes frente a la terapia actual. |
| 3. Eficacia.   | 7. Resumen.  |
|  | 8. Conclusiones  |

## 1. INTRODUCCIÓN

La Fibrilación Auricular (FA) es la arritmia clínicamente más relevante y afecta a un 1-2% de la población general. Es la responsable de un tercio de las hospitalizaciones por alteraciones del ritmo cardiaco y se asocia con una alta morbilidad y mortalidad, incluyendo un aumento del riesgo de ictus, fallo cardiaco y efectos sobre la calidad de vida, con una alta carga socioeconómica<sup>1</sup>.

El riesgo cardioembólico es una de las mayores complicaciones de la FA y ocurre cuando la sangre estancada en la aurícula fibrilada forma un trombo que luego emboliza a la circulación cerebral, bloqueando el flujo sanguíneo arterial y causando daño isquémico. La incidencia de accidente cerebrovascular en los pacientes con FA no valvular es entre 2 y 7 veces mayor que la de la población general<sup>2</sup>.

Para predecir el riesgo cardioembólico de los pacientes con FA se utiliza el índice **CHADS<sub>2</sub>**. Este asigna **1** punto por cada uno de los factores de riesgo siguientes: Insuficiencia Cardíaca, Hipertensión, Edad  $\geq$  75 años (**A**ge), Diabetes Mellitus y **2** puntos si hay historia de ictus (**S**troke) o accidente Isquémico Transitorio. Este índice también guía sobre la elección de la terapia anticoagulante<sup>3</sup>.

Nivel de Riesgo		Recomendaciones de Tratamiento
<b>0</b>	Bajo	Aspirina 75-325 mg/día
<b>1</b>	Bajo a Moderado	Anticoagulación (INR de 2 a 3) o aspirina 75-325 mg/ día
<b><math>\geq</math>2</b>	Moderado, alto o muy alto	Anticoagulación (INR de 2 a 3)

**Tabla 1. Nivel de riesgo cardioembólico y terapia anticoagulante**

Hasta la actualidad, el tratamiento anticoagulante oral (TAO) se ha basado en la administración de fármacos cumarínicos, derivados de la 4-hidroxycumarina. Los más empleados son la Warfarina y el Acenocumarol. En el continente americano y en el Reino Unido la más utilizada es la Warfarina y la mayor parte de los estudios sobre TAO se ha realizado con este fármaco. En Europa, especialmente en España e Italia el Acenocumarol es el de uso más habitual<sup>4</sup>.

Dabigatrán (Pradaxa®) es el primer fármaco anticoagulante no cumarínico autorizado en Europa, EEUU y Canadá para la prevención del ictus y el embolismo sistémico en pacientes con FA.

## 2. ACCIÓN FARMACOLÓGICA

### 2.1 Indicaciones terapéuticas autorizadas en España

Dabigatrán Etxilato en las presentaciones de **75 mg y 110 mg** está indicado en la prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o cirugía de reemplazo total de rodilla, programadas en ambos casos.

Dabigatrán Etxilato en las presentaciones de **110 mg y 150 mg** está indicado en la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, con uno o más de los siguientes factores de riesgo:

- Ictus, ataque isquémico transitorio (AIT) o embolia sistémica (ES) previos.
- Fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) < 40%.
- Insuficiencia cardíaca sintomática  $\geq$  Clase 2 escala New York Heart Association (NYHA).

- Edad  $\geq$  75 años.

- Edad  $\geq$  65 años asociada a uno de los siguientes: diabetes mellitus, enfermedad coronaria o hipertensión<sup>5</sup>.

La FDA americana ha autorizado Dabigatrán Etxilato en la prevención del ictus y el embolismo sistémico en pacientes con FA no valvular (Octubre 2010)<sup>6</sup>.

## **2.2 Posología y forma de administración**

La dosis recomendada de Dabigatrán para la indicación evaluada es de 300 mg administrados en 1 cápsula de 150 mg 2 veces al día.

***Pacientes de Edad Avanzada:*** En los pacientes entre 75 y 80 años la dosis recomendada es de 300 mg diarios administrados como 1 cápsula de 150 mg dos veces al día. A criterio médico, se puede considerar una dosis de 220 mg administrada como 1 cápsula de 110 mg dos veces al día cuando el riesgo tromboembólico sea bajo y el riesgo de hemorragia alto. Los pacientes de más de 80 años de edad deben tratarse con una dosis diaria de 220 mg administrados en una cápsula de 110 mg dos veces al día debido al mayor riesgo de hemorragia en esta población.

***Pacientes con Insuficiencia Renal:*** El tratamiento con Dabigatrán en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina (ACr)  $<$  30 ml/min) está contraindicado. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve ni moderada. En pacientes con insuficiencia renal moderada (ACr  $30 \leq 50$  ml/min) la dosis recomendada de Pradaxa es también de 150 mg dos veces al día. Sin embargo, en pacientes con alto riesgo de sangrado, se debe considerar una reducción de la dosis de Pradaxa a 220 mg tomados en una cápsula de 110 mg dos veces al día. En pacientes con insuficiencia renal se recomienda una estrecha monitorización clínica.

***Uso concomitante de Pradaxa con inhibidores potentes de la glicoproteína-P: Amiodarona, Quinidina o Verapamilo:*** No es necesario ajustar la dosis para el uso concomitante con Amiodarona o Quinidina. En pacientes que reciben concomitantemente Dabigatrán y Verapamilo, la dosificación se debe reducir a 220 mg tomados en una cápsula de 110 mg dos veces al día. En esta situación, Dabigatrán y Verapamilo deben tomarse a la vez.

***Peso:*** Recomendada estrecha monitorización clínica en pacientes con peso corporal  $<$  50 kg.

***Insuficiencia Hepática:*** Los pacientes con elevación de las enzimas hepáticas  $>$  2 veces el límite superior de la normalidad (LSN) se excluyeron del estudio que investigaba la prevención del ictus y de la embolia sistémica asociados a fibrilación auricular. No se dispone de experiencia en el tratamiento para esta subpoblación de pacientes y, por lo tanto, no se recomienda el uso de Dabigatrán en esta población.

### ***Recomendaciones de administración ante cambios de tratamiento:***

- **De Dabigatrán a Anticoagulantes Parenterales:** Esperar 12 horas después de la última dosis antes de cambiar de dabigatrán etxilato a un anticoagulante parenteral.

- **De Anticoagulantes Parenterales a Dabigatrán:** Dabigatrán etexilato se debe administrar 0-2 horas antes del momento previsto para administrar la siguiente dosis programada del tratamiento alternativo o en el momento de discontinuación en caso de tratamientos continuos (p. ej. heparina no fraccionada intravenosa)
- **De Dabigatrán a antagonistas de la vitamina K (AVK):** Ajustar el tiempo de inicio del AVK en función del ACr de la siguiente forma:
  - ACr  $\geq$  50 ml/min, iniciar AVK 3 días antes de suspender dabigatrán
  - ACr  $\geq$  30 y  $<$  50 ml/min, iniciar AVK 2 días antes de suspender dabigatrán
- **De AVK a Dabigatrán:** Los AVK deben suspenderse. Se puede administrar dabigatrán etexilato tan pronto como el Ratio Internacional Normalizado (INR) sea  $<$ 2,0.

**Población Pediátrica:** Pradaxa no está recomendado para uso en niños menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

**Dosis Olvidada:** Se puede tomar una dosis olvidada de dabigatrán etexilato hasta 6 horas antes de la próxima dosis programada. Nunca se debe tomar una dosis doble para compensar dosis individuales olvidadas.

**Forma de Administración:** Las cápsulas de Dabigatrán deben tragarse enteras con agua, con o sin alimentos. Se debe indicar a los pacientes que no abran la cápsula debido a que el riesgo de hemorragia puede aumentar.

**Manejo Preoperatorio.** Las intervenciones quirúrgicas pueden requerir la discontinuación temporal de Dabigatrán. Se debe tener precaución cuando se discontinúa el tratamiento temporalmente para intervenciones y está justificada una monitorización anticoagulante. El tiempo para discontinuar dabigatrán previo a una cirugía depende del grado de insuficiencia renal y del riesgo de hemorragia asociado con la cirugía o procedimiento invasivo. En el siguiente cuadro se precisan estos datos:

Función Renal Cl de Creatinina (ml/min)	Tiempo recomendado para discontinuar Dabigatrán previo a procedimiento quirúrgico o invasivo	
	Alto riesgo de sangrado o Cirugía Mayor	Riesgo Estándar
$\geq 80$ mL/min	2 días antes	24h antes
$\geq 50$ y $< 80$ mL/min	2-3 días antes	1-2 días antes
$\geq 30$ y $< 50$ mL/min	4 días antes	2-3 días antes ( $>$ 48 horas)

**Tabla 2. Tiempo de discontinuación de terapia anticoagulante con Dabigatrán y Cirugía.**

Se deberá reanudar el tratamiento cuando se alcance una hemostasia completa.

### 2.3 Mecanismo de Acción

Dabigatrán etexilato es un profármaco que tras la administración oral, se absorbe rápidamente y se transforma en dabigatrán mediante hidrólisis por esterasas en plasma y en el hígado. Es un potente inhibidor directo de la trombina, competitivo y reversible y constituye el principal principio activo en plasma. Dado que la trombina permite la conversión de fibrinógeno a fibrina en la cascada de coagulación, su inhibición impide la formación de trombos. Dabigatrán también inhibe la trombina libre, la trombina unida a fibrina y la agregación plaquetaria inducida por trombina.

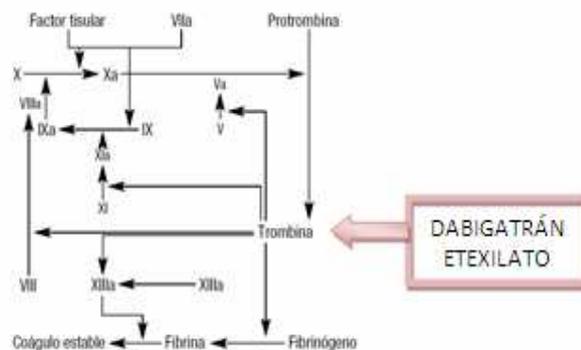


Figura 1. Cascada de la Coagulación

### 2.4 Farmacocinética

Tras la administración oral, Dabigatrán etexilato se transforma rápida y completamente en Dabigatrán por acción de hidrólisis catalizada por esterasas que es la forma activa en plasma. La biodisponibilidad absoluta de Dabigatrán tras la administración oral es del 6,5%, aproximadamente. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan entre las 0,5 y 2,0 horas posteriores a la administración.

La biodisponibilidad oral puede aumentar en un 75% en comparación con la formulación de referencia cuando los pellets se toman sin el recubrimiento de la cápsula. Por lo tanto, la integridad de la cápsula debe preservarse siempre para evitar aumentos involuntarios de la biodisponibilidad. Por tanto, se debe indicar a los pacientes que no abran las cápsulas y tomen los pellets solos.

En los estudios 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 las concentraciones plasmáticas respecto al tiempo fueron proporcionales a la dosis. Las concentraciones plasmáticas de dabigatrán mostraron una semivida terminal media de 11 horas en sujetos de edad avanzada sanos. Tras múltiples dosis se observa una semivida terminal de aproximadamente 12-14 horas. La semivida no dependió de la dosis.

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.

## 2.5 Aspectos diferenciales con respecto a la terapia de referencia

	Dabigatrán	Warfarina	Acenocumarol
Posología en FA	110 mg c/12 ó 150 mg c/12	Variable según INR Pauta habitual 2-10 mg /día	Variable según INR Pauta habitual 2-10 mg /día
Mecanismo de Acción	Inhibidor directo de la Trombina	Antagonista Vitamina K	Antagonista Vitamina K
Farmacocinética	T <sub>1/2</sub> 12-14 horas Biodisponibilidad 6,5%	T <sub>1/2</sub> 31-51 horas Biodisponibilidad 100%	T <sub>1/2</sub> 8-11 horas Biodisponibilidad 60%
Interacciones	No se previenen interacciones a nivel del Citocromo P450. Puede interactuar con los inductores de la Glicoproteína P.	Gran cantidad de interacciones con relevancia clínica así como dietéticas, especialmente vegetales.	Gran cantidad de interacciones con relevancia clínica así como dietéticas, especialmente vegetales.
Antídoto	No dispone	Vitamina K	Vitamina K
Monitorización	Acción no monitorizable	Control del INR	Control del INR

Tabla 3. Características diferenciales con respecto a la terapia de referencia

### 3. EFICACIA

La evidencia clínica se basa fundamentalmente en el ensayo clínico Pivotal RE-LY<sup>7</sup>. Se trata de un ensayo clínico multicéntrico internacional fase III, aleatorizado y de no inferioridad que compara la eficacia y la seguridad de dos dosis ciegas de Dabigatrán etexilato (110 mg y 150 mg dos veces al día) frente a una dosis abierta de warfarina variable (según INR objetivo 2.0 a 3.0) para la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con Fibrilación Auricular no valvular. Los participantes en el estudio debían tener al menos un factor de riesgo para accidente cerebrovascular (ACV previo, accidente isquémico transitorio previo (AIT), embolismo sistémico, FEVI <40%, o Insuficiencia cardíaca sintomática ≥ Clase 2 escala (NYHA) en los últimos 6 meses, hipertensión, edad ≥ 75 años, o edad entre 65 y 74 años con diabetes mellitus o enfermedad coronaria. Los criterios de exclusión incluían el riesgo elevado de hemorragia, aclaramiento de creatinina <30mL/min, enfermedad hepática, enfermedad valvular grave o hipertensión incontrolada.

Se reclutaron 18113 sujetos en 951 centros de 44 estados. La edad media de los participantes del estudio fue de 71,5 años, 63,6% eran hombres, el índice CHADS<sub>2</sub> medio fue de 2,1 y aproximadamente la mitad había recibido previamente tratamiento anticoagulante a largo plazo con antagonistas de Vitamina K.

La variable principal de eficacia del estudio fue una variable compuesta por ictus o embolias sistémicas. Otras variables de eficacia fueron: la variable principal de eficacia desglosada, el Infarto de miocardio, embolismo pulmonar, hospitalización, muerte de causa cardiovascular y muerte por cualquier causa. Para cumplir con la hipótesis de no inferioridad a warfarina, el límite superior del intervalo de confianza del 97,5% para el riesgo relativo de la variable debía estar por debajo de 1,46. Este valor definido derivaba de estudios previos de Antagonistas de la Vitamina K.

	<b>Dabigatrán 110 mg 2 veces/día 6015 pacientes Eventos (%/año)</b>	<b>Dabigatrán 150 mg 2 veces/día 6076 pacientes Eventos (%/año)</b>	<b>Warfarina (INR 2-3) 6022 pacientes Eventos (%/año)</b>
<b>Variable Principal de Eficacia</b>			
<b><u>Ictus y/o Embolismo</u></b>			
<b><u>Sistémico</u></b>	<b>183 (1.54%)</b>	<b>134 (1.11%)</b>	<b>202 (1.71%)</b>
<b>Eventos (% anual)</b>			
<b>HR (95% IC) sobre Warfarina</b>	<b>0.90 (0.74, 1.10) p= 0.29</b>	<b>0.65 (0.52, 0.81) p=0.0001</b>	
<b>NNT a 2 años<sup>1</sup></b>	<b>-</b>	<b>88 (59 a 167)</b>	
<b>Componentes de la Variable Principal</b>			
<b><u>Ictus</u></b>	<b>171 (1.44%)</b>	<b>122 (1.01%)</b>	<b>186 (1.58%)</b>
<b>HR (IC 95%) sobre Warfarina</b>	<b>0.91 (0.74, 1.12) p= 0.3828</b>	<b>0.64 (0.51, 0.81) p=0.0001</b>	
<b>NNT a 2 años</b>	<b>-</b>	<b>97 (63 a 200)</b>	
<b><u>Embolismo Sistémico (ES)</u></b>	<b>15 (0.13%)</b>	<b>13 (0.11%)</b>	<b>21 (0.18%)</b>
<b>HR (IC 95%) sobre Warfarina</b>	<b>0.71 (0.37, 1.38) p= 0.3099</b>	<b>0.61 (0.3,1.21) p= 0.1582</b>	
<b>Otras variables de Eficacia</b>			
<b><u>Ictus Isquémico</u></b>	<b>152 (1.28%)</b>	<b>103 (0.86%)</b>	<b>134 (1.14%)</b>
<b>HR (IC 95%) sobre Warfarina</b>	<b>1.13 (0.89, 1.42) p= 0.3139</b>	<b>0.75 (0.58, 0.97) p= 0.0296</b>	
<b><u>Ictus Hemorrágico</u></b>	<b>14 (0.12%)</b>	<b>12 (0.10%)</b>	<b>45 (0.38%)</b>
<b>HR (IC 95%) sobre Warfarina</b>	<b>0.31 (0.17, 0.56) p &lt;0.001</b>	<b>0.26 (0.14, 0.49) p&lt;0.001</b>	
<b>NNT a 2 años</b>	<b>195 (125 a 334)</b>	<b>182 (125 a 334)</b>	
<b><u>Infarto de Miocardio</u></b>	<b>98 (0.82%)</b>	<b>97 (0.81%)</b>	<b>75 (0.64%)</b>
<b>HR (IC 95%) sobre Warfarina</b>	<b>1.29 (0.96-1.75) p= 0.09</b>	<b>1.27 (0.94-1.71) p= 0.12</b>	
<b><u>Embolismo Pulmonar</u></b>	<b>14 (0.12%)</b>	<b>18 (0.15%)</b>	<b>11 (0.09%)</b>
<b>HR (IC 95%) sobre Warfarina</b>	<b>1.26 (0.57-2.78) p= 0.56</b>	<b>1.61 (0.76-3.42) p= 0.21</b>	
<b><u>Hospitalización</u></b>	<b>2311 (19.4%)</b>	<b>2430 (20.2%)</b>	<b>2458 (20.8%)</b>
<b>HR (IC 95%) sobre Warfarina</b>	<b>0.92 (0.87-0.97) p= 0.003</b>	<b>0.97 (0.92- 1.03) p=0.34</b>	
<b>NNT a 2 años</b>	<b>42 (25 a 167)</b>		
<b><u>Muerte Causa Cardiovascular</u></b>	<b>289 (2.43%)</b>	<b>274 (2.28%)</b>	<b>317 (2.69%)</b>
<b>HR (IC 95%) sobre Warfarina</b>	<b>0.90 (0.77-1.06) p= 0.208</b>	<b>0.85 (0.72-0.99) p= 0.043</b>	
<b><u>Muerte por Cualquier Causa</u></b>	<b>446 (3.75%)</b>	<b>438 (3.64%)</b>	<b>487 (4.13%)</b>
<b>HR (IC 95%) sobre Warfarina</b>	<b>0.91 (0.80-1.03) p= 0.13</b>	<b>0.88 (0.77-1.00) p= 0.051</b>	

**Tabla 4. Variables de Eficacia y Resultados del Ensayo Clínico RE-LY. Datos del Informe EPAR de la EMA. Se expone el NNT y su respectivo intervalo de confianza del 95% solo si p<0.05. Cálculos realizados mediante la calculadora CASPe.**

<sup>1</sup> NNT calculado a dos años, mismo período de la mediana de seguimiento de los pacientes del estudio. Se muestran los eventos observados durante dicho periodo, así como el % personas/año con evento que muestra el estudio RE-LY.

Los resultados del ensayo para la variable principal mostraron un 1,54% de eventos anuales en el grupo de Dabigatrán 110 mg, un 1,11% en el de Dabigatrán 150 mg y 1,71% en el grupo de Warfarina. Ambas dosis de Dabigatrán superaron la hipótesis de no inferioridad, y solamente Dabigatrán 150 mg logró significación estadística para la superioridad a warfarina. Ya que el estudio no estaba diseñado para demostrar superioridad, sino no inferioridad, este dato podría ser cuestionado.

Con la dosis de Dabigatrán 110 mg, el Hazard Ratio (HR) de sufrir un evento de la variable principal frente a Warfarina fue de 0,90 (0,74-1,10) y de 0.65 (0,52-0,81) con la dosis de Dabigatrán 150 mg. Esta disminución de riesgos al tratar a los pacientes con Dabigatrán 150 mg se traduce a los dos años con un NNT de 88 (59 a 167), o dicho de otra forma, necesitaríamos tratar 88 pacientes durante 2 años con Dabigatrán 150 mg dos veces al día en lugar de warfarina para evitar un ictus o embolia sistémica.

Después de la publicación del RE-LY los autores aportaron unas rectificaciones del ensayo, que cambiaba algunos de los resultados de eficacia y seguridad<sup>8</sup>. Los resultados definitivos del Ensayo clínico RE-LY pueden verse en la tabla 4.

No se encontraron relaciones significativas en los análisis por subgrupos del RE-LY con cualquier dosis de Dabigatrán para edad, función renal, sexo, peso, índice CHADS<sub>2</sub> o Tiempo en Rango Terapéutico.

En la población global del RE-LY la media de Tiempo en Rango Terapéutico (TRT) fue del 64.4% y del 66.9% en la población Europea. Tal y como se esperaba, los resultados en el grupo de warfarina fueron mejores cuanto mejores eran los valores de TRT<sup>9</sup>. Aún así, no hubo asociación significativa entre el TRTc (% del Tiempo con el tratamiento en rango de INR según centros) y los eventos de ictus o embolia sistémica con cualquier dosis de dabigatrán frente a warfarina.

	Dabigatrán 110 mg			Dabigatrán 150 mg			Warfarina			Dabigatrán 110 vs Warfarina		Dabigatrán 150 vs Warfarina	
	N	Eventos	% pers /año	N	Eventos	% pers /año	N	Eventos	% pers /año	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
<b>Variable Principal de Eficacia: Ictus y Embolismo Sistémico</b>													
<57.1%	1497	55	1.91	1509	32	1.10	1504	54	<b>1,92</b>	1.00 (0.68-1.45)	''	0.57 (0.37-0.88)	''
57.1-65.5%	1524	51	1.67	1526	32	1.04	1514	62	<b>2,06</b>	0.81 (0.56-1.17)	''	0.50 (0.33-0.77)	''
65.5-72.6%	1474	40	1.34	1484	31	1.04	1487	45	<b>1,51</b>	0.89 (0.58-1.36)	''	0.69 (0.44-1.09)	''
>72.6%	1482	36	1.23	1514	38	1.27	1509	40	<b>1,34</b>	0.92 (0.59-1.45)	0.89	0.95 (0.61-1.48)	0.20

**Tabla 5. Variable de Eficacia Principal según cuartiles de TRTc. Valleron et al. Lancet. 2010 Sep 18;376(9745):975-83**

Para todos los eventos cardiovasculares, incluyendo la mortalidad y el sangrado mayor, hubo una disminución significativa de los eventos en el grupo de Warfarina con mayores TRTc. También hubo una asociación significativa entre TRTc y la variable compuesta de eventos cardiovasculares cuando se comparaba Dabigatrán 150 mg frente a Warfarina ( $p= 0.0006$ ) y Dabigatrán 110 mg frente a Warfarina ( $p= 0.036$ ). También se encontraron menores tasas de sangrado en los centros con los peores TRT. Esto pudo ser debido a infradosificación o bajo cumplimiento de los pacientes en los centros con TRT bajo o debido a un mayor registro de sangrados en los centros con un TRT alto. Así vemos que los estándares de cuidado de cada centro pueden llegar a afectar los beneficios de uso de los nuevos tratamientos.

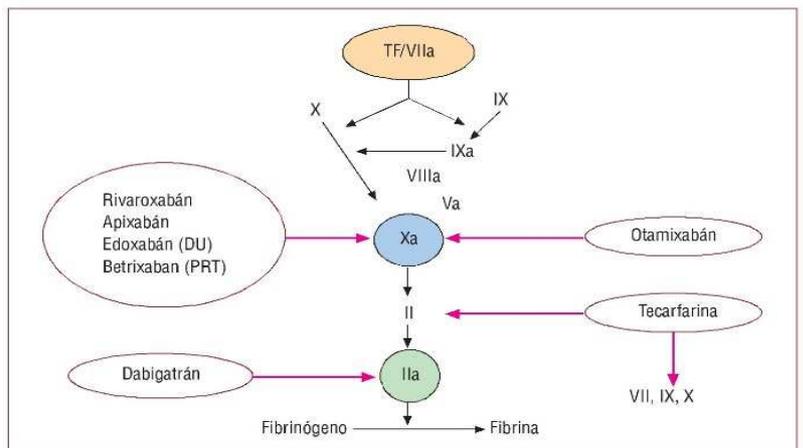
En los pacientes de los centros con un buen control de niveles INR, disminuye la diferencia de eficacia entre warfarina y dabigatrán: En la dosis de 150mg no hay diferencias significativas de eficacia si el tiempo medio de INR en rango es superior a 65,4%, y ésta se mantienen a favor de dabigatrán solo cuando el TRTc de los pacientes con warfarina está por debajo del rango del 65,4%

La mitad de los pacientes del RE-LY no habían recibido warfarina previamente. Estos pacientes tienen un TRT inferior a los pacientes con experiencia a warfarina. En este estudio, el TRT de los pacientes pretratados con warfarina fue del 67.2% frente al 61.8% de los pacientes nuevos. Tampoco hubo asociación entre el efecto del tratamiento con Dabigatrán y la presencia o ausencia de tratamiento anticoagulante previo. En ambos grupos, Dabigatrán 150 mg 2 veces al día se asoció con una reducción estadísticamente significativa en la incidencia de ictus o embolismo sistémico comparado con warfarina. En el grupo de pacientes sin experiencia a warfarina se calculó un HR= 0.63, (95% IC 0.46 a 0.87) y en el grupo de pacientes previamente tratados con warfarina, un HR= 0.66, (95% 0.49 a 0.89). Con la dosis de 110 mg 2 veces al día no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Otro análisis por subgrupos<sup>10</sup> del RE-LY compara el efecto de Dabigatrán frente a Warfarina en paciente con FA y AIT o accidente cerebrovascular previo. En estos pacientes, la variable ictus y/o embolismo sistémico ocurrió anualmente en el 2.78% de los pacientes en el grupo de Warfarina frente al 2.32% en el grupo de Dabigatrán 110 mg (RR 0.84; IC 95% 0.58- 1.20) y 2.07% en el grupo de Dabigatrán 150 mg (RR 0.75; IC 95% 0.52- 1.08). Por lo tanto, en estos pacientes con eventos previos, el efecto de Dabigatrán con ambas dosis fue similar al de Warfarina ya que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

### Otros anticoagulantes

En la actualidad diversos anticoagulantes dirigidos contra distintos componentes de la cascada de la coagulación están en fase de investigación para la misma indicación que Dabigatrán. Entre ellos, Rivaroxaban ya tiene la aprobación por parte de la FDA<sup>11</sup> americana para la prevención del ictus y el embolismo sistémico en pacientes con FA.



Nombre del Compuesto	Mecanismo de Acción	Resultados de Eficacia en los Ensayos Clínicos	Eventos adversos en los Ensayos Clínicos
<b>Dabigatrán Etexilato (Pradaxa®)</b>	Inhibidor Directo de la Trombina (Factor IIa)	Ensayo RELY: 150 mg más efectiva y 110 mg 2 veces/día similar a warfarina. Pacientes con FA y $\geq 1$ Factor de Riesgo adicional, en ECA abierto de no inferioridad	Dosis 150 mg similar sangrado mayor y 110 mg menor sangrado mayor que Warfarina. Ambas dosis menos ictus hemorrágico que Warfarina,
<b>Rivaroxaban (Xarelto®)</b>	Inhibidor Directo del factor Xa	Ensayo ROCKET-AF <sup>12</sup> : Rivaroxaban 20 mg/día, no inferior a Warfarina en el análisis por protocolo para ictus/ embolismo sistémico. Pacientes con FA no valvular con riesgo moderado/alto: Ictus, AIT o embolismo sistémico previo ó $\geq 2$ Factores de Riesgo. (HR 0.79 IC95% 0.66-0.96. P<0.001 para la no inferioridad). No significación estadística para la superioridad en el análisis por intención de tratar (p=0.12) ECA doble ciego.	Sangrado mayor similar en ambos grupos. Menos incidencia que Warfarina de hemorragia intracraneal y mayor que warfarina de hemorragia gastrointestinal.
<b>Apixaban (Eliquis®)</b>	Inhibidor Directo del factor Xa	Ensayo ARISTOTELE <sup>13</sup> . Apixaban 5 mg 2 veces/día no inferior a Warfarina para la variable ictus hemorrágico o isquémico y embolismo sistémico en paciente con FA y al menos un factor de riesgo adicional. Significación estadística para la superioridad. (HR 0.79 IC95% 0.66-0.95, P<0.001 para no-inferioridad, P = 0.01 para superioridad). ECA doble ciego.	Tasa de sangrado mayor menor que Warfarina (HR 0.69 IC95% 0.60-0.80)
<b>Edoxaban</b>	Inhibidor Directo del factor Xa	Ensayo ENGAGE-AF TIMI 48. En curso. Pacientes con FA y puntuación CHADS <sub>2</sub> $\geq 2$ .	
<b>Betrixaban</b>	Inhibidor Directo del factor Xa	Ensayo EXPLORE-Xa. Ensayo Fase II con resultados no publicados. Una dosis diaria y no sustrato del CYP450 <sup>14</sup> .	
<b>Tecafarin</b>	Antagonista Vitamina K (Evita la vía del CYP450)	Ensayo Fase II frente Warfarina mejora tiempo en rango terapéutico <sup>15</sup> . Estudio abierto de 6-12 semanas en 66 pacientes.	

**Tabla 6. Características diferenciales de los nuevos anticoagulantes y resultados de ensayos clínicos.**

## 4. SEGURIDAD

### 4.1 Reacciones Adversas

Las reacciones adversas que ocurrieron con más frecuencia en los pacientes que formaron parte del Ensayo RE-LY fueron anemia, epistaxis, hemorragia gastrointestinal, dolor abdominal, diarrea, dispepsia y náuseas. Estas reacciones ocurrieron con una frecuencia entre 1/100 y 1/10. En total, un 22% de los pacientes experimentaron alguna reacción adversa. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia son episodios de sangrado, presentándose en total en aproximadamente un 16,5% en pacientes con fibrilación auricular tratados para la prevención del ictus y de la embolia sistémica.

Aunque con una frecuencia pequeña, en el ensayo clínico se produjeron episodios de sangrado mayor o grave en distintas localizaciones. La variable de seguridad principal medida en el RE-LY fue el sangrado mayor. La tasa de sangrado mayor en el grupo de warfarina fue del 3.36% anual, comparado con un 2.71% en el grupo de Dabigatrán 110 mg (RR= 0.80,  $p= 0.003$ ) y 3.11% en el grupo de Dabigatrán 150 mg (RR= 0.93,  $p= 0.31$ ). Por tanto, Dabigatrán 110 mg fue la dosis que logró una reducción estadísticamente significativa en la variable principal de seguridad. Si se compara Dabigatrán 150 mg frente a Dabigatrán 110 mg el RR de sangrado mayor con la dosis superior de Dabigatrán es de 1.16 (1-1.34) ( $p= 0.052$ ).

Con respecto al riesgo de sangrado y la aparición de eventos, la tasa anual de ictus hemorrágico en el grupo de warfarina es del 0.38% frente al 0.12% en el grupo de Dabigatrán 110 mg ( $p<0.001$ ) y el 0.10% con Dabigatrán 150 mg ( $p<0.001$ ). Esta disminución del riesgo de aparición de ictus hemorrágicos nos permite calcular un NNT de 195 (125 a 334) y 182 (125 a 334) con ambas dosis respectivamente.

Ambas dosis de Dabigatrán se asociaron con una reducción estadísticamente significativa del sangrado intracraneal, el sangrado amenazante para la vida y del sangrado menor. También hubo reducción estadísticamente significativa de la variable Sangrado Mayor/Menor, aunque esto pudo haberse producido a costa de la reducción de los sangrados menores. Es importante mencionar, que Dabigatrán 150 mg produjo un aumento significativo de los sangrados Gastrointestinales.

En el análisis del subgrupo de pacientes con ictus o AIT previo, la tasa de sangrado mayor fue significativamente menor en el grupo de Dabigatrán 110 mg que en el de warfarina (RR 0.66; IC95% 0.48-0.90) y similar en el de 150 mg (RR 1.01: IC 95% 0.77-1.34).

Una variable medida en el RE-LY fue la compuesta por ACV, embolismo sistémico, embolismo pulmonar, infarto de miocardio, muerte y sangrado mayor. Esta variable representó el beneficio clínico neto del tratamiento con Dabigatrán.

	Dabigatrán 110 mg 2 veces/día Eventos (% anual)	Dabigatrán 150 mg 2 veces/día Eventos (% anual)	Warfarina (INR 2-3) Eventos (% anual)
<b>Sujetos Aleatorizados</b>	<b>6.015</b>	<b>6.076</b>	<b>6.022</b>
<b>Variable Principal de Seguridad</b>			
Sangrado Mayor	342 (2.87%)	399 (3.32%)	421 (3.57%)
HR (IC 95%)	0.80 (0.70, 0.93) p= 0.003	0.93 (0.81, 1.07) p=0.32	
NNH a los dos años	77 (250 a 46)		
<b>Variables Desglosadas</b>			
Sangrado Amenazante	145 (1.22%)	175 (1.45%)	212(1.80%)
HR (IC 95%)	0.68 (0.55, 0.83) p<0.001	0.81 (0.66, 0.99) p= 0.04	
NNH a 2 años	91 (59 a 200)		
Sangrado No Amenazante	198(1.66%)	226 (1.88%)	208 (1.76%)
HR (IC 95%)	0.94 (0.78, 1.15) p= 0.56	1.07 (0.89,1.29) p=0.47	
	<b>Dabigatrán 110 mg 2 veces/día Eventos (% anual)</b>	<b>Dabigatrán 150 mg 2 veces/día Eventos (% anual)</b>	<b>Warfarina (INR 2-3) Eventos (% anual)</b>
<b>Sangrado Gastrointestinal</b>	133 (1.12%)	182 (1.51%)	120 (1.02%)
HR (IC 95%)	1.10 (0.86, 1.41) p=0.43	<b>1.50 (1.19, 1.89) p&lt;0.001</b>	
NNH a 2 años		100 (63 a 251)	
<b>Otras variables</b>			
Sangrado Menor	1566 (13.16%)	1787 (14.84%)	1931 (16.37%)
HR (IC95%)	0.79 (0.74-0.84) p<0.001	0.91 (0.85-0.97) p=0.005	
NNH a 2 años	17 (14 a 23)	38 (24 a 100)	
Sangrado Mayor o Menor	1740 (14.62%)	1977(16.42%)	2142(18.15%)
HR (IC 95%)	0.78 (0.74-0.83) p<0.001	0.91 (0.86-0.97) p=0.002	
NNH a 2 años	16 (13 a 20)	33 (22 a 77)	
Sangrado Intracraneal	27 (0.23%)	36(0.30%)	87 (0.74%)
HR (95%)	0.31 (0.20-0.47) p<0.001	0.40 (0.27-0.60) p<0.001	
NNH a 2 años	101 (77 a 143)	118 (84 a 200)	
Sangrado Extra craneal	299 (2.51%)	342 (2.84%)	315 (2.67%)
HR (95%)	0.94 (0.80-1.10) p=0.45	1.07 (0.80-1.10) p=0.38	

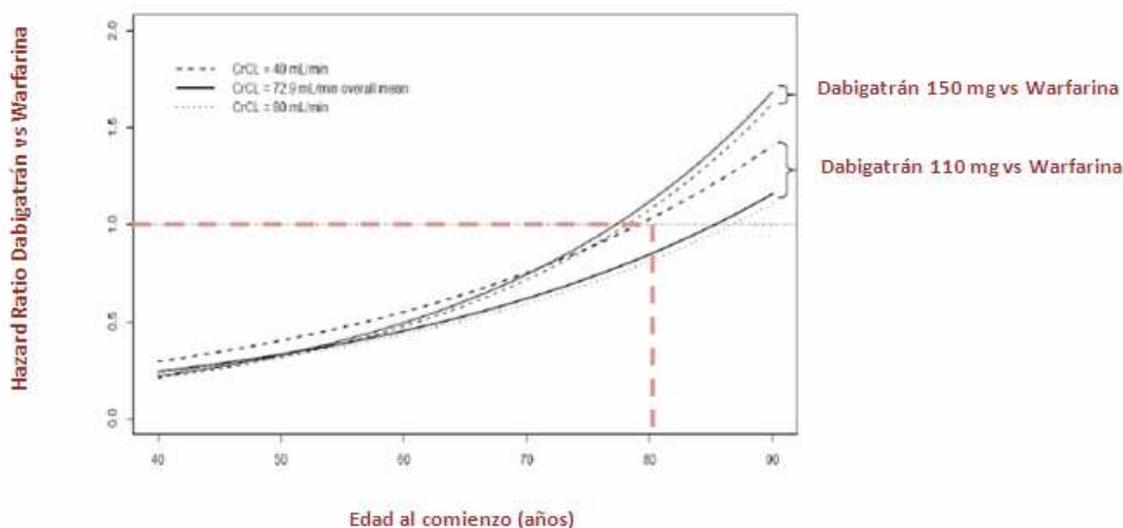
**Tabla 7. Resultados de las variables de Seguridad. Se expone el NNH y su respectivo intervalo de confianza del 95% solo si p<0.05. Cálculos realizados mediante la calculadora CASPe.**

	Dabigatrán 110 mg 2 veces/día	Dabigatrán 150 mg 2 veces/día	Warfarina
<b>Beneficio Clínico Neto anual</b>	844 7.09%	832 6.91%	901 7.64%
<b>HR (95% IC) sobre Warfarina</b>	0.92 (0.84 a 1.02) p= 0.10	0.91 (0.82 a 1.00) p= 0.04	

**Tabla 8. Resultados de la Variable de Beneficio Clínico Neto**

El resultado del beneficio clínico neto fue de 7,09% por año para la dosis de dabigatrán 110 mg, 6,91% por año para la dosis de dabigatrán 150 mg y 7,64% para warfarina. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Con respecto a la edad, se observó en los pacientes ancianos una asociación estadísticamente significativa para el riesgo de sangrado. Se seleccionó el corte de 80 o más años que fue la edad en la que el HR de Dabigatrán sobre warfarina superaba el valor 1 y no hubo una reducción mayor en los casos de ictus comparando Dabigatrán 150 mg frente 110 mg<sup>16</sup>.



**Ilustración 1. Hazard Ratio para Sangrado mayor (Dabigatrán vs Warfarina) para valores continuos de edad y valores de aclaramiento de creatinina. Datos del Estudio RE-LY extraídos del Advisory Committee Briefing Document de la FDA de 27 Agosto de 2010.**

Por tanto, la recomendación de ajustar la dosis de Dabigatrán en pacientes con distintos perfiles de riesgo de accidente cerebrovascular y sangrado, especialmente la recomendación de uso de Dabigatrán 110 mg en los pacientes con más de 80 años está demostrado con los datos del RE-LY.

Los índices de infarto de miocardio, aunque no estadísticamente significativos, fueron ligeramente superiores con dabigatrán etexilato 110 mg y 150 mg administrados dos veces al día en comparación con warfarina (cociente de riesgos 1,29;  $p=0,0929$  y cociente de riesgos 1,27;  $p=0,1240$ , respectivamente). Según esto, el índice anual de infarto de miocardio para dabigatrán etexilato aumentó de 0,64% (warfarina) a 0,82% (dabigatrán etexilato 110 mg dos veces al día) y 0,81% (dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día).

En ambos grupos tratados con Dabigatrán se observó una mayor incidencia de abandonos. El abandono del tratamiento a los dos años fue de 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. Un efecto adverso significativamente más frecuente con el uso de dabigatrán fue la dispepsia que ocurrió en el 11,8% en el grupo de dabigatrán 110 mg, 11,3% en el grupo de dabigatrán 150 mg y 5,8% en el grupo de warfarina.

La mayor aparición de algunos eventos adversos como estos síntomas gastrointestinales en los grupos de Dabigatrán pudo haber contribuido a ese mayor abandono del tratamiento.

#### **4.2 Contraindicaciones y precauciones**

Dabigatrán está contraindicado en pacientes que tienen hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes, que tienen insuficiencia renal grave ( $ACr < 30$  ml/min), con hemorragia activa clínicamente significativa, lesiones orgánicas con riesgo de hemorragia o alteración espontánea o farmacológica de la hemostasia. También está contraindicado en caso de insuficiencia o enfermedad hepática que pueda afectar a la supervivencia así como el tratamiento concomitante con ketoconazol por vía sistémica, ciclosporina, itraconazol y tacrólimus. Dado que la eliminación de dabigatrán se realiza mayoritariamente por vía renal, la insuficiencia renal, entre otros, constituye un factor de riesgo para la aparición de episodios hemorrágicos.

Antes de iniciar el tratamiento debe evaluarse la función renal en todos los pacientes, no debiéndose utilizar en pacientes con insuficiencia renal grave. Durante el tratamiento, debe evaluarse la función renal en determinadas situaciones clínicas cuando se sospeche que la función renal podría disminuir o deteriorarse. En pacientes mayores de 75 años o con insuficiencia renal, debe evaluarse la función renal al menos una vez al año.

#### **4.3 Interacciones**

El dabigatrán etexilato y el dabigatrán no son metabolizados por el sistema del citocromo P450, por lo tanto, no se prevén interacciones medicamentosas relacionadas con dabigatrán a este nivel. Dabigatrán etexilato es un sustrato del transportador de eflujo gp-P. Se espera que el uso concomitante de inhibidores potentes de la gp-P (tales como amiodarona, verapamilo, quinidina, ketoconazol y claritromicina) conduzca a un aumento de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán. También se puede esperar que la administración concomitante de un inductor de la gp-P (tal como rifampicina, hierba de San Juan, carbamazepina o fenitoína) cause una disminución de la concentración plasmática de dabigatrán y se deben evitar.

Amiodarona ocasiona aumentos del AUC y Cmax de dabigatrán un 60% y 50% respectivamente. Debido a su larga semivida, la posibilidad de interacción farmacológica puede persistir durante semanas después de la interrupción del tratamiento. Se recomienda una estrecha monitorización clínica cuando Dabigatrán se combina con amiodarona y, particularmente, en la ocurrencia de hemorragias, en especial en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

Con Verapamilo oral, la Cmax y el AUC de dabigatrán aumentan en función del tiempo de administración y de la formulación de verapamilo. En pacientes que reciben concomitantemente Dabigatrán y Verapamilo, la dosificación se debe reducir a 220 mg tomados en una cápsula de 110 mg dos veces al día. En esta situación, Dabigatrán y Verapamilo deben tomarse a la vez. El laboratorio contraindica la asociación con quinidina.

Se ha demostrado que la administración de AINES para analgesia preoperatoria a corto plazo no está asociada a un aumento del riesgo de hemorragia cuando se administran conjuntamente con Dabigatrán. Con el uso crónico en el estudio RE-LY, los AINES aumentaron el riesgo de hemorragia en aproximadamente un 50% en ambos, dabigatrán y warfarina. Los AINE podrían incrementar el riesgo de hemorragia espontánea, especialmente aquellos de elevada semivida (superior a 12 h). Se aconseja vigilar estrechamente a pacientes que reciban tratamientos no puntuales con un AINE.

La administración conjunta de dabigatrán junto con fármacos antitrombóticos podría incrementar el riesgo de hemorragias por lo que se recomienda evitar la administración conjunta. Se ha evaluado la posible interacción con atorvastatina, digoxina, pantoprazol, ranitidina y diclofenaco, sin apreciarse interacciones significativas.

#### **4.4 Farmacovigilancia**

El 5 de Octubre el TGA (Therapeutic Goods Administration) australiano emitió un informe<sup>17</sup> alertando del aumento de los eventos adversos relacionados con el sangrado en pacientes tratados con Dabigatrán. Del análisis de este informe se concluye que algunos de estos eventos se producen durante la transición de Warfarina a Dabigatrán, muchos de ellos en pacientes con régimen posológico reducido y que el sangrado más frecuente es el gastrointestinal.

El 27 de Octubre de 2011 la Agencia Española del Medicamento emitió una nota informativa<sup>18</sup> alertando del riesgo de hemorragia en pacientes tratados con Dabigatrán. Por ello emitieron una serie de recomendaciones de vigilancia y control de la función renal antes de comenzar el tratamiento con Dabigatrán y a lo largo del mismo. (Ver apartado 4.2)

También en el mes de Octubre de 2011 se notificaron en Japón varios casos mortales de hemorragias en pacientes tratados con dabigatrán<sup>19</sup>. Eran pacientes de edad avanzada (de 70 a 100 años), y algunos de ellos padecían insuficiencia renal grave, que constituye una contraindicación del uso de dabigatrán. Posteriormente, la Agencia Europea del Medicamento ha emitido un informe basado en una serie de casos de sangrados mortales asociados al uso de Dabigatrán y registrados en la base de datos de EudraVigilance<sup>20</sup>. En total se han notificado 256 casos, de los cuales 21 han ocurrido en la Unión Europea.

Todos los clínicos que prescriban Dabigatrán deben ser conscientes de la importancia de reportar todos los eventos adversos encontrados en sus pacientes. Al tratarse de un fármaco de reciente comercialización con el que existe escasa experiencia, la fase de postautorización es crucial para detectar posibles eventos secundarios no encontrados en los ensayos clínicos una vez que el fármaco llega a la población general, dimensionar el alcance de estos eventos y dibujar el perfil de seguridad del fármaco.

## 5. Análisis Económico

CN	ESPECIALIDAD	PVP (con IVA)	PVP (con IVA) Unitario
683358	PRADAXA® 150 MG 60 CAPSULAS DURAS	98,35 €	1,64 €
6527023	PRADAXA® 110 MG 10 CAPSULAS DURAS	16,39 €	1,64 €
6526941	PRADAXA® 110 MG 30 CAPSULAS DURAS	49,17 €	1,64 €
6526866	PRADAXA® 110 MG 60 CAPSULAS DURAS	98,35 €	1,64 €
6527207	PRADAXA® 75 MG 10 CAPSULAS DURAS	16,39 €	1,64 €
6527368	PRADAXA® 75 MG 30 CAPSULAS DURAS	49,17 €	1,64 €
6527443	PRADAXA® 75 MG 60 CAPSULAS DURAS	98,35 €	1,64 €

Tabla 9. Presentaciones comercializadas, códigos nacionales y PVP con IVA de Dabigatrán.

DABIGATRÁN	ACENOCUMAROL	WARFARINA
Pradaxa® 150 mg: 1,64 €	Sintrom® 4 mg: 0,116€	Aldocumar® 1 mg: 0,0395€
Pradaxa® 110 mg: 1,64 €	Sintrom® UNO 1 mg: 0,027€	Aldocumar® 3 mg: 0,075€
Pradaxa® 75 mg: 1,64 €		Aldocumar® 5 mg: 0,089€
		Aldocumar® 10 mg: 0,1435€

Tabla 10. Comparación del coste unitario de Dabigatrán y las terapias de referencia.

	DABIGATRÁN	ACENOCUMAROL	WARFARINA
<b>Posología</b>	150 mg/12 horas	1-8 mg/día	2-10 mg/día
<b>Coste Día</b>	3,28 €	0,116 € *	0,089 €*
<b>Coste Tratamiento (Anual)</b>	1.197,2 €	42,34 €	32,48 €
<b>Coste Global (Fármaco + Costes asociados**)</b>	1.197,2 € No precisa determinación del INR	273,48 €	263,62 €
<b>Coste incremental frente al tratamiento de referencia (Acenocumarol)</b>	923,72 €	-	-9,86 €

**Tabla 11. Comparación Coste tratamiento/ día para pautas más habituales**

\*Para el análisis económico usaremos una dosis media de 4mg de Acenocumarol y 5 mg de Warfarina.

\*\*Se asume para este análisis, un importe de 17,78 € que es el coste de la determinación del INR en el Área I (Agosto de 2011). Este valor incluye todos los costes directos de la determinación excepto la amortización de la máquina. Asumimos una media de 13 determinaciones anuales del INR. En algunos pacientes, como los tratados con amiodarona, las determinaciones de INR pueden ser más frecuentes, incluso semanales, por la gran variabilidad que puede sufrir Acenocumarol.

### Coste Eficacia Incremental (CEI)

Variable Principal de Eficacia del Ensayo Clínico Pivotal	NNT (IC 95%)	Coste incremental a los 2 años*	Coste Eficacia Incremental (IC95%) a los 2 años
RE-LY. Conolly SJ 2009			
Ictus y/o Embolismo Sistémico	88 (59 a 167)	923,72 x 2= <u>1.847,44 €</u>	162.574,72 €
Dabigatrán 150mg/12h frente a Acenocumarol.			(108.988,96 a 308.522,48)

Se presenta el resultado de CEI según el NNT calculado en la tabla 2 y del coste incremental de la tabla 7.

**Tabla 12. El coste eficacia incremental de la terapia con Dabigatrán con respecto a Acenocumarol.**

\*El coste incremental se calcula en base a los costes con Acenocumarol, terapia de referencia en nuestro entorno. Dado que no se disponen de datos comparativos de eficacia de Dabigatrán frente a Acenocumarol y no es posible calcular el NNT, se realiza el coste eficacia incremental según los datos de eficacia del RELY, al considerar ambos fármacos equivalentes.

Según estos datos, el Coste Eficacia Incremental es de 162.574 € (compatible con un CEI de 108.988 a 308.522 €) por cada paciente adicional sin ictus o embolismo sistémico a los dos años.

## IMPACTO ECONÓMICO EN LA REGIÓN DE MURCIA

Según un estudio llevado a cabo en España en el año 2007<sup>21</sup>, 13,19 pacientes/ 1000 habitantes reciben Tratamiento Anticoagulante, de los cuales, el 47,1% lo reciben para la FA, es decir, 6,2 personas por cada 1000 habitantes reciben TAO para la FA. Siguiendo las recomendaciones de las guías clínicas<sup>22</sup>, esta proporción habría aumentado en los últimos años. La FA es actualmente la principal indicación de los anticoagulantes anti vitamina K (AVK).

Extrapolando estos datos a la Región de Murcia con una población censada en 2010 de 1.461.979 habitantes, podríamos estimar que en la actualidad, aproximadamente unas 9.000 personas estarían recibiendo tratamiento anticoagulante para la FA.

Según las fuentes de información del Servicio Murciano de Salud, en el año 2010 la DHD de Anticoagulantes orales fue de 5,73. Dicho de otro modo, el 0.573% de la población recibió tratamiento anticoagulante. Con este dato estimamos una población expuesta a estos fármacos de 8.377 habitantes, sin poder conocer con exactitud qué porcentaje de estos pacientes recibirían este tratamiento para la FA.

Además, estos datos concuerdan con otros datos epidemiológicos sobre FA que estiman una prevalencia de FA en la población general entre 0.4-1%. Prevalencia que aumenta considerablemente hasta un 11% en la población mayor de 70 años y alrededor del 17% en los mayores de 85 años<sup>23</sup>.

El impacto que supondría el cambio de Acenocumarol a Dabigatrán en el SMS lo calcularemos bajo el supuesto que el 10% de los pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales pasaran a dabigatrán 150 mg cada 12 horas.

Si estimamos que en la población de la Región de Murcia hay 8000 pacientes en tratamiento con AVK de los cuales 5000 tienen FA y un 10% de ellos pasaran a ser tratados con dabigatrán, el coste anual adicional en la región será aproximadamente de 461.860 €. El número estimado de pacientes que obtendrían beneficio (sin ictus o embolismo sistémico) durante un periodo de dos años sería de 5,6 pacientes (compatible con 3 a 8,4 pacientes).

Si todos los pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales cumarínicos para FA pasaran a Dabigatrán el impacto económico aumentaría considerablemente, llegando a superar los 4.618.000 €.

Nº de pacientes al año	Coste incremental por paciente incluida la monitorización INR	Impacto económico anual	NNT a los dos años	Unidades de eficacia a dos años
500	923,72 €	461.860 €	<b>88</b> <b>(59 a 167)</b>	5,6 (de 3 a 8,4)
5000		4.618.600 €		56 (de 30 a 84)

**Tabla 13. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales para la población de la Región de Murcia (1.461.979 habitantes) según el número de pacientes tratados con Dabigatrán.**

Un estudio de coste- efectividad basado en los resultados del RE-LY en una cohorte hipotética de pacientes mayores de 70 años con FA comparó diversas terapias antitrombóticas<sup>24</sup>. Según este modelo, que estableció un umbral de coste- efectividad de 50.000\$ por año de vida ajustado por calidad, la terapia más coste- efectiva dependía del riesgo de ictus, considerando pacientes con un riesgo de hemorragia mayor medio del 3%. Según este estudio, en los pacientes con riesgo bajo (CHADS<sub>2</sub> =0) solamente aspirina fue coste-efectiva. Para pacientes con riesgo intermedio (CHADS<sub>2</sub> =1 ó 2) warfarina fue coste-efectiva a menos que el riesgo de hemorragia fuera alto o el TRT fuera bajo (TRT <57.1%). En los pacientes con alto riesgo (CHADS<sub>2</sub> ≥ 3), dabigatrán 150 mg 2 veces al día fue coste-efectivo a menos que el control del INR fuera excelente (TRT > 72,6%). Ni Dabigatrán 110 mg o la terapia dual con aspirina y clopidogrel fueron coste efectivas en este estudio.

## 6. VENTAJAS E INCONVENIENTES FRENTE A LA TERAPIA ACTUAL

Ventajas	Inconvenientes
No precisa monitorización del INR	Dudosa adherencia al tratamiento. Menos seguimiento y control de los pacientes.
No interacciones a nivel del CYP450	Interacciones a nivel de la Glicoproteína-P (Amiodarona y Verapamilo)
No interacciones alimentarias	Dos administraciones diarias frente a una de Acenocumarol
Menos tiempo discontinuación previo a cirugía que con los antivitaminas K	No tiene antídoto, difícil manejo en caso de urgencia y/o sangrando.

## 7. CONCLUSIONES

- El ensayo clínico que ha dado lugar a la aprobación de Dabigatrán en FA ha demostrado que Dabigatrán es al menos tan efectivo como la terapia anticoagulante estándar para prevenir el ictus y el embolismo sistémico en un estudio de No-Inferioridad.
- Solamente Dabigatrán 150 mg dos veces al día originó una disminución absoluta del número de ictus o embolias sistémicas en un 1.2% al cabo de los dos años sin modificar el riesgo de sangrado mayor. En cambio, Dabigatrán 110 mg cada 12 horas sí redujo de forma significativa el riesgo de sangrado mayor. De forma global, no hubo diferencias significativas en cuanto al beneficio clínico neto, siempre que se asegure una buena adherencia con el dabigatrán a largo plazo y control adecuado del INR en los pacientes con Warfarina.
- En este estudio la tasa de hemorragia intracraneal con ambas dosis de Dabigatrán fue menor que la de Warfarina. Se trata de una complicación devastadora de la FA y esto podría suponer una ventaja de importancia frente a los fármacos cumarínicos, aunque este dato hay que tomarlo con cautela. La incidencia anual de hemorragia intracraneal en pacientes con FA tratados con warfarina en otros ensayos clínicos comparables como el SPORTIF III, SPORTIF IV o revisiones Cochrane fue menor que en el RE-LY. Estos datos sugieren que algo inusual en el brazo de warfarina del RE-LY pudo ocurrir.

- En cuanto a la validez interna del ensayo RE-LY, hay que tener en cuenta que al tratarse de un estudio abierto, han podido cometerse ciertos sesgos que alteren de algún modo los resultados. Sería necesario llevar a cabo un ensayo clínico aleatorizado doble ciego independiente que minimizase todos los posibles sesgos.
- La relación entre el riesgo y el beneficio del tratamiento con Dabigatrán puede variar según el tipo de paciente y sus características personales. Análisis por subgrupos del RE-LY señalan que el beneficio de Dabigatrán 150 mg solo es significativo en aquellos centros donde los pacientes tratados con Warfarina tienen un tiempo en rango terapéutico del INR por debajo de la media. No se encontraron diferencias significativas en el grupo de pacientes que habían tenido un evento cerebrovascular previamente.
- No hay que olvidar la menor adherencia potencial al tratamiento con Dabigatrán no demostrable por medios analíticos y en consecuencia su posterior fracaso terapéutico. En el RE-LY la tasa de abandonos en ambas dosis de Dabigatrán fue mayor que con Warfarina, en parte debido a los eventos adversos, especialmente los gastrointestinales.
- Tanto la Farmacovigilancia como el control de los pacientes en tratamiento con Dabigatrán es de vital importancia ya que poco se conoce de este fármaco en comparación con la gran experiencia y conocimiento que se tiene de los antagonistas de la vitamina K tras los más de 50 años que llevan en el arsenal terapéutico.
- Ante una escasa posibilidad de control analítico de la efectividad del tratamiento y el elevado coste que este medicamento tiene actualmente hace imprescindible una correcta selección de los pacientes a los que vaya dirigido. Son necesarios estudios coste-eficacia y coste-utilidad con una calidad metodológica adecuada que dimensionen de forma minuciosa el impacto de este fármaco sobre nuestro Sistema Público Sanitario.

Las evidencias disponibles indican no generalizar este tratamiento a pacientes bien controlados con acenocumarol o warfarina dado que los estudios sobre el fármaco son todavía escasos, especialmente los relacionados con seguridad, reservándolo para:

- Pacientes en los que no se consiga una adecuada monitorización, mal controlados con acenocumarol o warfarina y/o con alto riesgo de interacciones.
- Pacientes en los que pueda asegurarse la correcta adherencia al tratamiento mantenida en el tiempo con Dabigatrán.
- Siempre que sean pacientes que cumplan los criterios de Ficha Técnica:

*Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, con uno o más de los siguientes factores de riesgo:*

- Ictus, ataque isquémico transitorio (AIT) o embolia sistémica (ES) previos.
- Fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) < 40%.
- Insuficiencia cardíaca sintomática  $\geq$  Clase 2 escala New York Heart Association (NYHA).
- Edad  $\geq$  75 años.
- Edad  $\geq$  65 años asociada a uno de los siguientes: diabetes mellitus, enfermedad coronaria o hipertensión.

*Contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr <30ml/min) y precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr 30-50 ml/min).*

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Kreuzer J. Update on anti-coagulation in atrial fibrillation. QJMed 2011; 104:747-760
2. Qureshi AI, Feldmann E, Gomez CR, et al. Intracranial atherosclerotic disease: an update. Ann Neurol 2009; 66:730-738
3. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. JAMA 2001; 285:2864-70
4. Roncales FJ. Tratamiento anticoagulante oral: ¿Warfarina o Acenocumarol? Med Clin (Barc) 2008; 131(3):98-100
5. Ficha técnica EMA: Pradaxa®. European Public Assessment Report. European Medicines Agency (EMA), 2011. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000829/human\\_med\\_000981.jsp&mid=WCOB01ac058001d124&jsenabled=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000829/human_med_000981.jsp&mid=WCOB01ac058001d124&jsenabled=true) (Acceso el 1/09/2011)
6. Ficha técnica USA: Pradaxa capsules. Approval: 2010 Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Ridgefield, CT 06877 USA. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2010/022512Orig1s000Approv.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022512Orig1s000Approv.pdf) (Acceso el 01/09/2011)
7. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009; 361(12):1139-1151
8. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. New identified events in the RE-LY Trial. N Eng J Med 2010; 363:1875-1876
9. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. Lancet 2010; Sep 18;376(9745):975-983
10. Diener HC, Connolly S, Ezekowitz MD et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: A subgroup analysis of the RE-LY trial. Lancet Neurol 2010; 9:1157-1163
11. Drugs Information on line. Xarelto Approval History. <http://www.drugs.com/history/xarelto.html>. (Acceso el 15/10/2011)
12. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2011; 365(10):883-891
13. Granger CB, Alexander JH, JV. McMurray et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2011; 365(11):981-992
14. Nainggolan L. New factor Xa inhibitor betrixaban safe in phase 2 AF trial. <http://www.theheart.org/article/1057065.do> . (Acceso 01/10/2011)
15. Ellis DJ, Usman MH, Milner Pg et al. The first evaluation of a novel vitamin K antagonist, tecarfarin (ATI-5923) in patients with atrial fibrillation. Circulation 2009; 120:1029-1035
16. Advisory Committee Briefing Document 27 Aug 2010. Dabigatran Etexilato (DE). <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/cardiovascularandrenaldrugsadvisorycommittee/ucm226009.pdf>. (Acceso el 25/09/2011)
17. Dabigatran (Pradaxa): Risk of bleeding relating to use. Australian Government. Department of Health and Ageing. Therapeutic Drug Administration. <http://www.tga.gov.au/safety/alerts-medicine-dabigatran-111005.htm>. (Acceso el 22/10/2011)
18. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Dabigatran y riesgo de hemorragia: Nuevas Recomendaciones de vigilancia de la función renal. [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH\\_21-2011.pdf](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH_21-2011.pdf) (Acceso el 28/10/11)
19. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Nota informativa de Boeringher Ingelheim Medical Division. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websitesresources/con134763.pdf>. (Acceso el 30/10/11)
20. European Medicines Agency updates on safety of Pradaxa. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2011/11/WC500117818.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/11/WC500117818.pdf). (Acceso el 20/11/11)
21. Navarro JL, Cesar JM, Fernández MA et al. Morbilidad y mortalidad en pacientes con tratamiento anticoagulante oral. Rev Esp Cardiol. 2007; 60(12):1226-1232
22. Utilización de antiagregantes y anticoagulantes en España (1992-2006). Informe elaborado por Francisco J. de Abajo y Javier García del Pozo. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Política Social. <http://www.aemps.es/profHumana/observatorio/docs/antiagregantes.pdf>. (Acceso el 18/10/2011)
23. Kreuzer J et al. Update on anti-coagulation in atrial fibrillation. Q J Med 2011; 104:747-760
24. Shah SV, Gage BF. Cost-effectiveness of Dabigatran for Stroke Prophylaxis in Atrial Fibrillation. Circulation 2011; 123:2562-2570

La Hoja de Evaluación Terapéutica es una publicación dirigida y abierta a los profesionales sanitarios de la Región de Murcia, cuyo objetivo es proporcionar información objetiva y contrastada sobre medicamentos. Cualquier interesado en enviar su correspondencia, trabajos y/o sugerencias, puede dirigirse a los Servicios de Farmacia de su Gerencia de Área o al servicio de Gestión Farmacéutica del SMS.

La evaluación y clasificación del medicamento estudiado se ha realizado con la información disponible hasta el momento de la edición de este documento.

**Comité editorial:** Amelia de la Rubia Nieto, Francisco Manuel Sánchez Rodríguez, Eduardo Salas Martín, Isabel Susana Robles García, Montserrat Llopis Fernández, Josep Pastor Cano, Juan Miguel Bernal Montañés, Juan Carlos Ruiz Ramírez, Inmaculada Sánchez Martínez, Rafael Herrero Delicado, Ana Aranda García.

Si desea recibir la Hoja de evaluación de Medicamentos en formato electrónico comuníquelo a la dirección de email [gesfarma-sms@carm.es](mailto:gesfarma-sms@carm.es), indicando su dirección electrónica, profesión y ámbito de trabajo. Puede descargarlo también en <http://www.murciasalud.es>

---

Versión extendida de la Hoja de Evaluación de Medicamentos editada por el Servicio Murciano de Salud.

ISSN: 1887-228X

Depósito Legal: D.L. 1818-2006

Diseño y Maquetación: Comité editorial y Publicidad Líquida.