

Seguridad, efectividad, coste-efectividad e impacto presupuestario de dabigatrán etexilato (Pradaxa®)

Informe de evaluación de tecnologías sanitarias elaborado por el Servicio de Evaluación y Planificación a petición de la Dirección General de Programas Asistenciales del Servicio Canario de la Salud.

Este informe ha sido elaborado siguiendo un proceso de evaluación de tecnologías sanitarias basado en la revisión rápida de estudios primarios de máxima calidad metodológica.

Fecha de informe definitivo: 20 de julio de 2012

Persona de contacto: Pedro Serrano Aguilar (Jefe de Servicio)

Autores del informe: Renata Linertová, Lidia García Pérez

RECOMENDACIÓN

Para la indicación de prevención de episodios tromboembólicos tras cirugía de reemplazo de cadera o rodilla:

Dabigatrán etexilato es de una eficacia y seguridad comparable y con un coste más bajo que la alternativa existente - enoxaparina, administrada subcutáneamente. Además, tiene la ventaja de la administración oral. Por lo tanto, **se recomienda su financiación.**

Para la indicación de prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular:

Los riesgos y los beneficios son similares para dabigatrán etexilato y warfarina, siempre que se asegure una buena adherencia con dabigatrán a lo largo de los años y un buen control del rango terapéutico en los pacientes con warfarina. A pesar de la necesidad de monitorización en el tratamiento con warfarina o acenocumarol, el coste de dabigatrán es más alto y el impacto económico en Canarias sería importante. Por lo tanto, **se recomienda la financiación en pacientes con:**

- Contraindicaciones para recibir tratamiento con acenocumarol (o warfarina);
- Antecedentes de hemorragia intracraneal o con alto riesgo de hemorragia intracraneal;
- Episodios tromboembólicos arteriales o hemorrágicos graves, a pesar de un buen control de INR;
- El nivel inadecuado de control de INR del tratamiento con acenocumarol (o warfarina), a pesar de esfuerzos repetidos por conseguir cifras adecuadas.

En otros pacientes, **la decisión de empezar el tratamiento debería ser individualizada y compartida con el paciente.**

ANTECEDENTES Y OBJETIVOS DEL INFORME

Pradaxa® (dabigatrán etexilato) es un anticoagulante oral autorizado para las siguientes indicaciones:

1. Desde marzo de 2008: Prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o cirugía de reemplazo total de rodilla, programada en ambos casos. En estos pacientes el tratamiento es limitado en el tiempo.
2. Desde abril de 2011: Prevención (tratamiento a largo plazo) 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 previo, ataque isquémico transitorio o embolismo sistémico
 - Fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 0,40
 - Insuficiencia cardíaca sintomática (Clase \geq II según la clasificación de la New York Heart Association)
 - Edad \geq 75 años
 - Edad \geq 65 años en asociación con alguno de los siguientes problemas: diabetes mellitus, enfermedad coronaria o hipertensión.

En el presente informe se valora la eficacia, la seguridad, el coste-efectividad y el impacto presupuestario de dabigatrán etexilato tanto para la prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o rodilla, como para la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular con uno o más factores de riesgo. El informe establece recomendaciones para su financiación por el Servicio Canario de la Salud fundamentadas en la revisión de las pruebas científicas disponibles.

Descripción de la tecnología

Nombre comercial: Pradaxa

Principio activo: Dabigatrán etexilato

Indicación:

1. Prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o cirugía de reemplazo total de rodilla, programadas en ambos casos.
2. Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular con uno o más factores de riesgo.

Posología:

1.a. Pacientes tras una artroplastia de rodilla programada

La dosis recomendada de Pradaxa es de 220 mg una vez al día, administrados en 2 cápsulas de 110 mg. El tratamiento debe iniciarse por vía oral dentro de las 1-4 horas posteriores a la realización de la cirugía con una única cápsula y debe continuarse posteriormente con 2 cápsulas una vez al día durante 10 días en total.

1.b. Pacientes tras una artroplastia de cadera programada

La dosis recomendada de Pradaxa es de 220 mg una vez al día, administrados en 2 cápsulas de 110 mg. El tratamiento debe iniciarse por vía oral dentro de las 1-4 horas posteriores a la realización de la cirugía con una única cápsula y debe continuarse posteriormente con 2 cápsulas una vez al día durante 28-35 días en total.

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

2. Paciente con fibrilación auricular no valvular

La dosis recomendada es 150 mg/12h o 110 mg/12h en Europa. El tratamiento debe continuarse a largo plazo.

Laboratorio: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Fecha de primera autorización en España:

1. Marzo 2008
2. Abril 2011

MÉTODO SEGUIDO PARA LA REALIZACIÓN DE ESTE INFORME

Se realizó una búsqueda sistemática en MEDLINE y MEDLINE in process (Pubmed) en noviembre de 2011. La estrategia de búsqueda no se limitó por fechas y consistió en la combinación de los siguientes términos: pradaxa or dabigatran en el campo Título. Los resúmenes de las referencias y de los artículos seleccionados fueron revisados teniendo en cuenta los criterios de inclusión especificados de acuerdo al objetivo del estudio y los criterios de calidad del Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). También fueron revisadas las listas de referencias bibliográficas de los artículos incluidos con el fin de localizar referencias relevantes. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: ensayos clínicos aleatorizados en fase III (y sus estudios de seguimiento) y evaluaciones económicas en los que se evaluara dabigatrán en comparación con otro tratamiento o con placebo en pacientes con alguna de las dos indicaciones para las que está autorizado. De las 216 referencias identificadas se seleccionaron para su inclusión en el presente informe 3 ensayos clínicos y 8 evaluaciones económicas.

Otras fuentes de información fueron consultadas de forma sistemática: NHS EED (CRD), Agencia Europea del Medicamento (EMA), National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), ClinicalTrial.gov, Grupo Génesis, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), entre otras. Adicionalmente se consultó con expertos para identificar otras posibles publicaciones de interés y se estableció contacto con la industria responsable del desarrollo y comercialización del producto en evaluación, al objeto de que pudiera aportar cualquier tipo de información disponible que considerara relevante para la realización de este informe.

Para la indicación de prótesis se realizó una estimación bruta del coste directo del medicamento por paciente y año, y del impacto presupuestario de su incorporación en el Servicio Canario de la Salud. La cantidad de recursos consumidos del tratamiento farmacológico (dosis) se ha estimado teniendo en cuenta las recomendaciones de la ficha técnica y los ensayos clínicos. Para la indicación de prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular se utilizó y evaluó un estudio del impacto presupuestario para Canarias elaborado por la industria.

Un informe preliminar fue sometido a valoración por parte de un grupo de expertos externos. De igual modo el informe se puso a disposición del laboratorio fabricante para que presentara las alegaciones que considerara pertinentes. Tras estas consultas se revisó el informe incorporando las mejoras sugeridas sustentadas en pruebas científicas, resultando en el presente informe.

EFICACIA CLÍNICA

Pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o rodilla

Se han publicado tres estudios principales para comparar dabigatrán etexilato (en dosis de 220 o 150 mg al día) con enoxaparina en pacientes operados para la implantación de una prótesis de rodilla o cadera: los estudios RE-MODEL [Eriksson et al, 2007(a)], RE-NOVATE [Eriksson et al, 2007(b)] y RE-MOBILIZE [Ginsberg et al, 2009]. En dichos estudios se aleatorizaron 2101 pacientes intervenidos para implantación de prótesis de rodilla, 3494 pacientes a los que se implantó una prótesis de cadera y 2615 pacientes intervenidos de prótesis de rodilla, respectivamente. En los dos primeros estudios se comparó dabigatrán con enoxaparina 40 mg diarios (pauta europea), mientras que en el tercero se empleó enoxaparina 30 mg cada 12 horas (pauta norteamericana). En los tres estudios el resultado principal era una variable combinada que incluía trombosis venosa distal y proximal asintomática y sintomática, embolismo pulmonar y mortalidad. Como resultados secundarios se incluyeron estas variables desagregadas.

En los estudios RE-MODEL [Eriksson et al, 2007(a)] y RE-NOVATE [Eriksson et al, 2007(b)] se demostró la no inferioridad de dabigatrán frente a enoxaparina 40 mg diarios en pacientes intervenidos de prótesis de rodilla y de cadera, respectivamente. En el estudio RE-MODEL (pacientes con prótesis de rodilla) el resultado principal (variable compuesta indicada previamente) se observó en el 36,4% de los pacientes tratados con dabigatrán 220 mg diarios frente al 37,7% de los tratados con enoxaparina (diferencia no significativa). En las variables secundarias tampoco se observaron diferencias significativas entre estos dos grupos: tromboembolismo venoso asintomático en 36% de pacientes en ambos grupos, trombosis venosa profunda en 0,1% de pacientes con dabigatrán 220 mg frente a 1,6% de pacientes con enoxaparina, y tromboembolismo venoso mayor o grave en 2,6% y 3,5% (diferencias no significativas en todos los casos). En el estudio RE-NOVATE (pacientes con prótesis de cadera) el resultado principal (también una variable compuesta que incluía trombosis venosa sintomática o asintomática, embolismo pulmonar y mortalidad) se observó en el 6% de los pacientes que tomaron dabigatrán 220 mg diarios frente al 6,7% de pacientes bajo tratamiento con enoxaparina (diferencia no significativa). Tampoco hubo diferencias significativas en las variables secundarias. Se observó tromboembolismo venoso mayor o grave en el 3,1% de los pacientes con dabigatrán 220 mg y en 3,9% de pacientes con enoxaparina.

Por el contrario, en el estudio RE-MOBILIZE [Ginsberg et al, 2009] no se demostró la no inferioridad de dabigatrán 220 mg diarios comparado con enoxaparina 30 mg cada 12 horas (pauta norteamericana) en pacientes intervenidos de prótesis de rodilla. Se demostró que dabigatrán 220 mg diarios es inferior a la pauta de enoxaparina empleada en el estudio. El resultado principal (una variable compuesta, al igual que en los otros estudios) se observó en el 31,1% de los pacientes bajo tratamiento con dabigatrán 220 mg diarios y en 25,3% de los pacientes tratados con enoxaparina 30 mg cada 12 horas ($p < 0,05$). Comparado con el estudio RE-MODEL [Eriksson et al, 2007(a)], en el estudio RE-MOBILIZE la dosis de enoxaparina fue mayor (30 mg cada 12 horas frente a 40 mg diarios), el inicio de dicho tratamiento fue 12-24 horas después de la intervención (en RE-MODEL se inició el día anterior) y la duración media del tratamiento fue mayor: 13 días en el estudio RE-MOBILIZE frente a 8 días en el estudio RE-MODEL.

En resumen, en dos de los tres estudios principales (estudios RE-MODEL y RE-NOVATE) se demostró no inferioridad de dabigatrán 220 mg comparado con enoxaparina 40 mg diarios en pacientes intervenidos de prótesis de rodilla (RE-MODEL) y cadera (RE-NOVATE). Por el contrario, en el estudio RE-MOBILIZE dabigatrán 220 mg fue inferior a enoxaparina 30 mg cada 12 horas (pauta norteamericana) en pacientes operados de prótesis de rodilla.

Pacientes con fibrilación auricular no valvular

Un cuarto estudio principal (RE-LY) comparó dabigatrán etexilato (110 mg y 150 mg dos veces al día) con warfarina en 18.113 pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular y riesgo de ictus [Connolly et al, 2009]. Los pacientes recibieron tratamiento durante uno a tres años y el criterio principal de valoración de la eficacia fue el número de enfermos que presentaron un ictus o embolia en otras partes del organismo.

La eficacia de dabigatrán etexilato se demostró en este estudio de pacientes con fibrilación auricular: el 1,5% de los pacientes tratados con 110 mg de dabigatrán etexilato (183 de 6015) y el 1,1% de los tratados con 150 mg (134 de 6076) presentaron ictus u otros problemas causados por embolia, en comparación con el 1,7% de los que tomaron warfarina (202 de 6022). Los resultados demostraron que dabigatrán 150 mg fue superior a warfarina, mientras que dabigatrán 110 mg fue no inferior a warfarina. En cuanto a la mortalidad por cualquier causa, no hubo diferencias significativas entre warfarina y dabigatrán [Connolly et al, 2009].

Posteriores análisis se centraron en varios subgrupos: pacientes naïve o con tratamiento previo [Ezekowitz et al, 2010], tiempo fuera del rango terapéutico [Wallentin et al, 2010], ictus previo o ataque isquémico transitorio [Diener et al, 2010], puntuación CHADS₂ [Oldgren et al, 2010], pacientes con cardioversión [Nagarakanti et al, 2011], edad [Eikelboom et al, 2011] y FA permanente, paroxística o persistente [Flaker et al, 2011]. En pacientes mayores de 74 años, el riesgo de sangrado extracraneal fue más alto con dabigatrán (dosis 110 y 150 mg) que con warfarina, mientras que el riesgo de sangrado intracraneal sigue reducido con dabigatrán tanto para mayores como para menores de 75 años. Para el resto de subgrupos no se encontraron importantes beneficios con dabigatrán en comparación con warfarina, salvo que se demostró que se puede realizar cardioversión en pacientes con FA tratados con dabigatrán en no más de cuatro semanas, mientras que con warfarina/acenocumarol muchas veces no se puede realizar por falta de rango terapéutico (actualmente se exigen dos meses consecutivos con INR>2 para realizar una cardioversión con seguridad).

En el estudio se utiliza el tiempo en rango terapéutico, definido como el tiempo total en que los niveles de warfarina están en rango terapéutico según el INR (el objetivo era un INR entre 2 y 3). El INR (International Normalized Ratio) indica el grado de control del nivel de anticoagulación en los pacientes bajo tratamiento con warfarina. En el estudio RE-LY el valor medio fue 64,4%. En un análisis del estudio RE-LY [Wallentin et al, 2010] se indica que no hay diferencias significativas de eficacia con dabigatrán 150 mg si el tiempo medio de INR en rango es superior a 65,4% y dichas diferencias se mantienen a favor de dabigatrán cuando el tiempo en rango terapéutico es inferior a 65,4%. Hay otras opiniones de expertos sobre la falta de beneficio del dabigatrán en centros que consiguen una anticoagulación oral de alta calidad con warfarina [Edwards 2010; CADTH 2012], aunque en la práctica clínica habitual no se supera la barrera del 40% [Sampsa 2000, Matchar 2002].

La eficiencia del dabigatrán depende fundamentalmente de:

- Estratificación del riesgo tromboembólico (cuanto mayor el riesgo por el CHADS2, más eficiente).
- Grado de control del INR (cuanto mayor sea el % de tiempo con el tratamiento en rango de INR, hay menos beneficio con dabigatrán).
- Riesgo de sangrado. Es importante que se respete no prescribir dabigatrán por debajo de un aclaramiento de 30 mL/min. El riesgo tromboembólico y de sangrado están estrechamente unidos (comparten factores comunes como la edad, hipertensión o ictus previo).
- Grado de cumplimentación terapéutica (en los pacientes con dabigatrán quizás sea más importante la adherencia al tratamiento, no sólo por la falta de controles sino por los efectos secundarios como la dispepsia que lo pueden llevar a abandonarlo).

Calidad metodológica de los ensayos clínicos

Se evaluó la calidad metodológica de los principales ensayos clínicos, utilizando el instrumento del SIGN. En la tabla 1 se puede observar que, en general, los cuatro ensayos clínicos son de buena calidad metodológica.

RE-MODEL y RE-NOVATE son estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y ambos son estudios de no inferioridad, con las limitaciones de ese tipo de estudios. RE-MOBILIZE es un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego. Es un estudio de no inferioridad y de superioridad. La aleatorización se realizó después de la cirugía de reemplazo, con riesgo de sesgos. En los tres estudios, la variable principal es compuesta por eventos clínicos y no clínicos, lo que también implica posibles sesgos.

La mayor limitación del estudio RE-LY es que se trata de un estudio abierto, no ciego para warfarina y ciego para dabigatrán para la dosis administrada pero no para la adjudicación, aunque este diseño es aceptable en los estudios sobre la anticoagulación [Ezekowitz 2009]. Inicialmente se trataba de un estudio de no inferioridad, por lo que los resultados deben interpretarse con cautela. A los dos años hay un alto número de abandonos en las 3 ramas del tratamiento: 21,2% en dabigatrán 150 mg, 20,7% en dabigatrán 110 mg, 16,6% en warfarina. No se indica en el estudio si los pacientes recibieron algún tratamiento alternativo. También es llamativo el alto porcentaje de pacientes tratados con aspirina. En la práctica clínica sólo se combinan anticoagulantes orales y aspirina en casos muy seleccionados.

Tabla 1. Valoración de la calidad metodológica de los ensayos clínicos

Pregunta		Eriksson 2007 (a) RE-MODEL	Eriksson 2007 (b) RE-NOVATE	Ginsberg 2009 RE-MOBILIZE	Connolly 2009 RE-LY
1.	¿Se dirige el artículo a una pregunta claramente formulada?	A	A	A	A
2.	¿Fue aleatoria la asignación de los sujetos a cada grupo?	A	A	A	A
3.	¿Se utilizaron métodos de enmascaramiento adecuados en la aleatorización?	A	A	A	A

Pregunta		Eriksson 2007 (a) RE-MODEL	Eriksson 2007 (b) RE-NOVATE	Ginsberg 2009 RE-MOBILIZE	Connolly 2009 RE-LY
4.	¿Se mantuvieron ciegos los pacientes y los investigadores en cuanto al tratamiento recibido?	Pacientes: A, Investigadores : NI	Pacientes: A, Investigadores : NI	Pacientes: A, Investigadores : NI	Pacientes con dabigatrán: A, Pacientes con warfarina: C (cegados solamente para la dosis de dabigatrán), Investigadores : NI
5.	¿Fueron los grupos similares al inicio del estudio?	A	A	A	A
6.	¿Aparte del tratamiento, los grupos fueron tratados de igual modo?	A	A	A	A
7.	¿Los resultados relevantes se midieron de una forma estandarizada, válida y reproducible?	A	A	A	A
8.	¿El seguimiento fue completo? ¿Qué porcentaje de pacientes que inician el estudio se incluyen en el análisis?	A 88,0%	A 89,1%	A 93,6%	A 99,9%
9.	¿Se analizaron todos los sujetos en el grupo al que fueron originalmente asignados? (análisis por intención de tratar)	A	A	A	A
10.	Si el estudio es multicéntrico ¿Son los resultados comparables entre los centros donde se realiza el estudio?	NI	NI	NI	NI

A: Se cumple adecuadamente; B: Se cumple parcialmente; C: No se cumple adecuadamente; NI: No se informa.

SEGURIDAD

El efecto secundario más frecuente de dabigatrán etexilato es la hemorragia. En los ensayos clínicos se observó hemorragia en el 14% de los pacientes tratados con cirugía de cadera o de rodilla y en el 16,5% de los pacientes tratados con fibrilación auricular. Todos los pacientes con riesgo de hemorragia deben vigilarse atentamente, disminuyéndose la dosis de dabigatrán etexilato a criterio del médico.

Dado que la eliminación de dabigatrán etexilato se produce mayoritariamente por vía renal, la insuficiencia renal, entre otros, constituye un factor de riesgo para la aparición de episodios hemorrágicos. Su uso está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave. En general con aclaramiento de creatinina < 30 mL/min no debe emplearse. Tampoco debe administrarse a personas hipersensibles (alérgicas) al etexilato de dabigatrán o a cualquiera de sus demás componentes, en pacientes con hemorragias importantes activas, daño tisular que pueda causar hemorragia,

alteraciones en la coagulación, alteraciones hepáticas o en pacientes tratados con determinados fármacos.

Según una alerta de la AEMPS (octubre de 2011) las nuevas recomendaciones de control de la función renal son las siguientes:

- Antes de iniciar el tratamiento con dabigatrán etexilato debe evaluarse la función renal en todos los pacientes, calculando el aclaramiento de creatinina (ACr), con el fin de excluir a pacientes con insuficiencia renal grave (ACr<30 ml/min).
- Durante el tratamiento, debe evaluarse la función renal en determinadas situaciones clínicas cuando se sospeche que la función renal podría disminuir o deteriorarse (hipovolemia, deshidratación, uso concomitante de determinados medicamentos).
- En pacientes mayores de 75 años o en pacientes con insuficiencia renal moderada o leve debe evaluarse la función renal al menos una vez al año.

El fármaco no tiene antídoto específico, aunque saldrá en los próximos meses (actualmente se encuentra en la fase clínica de ensayos). Por otro lado, no se pueden estimar con precisión los niveles por lo que también estará disponible un test para determinar los niveles de dabigatrán; esto es especialmente útil en pacientes que van a ser intervenidos de forma urgente/preferente.

Hay que tener en cuenta que existe una falta de información de efectos adversos a largo plazo, después de 2 años (tiempo de seguimiento del estudio RE-LY). Por el contrario, la experiencia de uso de warfarina o enoxaparina es mucho más amplia.

Valoración de riesgos y beneficios

Pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o rodilla

Dabigatrán etexilato ha sido autorizado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ya que el efecto para prevenir la trombosis vascular en los pacientes operados para la implantación de una prótesis de cadera o rodilla es comparable al de la enoxaparina. Además, dabigatrán etexilato como medicamento de administración oral tiene la ventaja de ser más cómodo para el paciente.

Pacientes con fibrilación auricular no valvular

La EMA observó que dabigatrán etexilato era superior a warfarina para reducir el riesgo de ictus en los pacientes con fibrilación auricular no valvular y que no aumentaba el riesgo de hemorragias importantes. Sin embargo, se observó un exceso de la dispepsia, que puede influir en el cumplimiento del tratamiento. En pacientes mayores de 75 años se observó un mayor riesgo de hemorragias importantes con dabigatrán etexilato, de ahí que se establecieran las alertas especificadas previamente y actividades de farmacovigilancia además de las rutinarias para conocer mejor la seguridad y minimizar el riesgo: paquete educativo para cada indicación terapéutica para todos aquellos médicos que se espera prescriban dabigatrán etexilato.

La EMA consideró que los beneficios del medicamento son mayores que sus riesgos y recomendó autorizar su comercialización.

COSTE-EFECTIVIDAD

Pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o rodilla

Se han identificado 3 evaluaciones económicas en las que se analizaba el coste-efectividad de dabigatrán etexilato en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o de rodilla, una de ellas realizada en España [NICE 2011; Wolowacz et al, 2009; Monreal et al, 2009].

La evaluación económica presentada por el laboratorio ante el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) llevó a este organismo a recomendar dabigatrán etexilato como prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o de rodilla. Esta decisión se basa en el modelo económico que mostró resultados y costes de dabigatrán etexilato similares a heparina de bajo peso molecular y fondaparinux, de tal modo que la ratio coste-efectividad incremental (RCEI) era sensible a cambios en los supuestos [NICE 2011].

En otra evaluación económica realizada desde el punto de vista del NHS (National Health Service) británico, se comparaba dabigatrán etexilato con enoxaparina subcutánea en pacientes sometidos a reemplazo total de cadera o rodilla mayores de 75 años con disfunción renal moderada. Dabigatrán etexilato fue menos costoso que enoxaparina debido a las diferencias en los costes de administración. Los resultados fueron robustos tras el análisis de sensibilidad. Por lo tanto, los autores de este estudio concluyeron que dabigatrán etexilato ahorra costes en comparación con enoxaparina, con eficacias y seguridad comparables [Wolowacz et al, 2010].

La evaluación económica realizada en España [Monreal et al, 2009] es una adaptación de la evaluación británica mencionada anteriormente [Wolowacz et al, 2010] y financiada por la industria (Boehringer Ingelheim). El objetivo era evaluar el coste-efectividad de dabigatrán etexilato (220 mg/día) frente a enoxaparina (40 mg/día por vía subcutánea) como prevención primaria del tromboembolismo venoso tras artroplastia total de cadera o rodilla. Las probabilidades de los eventos se calcularon a partir de los datos del ensayo clínico principal [Ericsson et al, 2007] y un metanálisis de los ensayos clínicos de dabigatrán [Wolowacz et al, 2009], con sus limitaciones provenientes de la inclusión de pacientes con prótesis de rodilla y de cadera, que son situaciones clínicas diferentes, y de la dosis de enoxaparina variante entre los estudios. La identificación y cuantificación del uso de recursos proviene de los ensayos clínicos de fase III [Ericsson et al 2010, Ginsberg et al 2009], de una revisión de la literatura realizada por los autores, de consultas con médicos y del registro RIETE (Registro informatizado de pacientes con enfermedad tromboembólica venosa en España).

Los resultados encontrados por los autores se resumen en lo siguiente:

- 1) La probabilidad de que dabigatrán etexilato sea una terapia coste-efectiva para un umbral de 30.000 €/AVAC es del 99% en artroplastia de cadera y del 87% en artroplastia de rodilla;
- 2) Dabigatrán etexilato tiene un coste inferior a enoxaparina en la prevención primaria del tromboembolismo venoso, con una eficacia y seguridad semejantes en todos los escenarios del análisis de sensibilidad determinístico realizados [Monreal et al, 2009].

Pacientes con fibrilación auricular no valvular

Se han identificado 9 evaluaciones económicas publicadas en las que se analizaba el coste-efectividad de dabigatrán etexilato para la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular: 3 en Reino Unido, 3 en Estados Unidos, 2 en Canadá y 1 en Dinamarca [NICE 2011; Pink et al, 2011; Freeman et al, 2011; Shah et al, 2011; Sorensen et al, 2011, CADTH 2012, Kamel et al, 2012; Kansal et al, 2012; Langkilde et al, 2012]. Además de estas evaluaciones publicadas, el laboratorio ha aportado un análisis de coste-efectividad realizado en el contexto español aún no publicado en revistas científicas [González-Juanatey et al, 2012].

La evaluación económica presentada por el laboratorio ante el NICE llevó a este organismo a recomendar dabigatrán etexilato como prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular con uno o más factores de riesgo. Esta decisión se basa en que el análisis coste-utilidad presentado, en el que se comparaba dabigatrán etexilato con aspirina y con la combinación de aspirina y clopidogrel, mostró una RCEI inferior a 20.000 £/AVAC, siendo por tanto coste-efectivo comparado con medicación antiagregante desde la perspectiva del NHS. No obstante, y teniendo en cuenta los riesgos del medicamento (hemorragias), el NICE en su guía recomienda que la decisión sea compartida entre el paciente y el clínico una vez el paciente ha sido informado de los beneficios y los riesgos del medicamento [NICE 2011].

En otra evaluación realizada por evaluadores independientes se valoró dabigatrán comparado con warfarina desde la perspectiva del NHS en Reino Unido y concluyó que: 1) dabigatrán etexilato mostró beneficios incrementales netos positivos frente a warfarina; 2) dabigatrán etexilato 110 mg dos veces al día no ofrece ventajas clínicas o económicas sobre la dosis de 150 mg dos veces al día en ningún subgrupo; 3) es improbable que dabigatrán etexilato sea coste-efectivo en clínicas como las del Reino Unido donde es posible alcanzar un buen control de la INR con warfarina; 4) dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día y un régimen de dosis ajustadas a la edad sería coste-efectivo solo en pacientes con riesgo incrementado de ictus o en pacientes con probabilidad de INR mal controlado [Pink et al, 2011]. Otro estudio realizado en Reino Unido estudió coste-efectividad de dabigatrán vs. warfarina en pacientes menores y mayores de 80 años, resultando en una RCEI de 4.831 £/AVAC y de 7.090 £/AVAC respectivamente [Kansal et al, 2012]. Un estudio danés llegó a la conclusión de que dabigatrán es coste-efectivo para todos los pacientes en el sistema sanitario de Dinamarca, admitiendo que el análisis no incluye todos los aspectos de la práctica clínica de anticoagulación [Langkilde et al, 2012].

En una de las evaluaciones económicas realizadas en Estados Unidos se comparaba dabigatrán etexilato con warfarina resultando en una RCEI de 45.732 \$/AVAC. Estimaciones posteriores con precios más cercanos a la realidad según los propios autores obtuvieron una RCEI de 12.386 \$/AVAC. La conclusión de los autores fue considerar dabigatrán etexilato como una opción coste-efectiva en Estados Unidos [Freeman et al, 2011]. Otro estudio realizado en Estados Unidos [Kamel et al, 2012] desde la perspectiva social también concluyó que dabigatrán es una alternativa coste-efectiva en pacientes que han sufrido un ictus o un AIT previo, resultando en una RCEI de 25.000 \$/AVAC. Los autores admiten que estos resultados pueden ser no aplicables en condiciones donde el control de INR con warfarina es inusualmente bueno. En un estudio realizado desde la perspectiva de una compañía de seguros o de MEDICARE en Estados Unidos, se obtuvo que dabigatrán etexilato es coste-efectivo en población con fibrilación auricular con alto riesgo de hemorragia y alto riesgo de ictus a no ser que el control de la INR con warfarina en el medio fuera excelente.

Warfarina fue coste-efectiva en pacientes con fibrilación auricular con riesgo moderado a no ser que el control de la INR fuera pobre [Shah et al, 2011].

En el estudio realizado en Canadá los pacientes tratados con dabigatrán etexilato experimentaban menos hemorragias intracraneales y menos ictus por 100 pacientes-año. La RCEI de dabigatrán etexilato frente a warfarina fue de 10.440 \$/AVAC y frente a “prescripción en el mundo real” fue de 3.962 \$/AVAC. Los autores concluyeron que, tomando toda la vida del paciente, dabigatrán etexilato es una alternativa coste-efectiva para la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular con riesgo moderado a alto de ictus [Sorensen et al, 2011].

Un estudio realizado por la CADTH en 2012 comparó nuevos anticoagulantes orales (dabigatrán, apixaban, rivaroxaban) con warfarina en el sistema canadiense, y concluyó que dabigatrán 150 mg dos veces al día era el tratamiento óptimo, asumiendo la disponibilidad a pagar 17.525 \$/AVAC. En un análisis de subgrupos, dabigatrán 150 mg parece ser más coste-efectivo en pacientes menores de 70 años y en centros donde el control de la INR es menor de 66%. Ninguno de los nuevos anticoagulantes orales fue considerado coste-efectivo en pacientes con un ictus previo [CADTH 2012].

Un análisis de coste-efectividad fue realizado por el laboratorio Boehringer Ingelheim, fabricante de Pradaxa®, en el contexto español [González-Juanatey et al, 2012]. El análisis consistió en un modelo de Markov adaptado a la realidad del Sistema Nacional de Salud español, que simuló la historia natural de la enfermedad para una cohorte de 10.000 pacientes con fibrilación auricular no valvular, con horizonte temporal de toda la vida de los pacientes, tasa de descuento del 3% y precios de 2010. Las probabilidades de tener un evento se obtuvieron del análisis del ensayo previamente mencionado [Conolly et al, 2009]. Los pacientes entran en el modelo con una dosis de 150 mg y, al cumplir 80 años, cambian a la dosis de 110 mg.

Se plantearon 2 escenarios: en el primero se compara dabigatrán frente a warfarina y en el segundo dabigatrán frente al patrón de prescripción de la práctica clínica real en España (los pacientes se distribuyen entre el tratamiento con warfarina (60%), aspirina (30%) o no tratamiento (10%)). En ambos escenarios dabigatrán disminuyó el número de eventos sufridos, consiguiendo ganancias tanto en cantidad como en calidad de vida de los pacientes. La RCEI de dabigatrán frente a warfarina fue de 17.581 €/AVAC y de dabigatrán frente al patrón de prescripción habitual en España de 14.118 €/AVAC. Los análisis de sensibilidad (horizonte temporal de 5 y 10 años, tasa de descuento al 0% y al 5%) mostraron la robustez de los datos obtenidos.

Una limitación del análisis es considerar como horizonte temporal toda la vida del paciente, ya que el estudio RE-LY tiene un seguimiento de dos años y no hay datos de dabigatrán a largo plazo.

Tabla 2. Calidad metodológica de las evaluaciones económicas adaptadas a España

Pregunta	Monreal 2009	González-Juanatey 2012
¿Hay una pregunta expresada y definida de forma adecuada?	Sí	Sí
¿Se proporciona una descripción exhaustiva de las alternativas?	Sí	Sí

Pregunta	Monreal 2009	González-Juanatey 2012
¿Hay pruebas de que se ha demostrado la efectividad de los programas?	Dabigatrán: 2 ensayos clínicos aleatorizados de no inferioridad	Sí
¿Están identificados claramente todos los costes y beneficios relevantes de cada una de las alternativas?	Sí	Sí
¿Se han medido exactamente los costes y los beneficios en unidades apropiadas?	Revisión de literatura, adaptación de una evaluación económica previa	Revisión de literatura
¿Es aceptable la valoración de costes y de beneficios?	Sí	Sí
¿Se ajustaron los costes y beneficios respecto a la distribución temporal?	Sí	Sí
¿Se realizó un análisis incremental de los costes y beneficios de las distintas alternativas?	Sí	Sí
¿Se realizó un análisis de sensibilidad?	Sí	Sí
¿Incluyen la presentación y la discusión del estudio todos los elementos de interés para los usuarios?	Sí	Sí

IMPACTO PRESUPUESTARIO

Pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o rodilla

Hemos realizado un cálculo del coste incremental respecto a la terapia de referencia (tabla 3). Se puede observar que tratar a un paciente con dabigatrán etexilato es 5,53€ más barato que con enoxaparina en la prevención de episodios tromboembólicos venosos tras la cirugía de reemplazo de rodilla. Tratar a un paciente con dabigatrán etexilato es de 13,81€ a 17,03€ más barato que con enoxaparina en la prevención de episodios tromboembólicos venosos tras la cirugía de reemplazo de cadera. Este cálculo no tiene en cuenta costes de administración subcutánea de enoxaparina, el tratamiento de los eventos adversos, el seguimiento, etc.

Tabla 3. Coste del tratamiento diario y coste del tratamiento completo

	Dabigatrán etexilato 75 mg (Pradaxa®)	Dabigatrán etexilato 110 mg (Pradaxa®)	Enoxaparina 40 mg (envase de 50 jeringas) (Clexane®)
Coste de cada dosis (PVL sin IVA y con 7,5% de descuento)	0,93€	0,93€	2,32€

Pradaxa® (dabigatrán etexilato)

	Dabigatrán etexilato 75 mg (Pradaxa®)	Dabigatrán etexilato 110 mg (Pradaxa®)	Enoxaparina 40 mg (envase de 50 jeringas) (Clexane®)
Posología	1 cápsula dosis única + 2 cápsulas/24h durante 10 ó 28-35 días (rodilla / cadera)	1 cápsula dosis única + 2 cápsulas/24h durante 10 ó 28-35 días (rodilla / cadera)	1 jeringa de 40 mg comenzando el día anterior durante 10 ó durante 28-35 días (rodilla / cadera)
Coste diario	Primer día: 0,93€ Sucesivos días: 1,86€	Primer día: 0,93€ Sucesivos días: 1,86€	2,32€
Coste del tratamiento completo			
10 días - rodilla	17,67€	17,67€	23,20€
28-35 días - cadera	51,15€ - 64,17€	51,15€ - 64,17€	64,96€ - 81,20€
Coste incremental (enoxaparina - dabigatrán)			
10 días - rodilla			5,53€
28-35 días - cadera			13,81€ - 17,03€

Pacientes con fibrilación auricular

Una estimación del impacto presupuestario de dabigatrán en la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular en Canarias fue elaborada por el fabricante (Boehringer Ingelheim). A continuación se ofrecen los detalles de esta estimación.

En la situación inicial, sin la introducción de dabigatrán, los pacientes están divididos entre tratamiento con acenocumarol (60%), ácido acetilsalicílico (20%), ácido acetilsalicílico + clopidogrel (10%) y no tratamiento (10%).

Se utilizó la comparación con acenocumarol (Sintrom®) porque es el más utilizado actualmente. Apenas existen estudios comparativos entre warfarina y acenocumarol y la mayoría de los ensayos clínicos tanto en prevención primaria como secundaria se han hecho con warfarina, extrapolándose los resultados al acenocumarol [Cofiño et al, 2010; Oliva et al, 2008; Roncales et al, 2008]. Fundamentalmente difieren en el tiempo que tardan en hacer o dejar de hacer efecto, que es mayor para la warfarina y que hace que también sea más estable.

Tabla 4. Costes de diferentes regímenes de tratamiento según estimaciones del laboratorio

	Posología (mg/día)	Coste de la caja (PVL)	Coste anual de la monitorización*	Coste del tratamiento diario (PVP-IVA)
Dabigatrán 150 mg, 60 caps.**	300	63,00 €	-	3,03 €
Dabigatrán 110 mg, 60 caps.**	220	63,00 €	-	3,03 €
Acenocumarol 1 mg, 60 comp. (Sintrom®)**	2,1	1,05 €	427,8 €	1,21 €
Ácido Acetilsalicílico (AAS) 100 mg, 20 comp.	150	0,86 €	-	0,10 €
Clopidogrel 75 mg, 28 comp.	75	13,50 €	-	0,75 €

* El tratamiento con AVK (Antagonista vitamina K - warfarina, acenocumarol) obliga a la monitorización del INR (International normalized ratio - ajuste periódico durante todo el tratamiento según estado de la coagulación) del paciente. En el ensayo de Connolly et al, la media del tiempo con valores INR en rango terapéutico es de 64,4%.
 ** Se ha aplicado descuento del 7,5% por el RD8/2010.

En la previsión de la introducción de dabigatrán en los próximos 3 años realizada por el laboratorio, cada vez más pacientes tomarían este medicamento: 18,6% en 2012, 28,9% en 2013 y 36,3% en 2014. El número de pacientes en Canarias fue estimado en 17.803 personas en 2012, 18.550 en 2013 y 19.274 en 2014, teniendo en cuenta una prevalencia de fibrilación auricular del 8,5%, de los cuales un 82% no valvular y un 70% diagnosticados.

Para el cálculo del impacto presupuestario se tuvieron en cuenta los costes de los diferentes regímenes de tratamientos, los costes e incidencias de eventos (ictus, hemorragia intracraneal, hemorragia gastrointestinal e infarto agudo de miocardio) y los eventos evitados según el ensayo clínico aleatorizado principal [Connolly et al, 2009].

El impacto presupuestario se puede ver en la tabla 5. Aunque la introducción del dabigatrán no tiene costes de monitorización y disminuye los costes de los eventos, su coste es relativamente alto. El presupuesto necesario para incluir dabigatrán como medicamento para la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular con uno o más factores de riesgo en Canarias supondría un impacto de 1.344.000 € en 2012, de 2.176.000 € en 2013 y de 2.840.000 € en 2014.

Tabla 5. Impacto presupuestario (miles €) para Canarias

	Presupuesto sin dabigatrán	Presupuesto con dabigatrán	Impacto farmacológico	Impacto monitorización	Impacto eventos	Impacto total
2012	9.497	10.841	2.447	-814	-289	1.344
2013	9.896	12.072	3.962	-1.318	-468	2.176
2014	10.282	13.121	5.171	-1.720	-611	2.840

En esto influirán varios factores:

- Si se mantiene el visado o no (posibilidad de prescribir en atención primaria).
- Si se anticoagulan los pacientes que actualmente no lo están por diversas causas (se puede estimar entre 40-60% de los pacientes con FA, la mayoría ancianos).
- Grado de cambio de pacientes con Sintrom actualmente a dabigatrán.
- La salida al mercado de los fármacos de la competencia en los próximos meses (Rivaroxaban (un sólo comprimido al día) o Apixaban).

Aunque esta estimación cumple con los criterios de análisis de impacto presupuestario (Tabla 6), el estudio fue elaborado por Boehringer-Ingelheim como documento interno y no ha sido publicado en ninguna revista, por lo tanto no ha pasado por revisión externa.

Con posterioridad el laboratorio rectificó la estimación del impacto presupuestario de tal manera que la introducción de dabigatrán sería sólo de 4,8% en 2012 y de 10% en 2013. El impacto en Canarias supondría luego 624.000 € en 2012 y 1.245.000 € en 2013.

Tabla 6. Evaluación crítica del análisis de impacto presupuestario presentado por el laboratorio

Pregunta [Brosa et al]		
1	¿Ha sido correctamente definida la pregunta y está claro el objetivo a responder por el Análisis de Impacto Presupuestario (AIP)?	S
2	¿Son adecuadas las variables escogidas para valorar el impacto económico de los resultados clínicos producidos por el nuevo tratamiento o tecnología?	S
3	¿Se consideran y cuantifican todos los costes relevantes para la(s) perspectiva(s) del análisis?	S
4	¿Se describe claramente la dinámica de la población y la implantación esperada de la nueva intervención?	S
5	¿Es el modelo suficientemente transparente y reproducible?	S
6	¿Se presentan los resultados de una forma clara y mostrando el impacto de la incertidumbre del análisis?	S
7	¿Se proporciona acceso público a los resultados del modelo?	NS
S: Sí; P: Parcialmente; N: No		

CONCLUSIONES

Pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o rodilla

En dos de los tres estudios principales (RE-MODEL y RE-NOVATE) se demostró no inferioridad de dabigatrán 220 mg diarios comparado con enoxaparina 40 mg diarios en pacientes intervenidos de prótesis de rodilla (RE-MODEL) y cadera (RE-NOVATE). Por el contrario, en el estudio RE-MOBILIZE dabigatrán 220 mg diarios fue inferior a enoxaparina 30 mg cada 12 horas en pacientes operados de prótesis de cadera. En los tres estudios el resultado principal fue una variable combinada en la que los eventos no clínicos fueron mayoritarios.

El riesgo de hemorragia no aumenta con dabigatrán etexilato en comparación con enoxaparina aunque este riesgo sí está aumentado en pacientes con insuficiencia renal moderada y en mayores de 75 años. La eliminación del dabigatrán etexilato depende estrechamente de la función renal y su uso está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal crónica. Dabigatrán aumenta la comodidad al administrarse de forma oral. Sin embargo no está demostrado que aumente la adherencia al tratamiento.

El coste directo del tratamiento es 5,53€ ó entre 13,81€ - 17,03€ más barato que con enoxaparina para pacientes operados de rodilla y de cadera, respectivamente.

La evaluación económica, financiada por la industria, para el entorno español desde el punto de vista del sistema sanitario concluyó que dabigatrán es coste-efectivo para la prevención de episodios tromboembólicos venosos en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o rodilla programada.

Pacientes con fibrilación auricular

Un ensayo clínico (RE-LY) demostró que dabigatrán 150 mg cada 12 horas, comparado con warfarina, disminuye la incidencia anual de ictus y embolia sistémica en un 1,11%. El beneficio no es grande en términos absolutos, comparado, por ejemplo, con los resultados de warfarina frente a placebo en prevención secundaria.

Los beneficios de dabigatrán varían dependiendo de un mejor o peor control de INR en pacientes tratados con warfarina. Existe un riesgo de que una adherencia insatisfactoria pudiera anular la eficacia de dabigatrán en comparación con warfarina y, habitualmente, la adherencia al tratamiento es menor en la práctica clínica que en el ensayo clínico. Por otro lado, en el estudio RE-LY el porcentaje de abandonos a los dos años fue mayor en el grupo con dabigatrán 150 mg que en el grupo tratado con warfarina (21,2% vs 16,6%). La monitorización del INR durante el tratamiento con warfarina o acenocumarol puede facilitar la adherencia y permitir la detección de pacientes no cumplidores. La imposibilidad de monitorización del efecto y la ausencia de antídoto específico son limitaciones del tratamiento con dabigatrán.

El análisis coste-efectividad para el entorno español de dabigatrán etexilato en comparación con el patrón de prescripción habitual resultó en una RCEI de 14.118 €/AVAC, lo que se considera una ratio aceptable.

El impacto presupuestario es considerablemente alto para el sistema sanitario de la Comunidad de Canarias. El estudio fue aportado por el laboratorio como documento interno. Las estimaciones dependen mucho de varios factores, como el visado, grado de cambio a dabigatrán o nuevos fármacos como alternativa a dabigatrán. En cualquier caso, son necesarios estudios de coste-efectividad de dabigatrán comparado con warfarina realizados desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud por organismos independientes.

La decisión de empezar el tratamiento con dabigatrán etexilato debería ser altamente personalizada, tomando en cuenta características individuales del paciente, sobre todo:

- Contraindicaciones para recibir tratamiento con acenocumarol (o warfarina);
- Antecedentes de hemorragia intracraneal o criterios clínicos y de neuroimagen de alto riesgo de hemorragia intracraneal;
- Episodios tromboembólicos arteriales o hemorrágicos graves, a pesar de un buen control de INR;
- El nivel inadecuado de control de INR del tratamiento con acenocumarol (o warfarina) (<66%), a pesar de esfuerzos repetidos de conseguir cifras adecuadas de INR.

El inicio de tratamiento con dabigatrán etexilato no debería ser indicado en:

- Pacientes en los que está indicado tratamiento con acenocumarol (o warfarina) y aún no han iniciado dicho tratamiento;
- Pacientes bajo tratamiento con acenocumarol (o warfarina), con buenos controles de anticoagulación oral y cifras de INR dentro de márgenes adecuados;
- Pacientes bajo tratamiento con acenocumarol (o warfarina) con cifras inadecuadas de INR por mala adherencia al tratamiento (con dabigatrán se mantendrían los problemas de adherencia y se uniría imposibilidad de monitorización del efecto).

Idealmente, esta decisión debería ser compartida entre el paciente y el médico una vez el paciente ha sido informado de los beneficios y los riesgos del medicamento (share decision making). De todos modos, hay que hacer todos los esfuerzos por mejorar el control de INR antes de cambiar de forma automática a dabigatrán.

RECOMENDACIONES

Para la indicación de prevención de episodios tromboembólicos tras cirugía de reemplazo de cadera o rodilla:

Dabigatrán etexilato es de una eficacia y seguridad comparable y con un coste más bajo que la alternativa existente - enoxaparina, administrada subcutáneamente. Además, tiene la ventaja de la administración oral. Por lo tanto, **se recomienda su financiación.**

Para la indicación de prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular:

Los riesgos y los beneficios son similares para dabigatrán etexilato y warfarina, siempre que se asegure una buena adherencia con dabigatrán a lo largo de los años y un buen control del rango terapéutico en los pacientes con warfarina. A pesar de la necesidad de monitorización en el tratamiento con warfarina o acenocumarol, el coste de dabigatrán es más alto y el impacto económico en Canarias sería importante. Por lo tanto, **se recomienda la financiación en pacientes con:**

- Contraindicaciones para recibir tratamiento con acenocumarol (o warfarina);
- Antecedentes de hemorragia intracraneal o con alto riesgo de hemorragia intracraneal;
- Episodios tromboembólicos arteriales o hemorrágicos graves, a pesar de un buen control de INR;
- El nivel inadecuado de control de INR del tratamiento con acenocumarol (o warfarina), a pesar de esfuerzos repetidos por conseguir cifras adecuadas;

En otros pacientes, **la decisión de empezar el tratamiento debería ser individualizada y compartida con el paciente.**

BIBLIOGRAFÍA

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Dabigatrán (Pradaxa®) y riesgo de hemorragia: nuevas recomendaciones de vigilancia de la función renal. 27 de octubre de 2011. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH_21-2011.pdf [28/11/2011].Boehringer Ingelheim. Evaluación económica de Pradaxa® para Canarias. Evaluación interna. 2011. [Documentación facilitada por la industria].
- Brosa M, Gisbert R, Rodríguez JM y Soto J. Principios, métodos y aplicaciones del análisis del impacto presupuestario en el sector sanitario. *Pharmacoeconomics-Spanish Research Articles*. 2005;2(2):64-78.
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health CADTH. Therapeutic Review. Safety, Effectiveness, and Cost Effectiveness of New Oral Anticoagulants Compared with Warfarin in Preventing Stroke and Other Cardiovascular Events in Patients with Atrial Fibrillation. April 9, 2012.
- Cofiño JB y Montero LC. ¿Warfarina o acenocumarol? 24/02/2010. Publicado en internet: <http://neurobsesion.com/2010/02/24/%C2%BFwarfarina-o-acenocumarolpor-joaquin-bernardo-cofino-y-luis-caminal-montero/>
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med*. 2010;363(19):1875-6.

- Dabigatrán (Pradaxa) y riesgo de hemorragia: nuevas recomendaciones de vigilancia de la función renal. Nota Informativa MUH (FV), 21/2011. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_21-2011.htm. Consultado Diciembre 28, 2011.
- Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, 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 Dec;9(12):1157-63.
- Edwards D. Dabigatran v warfarin. Compare with higher standard. *BMJ.* 2010 Oct 26;341:c5984.
- Eikelboom J, Wallentin L, Connolly S, Ezekowitz M et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation. *Circulation.* 2011;123:2363-72.
- Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. Oral dabigatran etexilate vs subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 2007;5:2178-85.
- Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet.* 2007;370:949-56.
- European Medicines Agency: <http://www.ema.europa.eu>
- Ezekowitz MD, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Dabigatran and warfarin in vitamin K antagonist-naïve and -experienced cohorts with atrial fibrillation. *Circulation.* 2010 Nov 30;122(22):2246-53.
- Flaker, G, Paul R, Yusuf S et al. Dabigatrán etexilate versus warfarin in patients with different types of atrial fibrillation: a re-ly subgroup analysis. Presented at ACC, vol 57 (14). April 2011.
- Freeman JV, Turakhia MP. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation (letter). *Ann Intern Med.* 2011;154:570-1.
- Freeman JV, Zhu RP, Owens DK, et al. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2011;154:1-11.
- Ginsberg JS, Davidson BL, Comp PC, et al. Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate versus North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2009;24:1-9.
- González-Juanatey JR, Álvarez-Sabin J, Lobos JM, Martínez-Rubio A, Reverter JC, Oyagüez I, González-Rojas N, Becerra V. Análisis coste-efectividad de dabigatrán para la prevención de ictus y embolia sistémica en fibrilación auricular no valvular en España. *Rev Esp Cardiol.* 2012 (en prensa).
- Kansal AR, Sorensen SV, Gani R, Robinson P, Pan F, Plumb JM, Cowie MR. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in UK patients with atrial fibrillation. *Heart.* 2012 Apr;98(7):573-8.
- Kamel H, Johnston SC, Easton JD, Kim AS. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation and prior stroke or transient ischemic attack. *Stroke.* 2012 Mar;43(3):881-3.

- Langkilde L, Asmussen M, Overgaard M. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation. Applying RE-LY to clinical practice in Denmark. *J med Econ.* 2012 Mar;15(4):695-703.
- Monreal M, González-Rojas N, Vieta A, Wolowacz SE. Análisis económico de dabigatrán etexilato en prevención primaria del tromboembolismo venoso tras artroplastia total de cadera o rodilla. *PharmacoEconomics - Spanish Research Articles.* 2009;6(4):126-45.
- Nagarakanti R, Ezekowitz M, Oldren J, Yang S et al. Dabigatrán versus warfarina in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation.* 2011;123:131-6.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation. Final appraisal determination. Single technology appraisal (STA). October 2011. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12225/56899/56899.pdf> [28/11/2011].
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee replacement surgery in adults. NICE technology appraisal guidance 157. June 2011. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12059/42032/42032.pdf> [28/11/2011].
- Oldgren J, Alings M, Darius H, Eikelboom J, Ezekowitz M, Parekh A. Dabigatran versus warfarin in atrial fibrillation patients with low, moderate and high CHADS2 score: a RE-LY® subgroup analysis. ACC World Congress. Georgia 15 March 2010.
- Oliva E, Galán 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.
- Pink J, Lane S, Pirmohamed M, Hughes DA. Dabigatran etexilate versus warfarin in management of non-valvular atrial fibrillation in UK context: quantitative benefit-harm and economic analyses. *BMJ.* 2011 Oct 31;343:d6333.
- Reddy P, Atay JK, Selbovitz LG, Connors JM, Piazza G, Block CC, Arpino PA, Berliner N, Hutter AM Jr, Fischer MA, Kuter D, Weitzman J, Sherwood GK, Almozlino A, Giugliano RP. Dabigatran: a review of clinical and pharmacoeconomic evidence. *Crit Pathw Cardiol.* 2011 Sep;10(3):117-27.
- Roncales, FJ. Anticoagulantes orales: ¿warfarina o acenocoumarol?. *Med Clin (Barc).* 2008;131(3):98-100.
- Salazar CA, Malaga G, Malasquez G. Direct thrombin inhibitors versus vitamin K antagonists or low molecular weight heparins for prevention of venous thromboembolism following total hip or knee replacement. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Apr 14;(4):CD005981.
- Schulman S, Kearon C, Kakkar AK. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009;361:2342-52.
- Shah SV, Gage BF. Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prophylaxis in atrial fibrillation. *Circulation.* 2011 Jun 7;123(22):2562-70.
- Sorensen SV, Kansal AR, Connolly S, Peng S, Linnehan J, Bradley-Kennedy C, Plumb JM. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation: a Canadian payer perspective. *Thromb Haemost.* 2011 May;105(5):908-19.

- Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared to warfarin at different levels of INR control for stroke prevention in atrial fibrillation. Lancet. 2010;376(9745):975-83.
- Wolowacz S, Roskell N, Plumb J, et al. Efficacy and safety of dabigatrán etexilate for the prevention of venous thromboembolism following total hip or knee arthroplasty. Thromb Haemost. 2009;101(1):77-85.
- Wolowacz SE, Roskell NS, Plumb JM, Clemens A, Noack H, Robinson PA, Dolan G, Brenkel IJ. Economic evaluation of dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism in patients aged over 75 years or with moderate renal impairment undergoing total knee or hip replacement. Thromb Haemost. 2010 Feb;103(2):360-71.

REVISORES EXTERNOS

Los siguientes expertos han colaborado revisando una versión preliminar de este informe en la que no se incluían recomendaciones:

- Francisco Javier García García, Dirección Médica, Servicios Sanitarios del Área de Salud de El Hierro
- Antonio García Quintana, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín
- Eduardo Caballero Dorta, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín
- José Luis Pais Brito, Servicio de Traumatología, Hospital Universitario de Canarias

Los expertos consultados han actuado como revisores externos independientes de una versión preliminar de este informe en el que no se incluían recomendaciones. Las opiniones de los expertos consultados han sido tenidas en cuenta al formular las recomendaciones pero no necesariamente participan de las mismas.

LABORATORIOS CONSULTADOS

Boheringer-Ingelheim:

- José Rafael Fernández, Gerente Regional Relaciones Institucionales

AGRADECIMIENTOS

Se agradece la colaboración de los revisores externos y de los representantes del laboratorio.