



# Dabigatran

---

**Dabigatran**



Centro Andaluz de Documentación  
e Información de Medicamentos  
(CADIME)

**Informes de Evaluación de  
Medicamentos**

# **Dabigatran**

INFORME (2)

**2012**

## DABIGATRAN (DCI)



## APORTA EN SITUACIONES CONCRETAS

## FECHA DE EVALUACIÓN

Marzo 2012

## NUEVA INDICACIÓN

Reducción del riesgo de ictus y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular (FA) no valvular que presentan uno o más factores de riesgo (especificados en la ficha técnica).

## MARCA/S REGISTRADA/S (LABORATORIOS)

Pradaxa® (Boehringer Ingelheim)

## PRESENTACIÓN/ ES

Cápsulas de 150 mg y 110 mg

## FECHA AUTORIZACIÓN (PROCEDIMIENTO)

Agosto 2011 (centralizado)

## FECHA COMERCIALIZACIÓN

Noviembre 2011

## CONDICIONES DE DISPENSACIÓN

Con receta médica. Requiere visado de inspección.

## GRUPO TERAPÉUTICO






B01AE07 - Inhibidores directos de trombina

## RESUMEN

- El dabigatran etexilato (DA), previamente disponible para la prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía, ha sido autorizado como tratamiento para la reducción del riesgo de ictus y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular (FA) no valvular que presenten uno o más factores de riesgo específicos.
- Actualmente, para la reducción del riesgo de ictus y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular (FA) no valvular, se recomienda tratamiento crónico con un anticoagulante cumarínico antagonista de la vitamina K (AK) a dosis ajustada para mantener un INR adecuado.
- En el estudio *RE-LY* realizado, en 18.113 pacientes con FA se comparó DA110mg y DA150mg frente a warfarina (WA), utilizando como variable principal de eficacia la aparición de ictus o episodio embólico sistémico y como variable de seguridad la aparición de hemorragia grave. Los resultados de eficacia muestran que los dos grupos de tratamiento con DA alcanzaron el criterio de no inferioridad frente a WA, no obstante sólo DA 150 mg 2 veces al día (DA150) se asoció con menor tasa de ictus y episodios embólicos que WA (RAR=1,1%/año) (NNT=91).
- El tratamiento con DA150 se asoció con una incidencia del 3,11% de hemorragia grave sin diferencias importantes con WA (3,36%) y un 14,8% de hemorragia leve, significativamente inferior que con WA (16,37%). Sin embargo, el riesgo de hemorragia gastrointestinal grave fue significativamente superior en el grupo tratado con DA150 (1,51%) frente a WA (1,02%).
- El porcentaje de abandonos fue muy elevado en todos los grupos tratados con DA asociándose principalmente a efectos adversos como dispepsia. La tasa de abandonos del tratamiento a los dos años fue mayor con DA110 (20,7%) y DA150 (21,2%) frente a WA (16,6%).

- El estudio presenta diversas limitaciones metodológicas, entre otras la de tener una rama abierta y la de excluir a pacientes que habitualmente reciben tratamiento con un AK, entre ellos los que han sufrido un ictus reciente, lo que podría comprometer la validez externa del estudio.
- Un análisis de subgrupos en función del grado de control del INR por centro, así como informes posteriores de la *FDA* y de la *CADTH* señalan un beneficio de DA sólo en los pacientes con un grado de control del INR por centro <66%. Lo que sugiere que el beneficio de DA150 en relación a WA depende del grado de control del INR por centro.
- DA no exige un control periódico de INR ni ajuste de dosis y presenta menor riesgo de interacciones con algunos componentes de la dieta y con otros medicamentos, aunque no está exento de ellas.
- La ausencia de un antídoto específico que revierta la acción de DA, podría dificultar el tratamiento de las hemorragias graves asociadas a su uso.
- Por todo lo anterior, DA150 aporta en situaciones concretas y podría utilizarse como alternativa a los AK en caso de contraindicación, cuando no se pueda vigilar adecuadamente el INR o cuando el INR no se controla adecuadamente, considerándose cada caso, de forma individualizada. Los pacientes en tratamiento con un AK y con control adecuado del INR no se beneficiarían del cambio de terapia a DA.

## CALIFICACIONES

	<b>No valorable. Información insuficiente:</b> La bibliografía disponible sobre la novedad es insuficiente, poco concluyente o no se dispone de ensayos clínicos de calidad frente a comparadores adecuados, lo que no permite identificar su grado de aportación terapéutica.
	<b>No supone avance terapéutico:</b> La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizado.
	<b>Aporta en situaciones concretas:</b> La novedad puede ser de utilidad en alguna situación clínica y/o en un grupo determinado de pacientes.
	<b>Modesta mejora terapéutica:</b> La novedad aporta ventajas relacionadas con la comodidad posológica y/o el coste del tratamiento.
	<b>Importante mejora terapéutica:</b> La novedad representa una clara ventaja en términos de eficacia y/o seguridad frente a las alternativas terapéuticas disponibles para la misma indicación o condición clínica.

## Indicaciones

El dabigatran etexilato (DA) ha sido autorizado para la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular (FA) no valvular, con uno o más de los siguientes factores de riesgo:

- Ictus, ataque isquémico transitorio o embolia sistémica (ES) previos
- Fracción de eyección ventricular izquierda <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 (1).

Con anterioridad DA (en dosis de 75 mg y 110 mg) estaba autorizado para 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 (1). Esta indicación no se evalúa en este informe.

La nueva indicación (prevención de ictus y embolia en pacientes con fibrilación auricular) afecta a las presentaciones con dosis de DA de 150 y 110 mg. Por su parte, la dosis de 75 mg, no se ha autorizado para la nueva indicación.

## Posología / Administración

La dosis recomendada de DA en esta nueva indicación es de 150 mg 2 veces al día (DA150), pudiendo considerarse individualmente la dosis de DA 110 mg 2 veces al día (DA110) en pacientes con riesgo tromboembólico bajo y riesgo de hemorragia alto. Se recomienda la dosificación de 110 mg 2 veces al día en pacientes de  $\geq$ 80 años (por su mayor riesgo de hemorragia), así como en los que padecen gastritis, esofagitis o reflujo gastrointestinal (por su mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal grave) (1).

No es necesario ajustar la dosis de DA en pacientes con insuficiencia renal leve (ACr 50 a  $\leq$ 80 ml/min) o moderada (ACr 30 a  $\leq$ 50 ml/min) por lo que se pueden utilizar 150 mg 2 veces al día; si bien, en pacientes con alto riesgo de sangrado, se debe considerar una reducción de la dosis de 110 mg 2 veces al día, recomendándose realizar vigilancia clínica. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina (ACr) <30 ml/min) el DA está contraindicado (1).

## Mecanismo de acción

El dabigatran etexilato es un profármaco que tras su absorción oral se transforma mediante hidrólisis, catalizada por esterasas, en dabigatran, un potente inhibidor directo de la trombina, competitivo y reversible. Dado que la trombina (serina proteasa) permite la conversión del fibrinógeno en fibrina en la cascada de la coagulación, su inhibición impide la formación de trombos. DA también inhibe la trombina libre, la trombina unida a fibrina y la agregación plaquetaria inducida por trombina (1).

## Farmacocinética

DA presenta un inicio de acción rápido, alcanza concentraciones plasmáticas máximas a las 0,5-2 horas (1), mientras que warfarina las alcanza entre 1 y 9 horas. En cuanto al metabolismo, a diferencia de WA y acenocumarol (2), DA no se metaboliza por el citocromo P450 (1).

Los alimentos no afectan la biodisponibilidad de DA pero incrementan en 2 horas el tiempo requerido para alcanzar las concentraciones plasmáticas. La unión a proteínas plasmáticas de DA es baja (34%-35%) y la semivida es de 12-14 horas. DA se elimina principalmente de forma inalterada por la orina (85%) (1).

## Alternativas terapéuticas

La FA es la arritmia cardíaca más frecuente, estimándose una prevalencia superior al 6% en los mayores de 80 años. Representa un problema de salud pública debido a las complicaciones embólicas que alcanzan en la mayoría de las series el 5% anual, lo que supone de 2 a 7 veces la incidencia en la población sin FA. En pacientes con FA se puede conseguir una disminución del riesgo de tromboembolismo en un 62-68% si se utiliza terapia antitrombótica. La utilización del tratamiento anticoagulante reduce el riesgo de ictus en 2,7%/año en prevención primaria y en 8,4%/año en prevención secundaria (3).

Se recomienda tratamiento antitrombótico en todos los pacientes con FA, excepto en casos de FA aislada o cuando existan contraindicaciones. La elección del tratamiento antitrombótico estará basada en el riesgo absoluto de ictus, en el riesgo de hemorragia y en la relación riesgo beneficio relativos para cada paciente (4). En pacientes de riesgo elevado sin prótesis valvulares mecánicas se recomienda tratamiento crónico con un AK a dosis ajustada para mantener el INR de 2,0 a 3,0 (3,4), mientras que en los portadores de prótesis valvulares mecánicas el INR debe mantenerse entre 2,5 y 3,5 (3). En los pacientes con bajo riesgo de padecer ictus, el ácido acetil salicílico (AAS) a dosis de 81-325 mg/día es el tratamiento de elección (5). Cuando está contraindicada la anticoagulación oral, como alternativa se recomienda el AAS (4,5) o el AAS+clopidogrel (6). Salvo casos especiales, no se recomienda la asociación de AAS y AK por los elevados riesgos de sangrado que implica (5).

El tratamiento anticoagulante ha mostrado mayor eficacia que el antiagregante en la reducción del riesgo de ictus y otros accidentes vasculares mayores en las personas con FA sin valvulopatía (7).

## Eficacia

La eficacia y seguridad de DA ha sido estudiada en un único ensayo clínico multicéntrico, conocido como *RE-LY* que comparó DA frente a WA mediante un estudio con un diseño de no inferioridad en primera instancia y a continuación un análisis de superioridad. Todos los análisis se hicieron por intención de tratar (8).

El estudio incluyó 18.113 pacientes con FA con al menos uno de los siguientes factores de riesgo de ictus: ictus o accidente isquémico transitorio previo; fracción de eyección ventricular izquierda <40%; con síntomas de insuficiencia cardíaca de clase 2 ó superior de la *NYHA*; edad >75 años o 65-74 años y asociada a diabetes mellitus,

hipertensión o enfermedad arterial coronaria. Por su parte, se excluyeron los pacientes que presentaban: valvulopatía grave; ictus reciente; condición que aumentara el riesgo de hemorragia; aclaramiento de creatinina  $<30\text{ml}/\text{min}$ ; enfermedad hepática activa (elevación de las enzimas hepáticas  $>2$  veces el límite superior al valor normal y hepatitis activa); y, embarazo. La mediana del seguimiento del ensayo fue de dos años (8).

Los pacientes se distribuyeron de forma aleatoria en tres ramas de tratamiento: DA110, DA150 y WA a dosis ajustada según necesidad, calculada con el INR del paciente (de 2,0 a 3,0, medido al menos mensualmente). En los pacientes aleatorizados para recibir WA, el porcentaje medio de tiempo dentro del rango terapéutico (INR= 2-3) fue del 64,4% (8).

DA y WA fueron comparados de forma abierta, y las dosis de DA110 y DA150, de forma ciega. En todas las ramas se permitió el uso concomitante de AAS u otro antiagregante plaquetario. También se permitió el uso concomitante de quinidina hasta los 2 años del inicio del estudio, momento en el que se prohibió por la posibilidad de interacción con DA (8).

La variable principal de eficacia estudiada fue la aparición de ictus o episodio embólico sistémico. El criterio de no inferioridad establecido fue que el límite superior del IC 97,5% del riesgo relativo (RR) de aparición de ictus o embolismo sistémico con DA, en comparación con WA fuera  $<1,46$ . Este margen de no inferioridad se estableció a partir de los resultados de un meta-análisis realizado con AK frente a un tratamiento control, en pacientes con FA. El valor de 1,46 representa la mitad del IC 95% del riesgo relativo del efecto estimado por el control sobre la WA (8).

Los resultados respecto a la variable principal fueron: aparición de ictus o embolismo sistémico en 182 pacientes en el grupo tratado con DA110 (1,53% por año); en 134 pacientes con DA150 (1,11% por año); y, en 199 pacientes con WA (1,69% por año). Los dos grupos de tratamiento con DA cumplieron la condición de no inferioridad frente a WA, [RR= 0,91 (IC95% 0,74-1,11)] para DA110 y [RR= 0,66 (IC95% 0,53-0,82)] para DA150 (8). No obstante sólo DA150 mostró una reducción absoluta del riesgo (RAR) de ictus o embolismo sistémico significativa frente a WA (RAR= -1,1%; IC95% -1,7% a -0,5%) a los dos años (NNT= 91; IC95% 200-59).

No se observaron diferencias significativas en la mortalidad por cualquier causa entre DA (ambas dosis) y WA. Si bien, la mortalidad por causa cardiovascular fue significativamente inferior para DA150 (RR= 0,85; IC95% 0,72-0,99) respecto a WA. En el caso de DA110, no se hallaron diferencias significativas frente a WA en cuanto a mortalidad por causa cardiovascular (8).

El estudio *RE-LY* presenta algunas limitaciones metodológicas. La comparación de DA con WA tiene un diseño abierto. Adicionalmente, los criterios de exclusión de los pacientes suponen dejar fuera a pacientes con FA que habitualmente son susceptibles de recibir tratamiento con un AK, como los que han sufrido un ictus reciente y aquellos con elevaciones de las enzimas hepáticas  $>2$  veces el límite superior de la normalidad, lo que podría comprometer la validez externa.



Un análisis de subgrupos (9) y los informes de la *FDA* (10) y otro más reciente de la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* (11) indican que el beneficio de DA sólo es significativo en aquellos centros donde los pacientes tienen peor control con WA (10,11). El NNT para los pacientes con un control de INR < 66% es de 58 (IC95% = 38-113) (11). Los resultados de los centros con mejor control del INR con WA no reflejan superioridad de DA150 frente a WA (10). Mejorando la monitorización del INR, los beneficios observados para DA en comparación con WA disminuyeron (1).

## Seguridad

La variable principal de seguridad en el estudio *RE-LY*, fue la aparición de hemorragia grave:  $\geq 20$  g/L de caída en la hemoglobina, transfusión  $\geq 2$  unidades de sangre, o hemorragia sintomática en órgano o área crítica (8).

El tratamiento con DA se asoció con una “tasa anual” de hemorragia grave del 2,71% para DA110, del 3,11% para DA150 y del 3,36% en el grupo con WA. No se encontraron diferencias significativas en cuanto al riesgo de hemorragia grave entre DA150 y WA. Sin embargo, el riesgo de hemorragia grave fue significativamente menor para DA110 frente a WA [RR= 0,80 (IC95% 0,69-0,93)] [(RAR= -1,2% (IC95% -2,1 a -0,4) NNH= 81 (IC95%: 250-48)]; y de DA150 frente a DA110 [(RR= 1,16 (IC95% 1,00-1,34)] (8).

En cuanto a las hemorragias leves (definidas como todas las no incluidas en la definición de hemorragia grave, anteriormente expresada) las tasas anuales fueron de 13,16%, 14,84% y 16,37%, para DA110, DA150 y WA, respectivamente. En este caso, el riesgo fue significativamente inferior para DA110 [(RR= 0,79; IC95% 0,74-0,84)] y DA150 [(RR= 0,91; IC95% 0,85-0,97)] con respecto a WA y superior para DA150 frente a DA110 [(RR= 1,16; IC95% 1,08-1,24)]. Del mismo modo, el riesgo de hemorragia intracraneal fue significativamente inferior para DA110 [(RR= 0,31; IC95% 0,20-0,47)] y para DA150 [(RR= 0,40; IC95% 0,27-0,60)] frente a WA y no presentó diferencias significativas entre ambas dosis de DA. Sin embargo, el riesgo de hemorragia gastrointestinal grave fue significativamente superior en el grupo tratado con DA150 frente a WA [(RR= 1,50; IC95% 1,19-1,89)] y frente a DA110 [(RR= 1,36 IC95% 1,09-1,70)] (8).

Las tasas de abandonos fueron más altas con DA que con WA: 15% con DA110, 16% con DA150 y 10% con WA el primer año; y del 21%, 21% y 17% respectivamente el segundo año. Entre las causas de abandono cabe destacar la aparición de efectos adversos graves, cuya tasa fue significativamente superior en los grupos tratados con ambas dosis de DA, que en los tratados con WA ( $P < 0,001$ ) (8).

Los efectos adversos gastrointestinales fueron más frecuentes en los grupos tratados con DA, con respecto a WA, alcanzando diferencias significativas en el caso de la dispepsia (11,8%, 11,13% para DA110 y DA150 frente a 5,8% para WA) ( $P < 0,001$ ) (8).

La tasa anual de infarto de miocardio (IM) fue superior en los grupos tratados con DA150 (0,72%) y DA110 (0,74%) respecto a WA (0,53%). Estas diferencias rozaron la significación estadística en el caso de DA150 frente a WA [(RR= 1,38 (1,00-1,91);

P=0,048] (8). Se han realizado estimaciones en la que se ha calculado que podría ocurrir 1 IM por cada 500 pacientes tratados con DA (12,13).

Con respecto a la hepatotoxicidad, y considerando que ximelagatran, otro inhibidor directo de la trombina fue retirado en 2006 por esta causa (14), en el estudio *RE-LY* no se ha observado hepatotoxicidad asociada a DA (8). No obstante, en este ensayo se excluyeron los pacientes con niveles de transaminasas >2 veces el límite superior de la normalidad y el seguimiento es de 2 años, por lo que se desconoce el riesgo hepático a largo plazo y la frecuencia con la que debería realizarse el seguimiento de la función hepática. Por ello, la ficha técnica advierte que no se recomienda su uso en esta población.

Uno de los inconvenientes en cuanto a la seguridad de DA es la ausencia de un antídoto específico, lo cual dificultaría la resolución de las urgencias hemorrágicas por éste fármaco (1,10); y puede suponer un problema añadido en pacientes anticoagulados que sufren un accidente o un trauma grave (15). La terapia de soporte para hemorragias graves tendría que incluir transfusiones de plasma congelado fresco, concentrados de glóbulos rojos, o intervención quirúrgica (16).

Los datos de seguridad post-comercialización disponibles muestran que en Japón el tratamiento con DA se ha asociado con 81 casos de efectos adversos graves, incluyendo hemorragias gastrointestinales graves; notificándose 5 muertes (1 paciente con insuficiencia renal y 4 ancianos) (17). La AEMPS ha emitido una nota de seguridad alertando sobre el riesgo de hemorragia en pacientes tratados con DA que presentan insuficiencia renal; recomendando la medición del aclaramiento de creatinina, antes de iniciar y durante el tratamiento con DA, en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada y en mayores de 75 años (18). En noviembre de 2011, la *EMA* comunicó la notificación de 256 casos de muerte por hemorragia en pacientes tratados con DA. El comunicado sugiere que este elevado número de casos podría deberse a un aumento de la notificación debido a que DA es un fármaco nuevo y al incremento de su uso (19).

### **Precauciones / Contraindicaciones / Uso en situaciones especiales**

DA está contraindicado en caso de hipersensibilidad, insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), hemorragia activa clínicamente significativa, lesiones orgánicas con riesgo de hemorragia, alteración espontánea o farmacológica de la hemostasia, insuficiencia o enfermedad hepática que pueda afectar a la supervivencia, tratamiento concomitante con ketoconazol por vía sistémica, ciclosporina, itraconazol y tacrolimus (1).

No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática y se recomienda precaución en caso de insuficiencia renal y en pacientes con peso corporal <50 Kg. Se recomienda mantener una estrecha vigilancia (en busca de signos de sangrado o anemia) durante el tratamiento con DA, especialmente cuando concurren enfermedades asociadas con un mayor riesgo de hemorragia, como: trastornos de la coagulación congénitos o adquiridos, trombocitopenia o defectos de la función plaquetaria, enfermedad gastrointestinal ulcerosa activa, biopsia o traumatismo grave recientes, hemorragia intracraneal o cirugía cerebral, espinal u oftálmica recientes, endocarditis bacteriana (1).

## Interacciones

El dabigatran etexilato y el dabigatran no son metabolizados por el sistema del citocromo P450 y no ejercen efectos *in vitro* sobre las enzimas del citocromo P450 humano (1).

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos. Pueden producirse interacciones significativas con los anticoagulantes y medicamentos antiagregantes plaquetarios y antiinflamatorios no esteroideos (1).

Los inhibidores potentes de la proteína transportadora glicoproteína-P (gp-P) como ketoconazol vía sistémica, ciclosporina, itraconazol y tacrolimus, interaccionan con DA aumentando la concentración plasmática, por lo que su uso conjunto está contraindicado. Se recomienda precaución y un estrecho seguimiento clínico cuando DA se combina con otros inhibidores potentes de la glicoproteína-P: amiodarona, verapamilo, quinidina, y claritromicina; ante la posible ocurrencia de hemorragias, en especial en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. Así mismo, se debe evitar la administración concomitante con inductores de la gp-P como rifampicina, hierba de San Juan, carbamazepina o fenitoína ya que disminuyen la concentración plasmática de DA. No se recomienda la administración conjunta de DA y dronedarona al no disponer de datos clínicos suficientes (1).

En pacientes que reciben simultáneamente DA y verapamilo, debe reducirse la dosis de DA a 110 mg 2 veces al día. Sin embargo, no se ha observado interacción significativa al administrar verapamilo 2 horas después de DA (1).

## Coste tratamiento/día comparativo

Principio Activo	Coste diario en euros
Dabigatran etexilato	3,28(*)
Acenocumarol	0,15
Warfarina	0,12

(\*) Calculado para la dosis de 150 mg 2 veces al día

Fuente: Subdirección de Prestaciones. Servicio Andaluz de Salud.

## Análisis comparativo

Fármaco/s de referencia: WA. Se extrapolan los resultados a acenocumarol que es el AK mayoritariamente utilizado en nuestro medio.

### 1. Eficacia: DA150 SUPERIOR

En la aparición de ictus o episodio embólico sistémico, DA150 fue superior a WA y DA110 no inferior.

### 2. Seguridad: NO CONCLUYENTE

El riesgo de hemorragia grave es inferior para DA110, sin embargo no existen diferencias significativas con DA150. DA se ha asociado con un mayor riesgo de IM, y de abandonos por efectos adversos. Los datos post-comercialización informan de muertes por hemorragia grave en los pacientes tratados con DA y aconsejan una monitorización estrecha del perfil de seguridad de DA.

### 3. Pauta: SUPERIOR

DA se administra 2 veces al día respecto a 1 vez al día de WA. No precisa controles periódicos del INR ni ajustes de dosificación ni precauciones dietéticas especiales; siendo su perfil de interacciones farmacológicas más reducido que el de WA.

### 4. Coste: SUPERIOR

El coste anual directo del tratamiento con acenocumarol se estima en 54,75€ y el de DA 150 en 1.197,20€. El ahorro previsto por la monitorización del INR puede ser muy variable, en función de los costes periódicos del INR que se han estimado entre 350 y 700€ por año y por paciente (10).

Teniendo en cuenta que habría que tratar a 91 pacientes, durante dos años, con DA150 en lugar de WA para evitar un nuevo caso de ictus o embolismo sistémico, si aplicamos los costes disponibles en nuestro medio, el coste para evitar un nuevo caso de ictus o embolismo sistémico con DA150 oscilaría entre 72.800 a 145.600€.

### Lugar en terapéutica

La autorización de DA en la prevención del ictus y embolia sistémica en pacientes con FA no valvular, no debería implicar la sustitución de los AK en esta indicación.

El estudio *RE-LY* que sustenta la autorización de DA presenta limitaciones metodológicas. La principal limitación del estudio es que la rama tratada con WA tiene un diseño abierto. Los criterios de exclusión de los pacientes suponen dejar fuera a pacientes con FA susceptibles de recibir tratamiento con AK, como los que han sufrido un ictus reciente o aquellos con elevaciones de las enzimas hepáticas >2 veces el límite superior de la normalidad, lo que cuestiona su validez externa.

El análisis de subgrupos y los informes de la *FDA* y de la *CADTH* señalan que el beneficio de DA sólo es significativo en aquellos centros donde los pacientes tienen peor control del INR (<66%) con WA. Los resultados de los centros con mejor control del INR con WA no reflejan superioridad de DA150 respecto a WA (10,20). Mejorando la monitorización del INR, los beneficios observados para DA en comparación con WA disminuyeron (20), lo que sugiere que el beneficio de DA150 en relación a WA depende del grado de control del INR por centro.

DA se administra 2 veces al día y presenta además mayor riesgo de efectos adversos no hemorrágicos que WA, por lo que los pacientes adecuadamente controlados con WA, obtendrían un escaso o nulo beneficio si se cambiaran a DA, desde el punto de vista de su seguridad (13,16).

Frente a los AK, el tratamiento con DA tiene como ventajas el no precisar controles analíticos periódicos del INR, ni los ajustes de dosificación correspondientes; y, no presentar riesgo de interacciones con algunos componentes de la dieta y con algunos medicamentos, aunque no está exento de interacciones y requiere menor tiempo de espera antes de cirugía.

La evaluación realizada por el *NICE* concluye que los pacientes en los que el INR está adecuadamente controlado no obtendrían ningún beneficio adicional en caso de

cambiar al tratamiento con DA (21). Por tanto, DA quedaría como alternativa a los AK, cuando éstos estén contraindicados, cuando no se puede vigilar adecuadamente el INR o cuando éste INR no se controla adecuadamente tras utilizar AK (12).

En conclusión, por todo lo anteriormente expuesto, podemos considerar que DA150 aporta en situaciones concretas. No obstante, la decisión de utilizarlo debería ser individualizada teniendo en cuenta en primer lugar si el paciente cumple los criterios de inclusión y/o exclusión del estudio *RE-LY*; y, considerando de forma individual los problemas de seguridad y que el coste del tratamiento con DA es considerablemente superior al de los AK.

**BIBLIOGRAFÍA**

- 1- Ficha técnica de Pradaxa (Dabigatran etexilato). Laboratorio Boehringer Ingelheim. Agosto 2008.
- 2- BOT Plus - Base de Datos del Medicamento. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos®, 2011 diciembre.
- 3- González Cocina E, coordinador Arritmias. Proceso Asistencial Integrado. Sevilla: Consejería de Salud. 2003.
- 4- Fuster V et al. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Updates Incorporated Into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2011; 123(10): e269-367. Epub 2011 Mar 7. PMID: 21382897
- 5- Grupo Fisterra. Fibrilación auricular. Guía Clínica 2009. Disponible en URL: <http://www.fisterra.com/fisterrae/>
- 6- Ficha técnica de Plavix (clopidogrel). Laboratorio Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb SNC. Jul 2008. Disponible en URL: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000174/human\\_med\\_000979.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&jsenabled=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000174/human_med_000979.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&jsenabled=true)
- 7- Aguilar MI et al. LA. Anticoagulantes orales versus tratamiento antiplaquetario para la prevención de accidentes cerebrovasculares en pacientes con fibrilación auricular no valvular y sin antecedentes de accidente cerebrovascular ni de accidente isquémico transitorio; 2007 (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, número 3, 2008. Oxford, Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, Issue. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)
- 8- Connolly SJ et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009; 361(12): 1139-51.
- 9- Wallentin LC 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; 376(9745): 975-83.
- 10- Dabigatrán para la prevención de complicaciones tromboembólicas en pacientes con fibrilación auricular y riesgo de padecer ictus. Comprimido 2010. nº20.
- 11- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Draft for Consultation. Safety and effectiveness of new oral anti-coagulants compared to warfarin in preventing stroke and other cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. 2012. Disponible en URL: [http://www.cadth.ca/media/pdf/tr0002\\_new-oral\\_anticoag\\_draft\\_tr.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/tr0002_new-oral_anticoag_draft_tr.pdf)

- 12- New anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Issues Emerg Health Technol* 2010; 116.
- 13- Gage BF. Can we rely on RE-LY? *N Engl J Med* 2009;361: 1200-2. Disponible en URL: <http://content.nejm.org/cgi/reprint/361/12/1200.pdf>
- 14- Zikria J, et al. Oral anticoagulation with factor Xa and thrombin inhibitors: is there an alternative to warfarin? *Discovery Med* 2009; 8(43): 196-203.
- 15- Cotton BA et al. Acutely injured patients on dabigatran. *N Engl J Med* 2011; 365: 2039-40.
- 16- Wann LS et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (Update on dabigatran). *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(11). [doi:10.1016/j.jacc.2011.01.010]
- 17- Dabigatran bleeding risk warning issued in Japan. *Reactions Weekly* 2011; 1367:3.
- 18- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS. Dabigatrán (Pradaxa®) y riesgo de hemorragia: Nuevas recomendaciones de vigilancia de la función renal. 27 de octubre de 2011. Nota informativa MUH (FV) 21/2011. Disponible en: [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)
- 19- European Medicines Agency updates on safety of Pradaxa. 18 November 2011. EMA/CHMP/903767/2011. Disponible en URL: [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)
- 20- Scottish Medicine Consortium. Dabigatran etexilate 110 mg and 150 mg hard capsules (Pradaxa®). SMC No. (672/11). Disponible en URL: [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/dabigatran\\_Pradaxa\\_FINAL\\_August\\_2011\\_Amended\\_05.09.11\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/dabigatran_Pradaxa_FINAL_August_2011_Amended_05.09.11_for_website.pdf)
- 21- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Final appraisal determination. Dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation. October 2011. Disponible en URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12225/56899/56899.pdf>
- 22- Ficha técnica de Aldocumar (warfarina). Laboratorio Aldo-Union. Jun 2010.



Nota.

- Este informe ha sido realizado de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Navarra y País Vasco; y revisado por el Grupo Multidisciplinar de Expertos en Uso Racional de Medicamentos del Servicio Andaluz de Salud.
- La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.
- Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.



## Anexo 1.

INFORME DE DABIGATRAN (prevención de ictus y embolia sistémica): TABLA RESUMEN DE ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS (ECR)

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (criterios de inclusión y exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (endpoint)	Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad) (*)
Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009; 361(12): 1139-51.	ECA, multicéntrico, doble ciego para grupos DA, abierto grupo WA. Objetivo: Comparar la eficacia y seguridad de DA (dos dosis, ambas a doble ciego) respecto a WA (abierto, no ciego) en pacientes con fibrilación auricular y riesgo aumentado de ACV. Diseño de no inferioridad.	N= 18.113 pacientes, (edad media 71 años; 63,6% varones).  <b>DA 110 mg</b> (n=6015) <b>DA 150 mg</b> (n=6076) <b>WA dosis ajustada (INR)</b> (n=6022)  <b>Criterios de inclusión:</b> Pacientes con fibrilación auricular y al menos una de las condiciones: ACV o AIT previo; FEVI <40%; ICC clase II (ó mayor) de la NYHA; edad >75 o 65-74 en caso de DM, HTA o enfermedad coronaria.  <b>Criterios de exclusión:</b> Ictus reciente (14 días) o ictus severo (6 meses antes); riesgo aumentado de hemorragia,	Posología: DA 110 mg 2v/d DA 150 mg 2v/d  WA (dosis ajustada a necesidades del paciente en función del INR)  Duración: 2 años (mediana de seguimiento)	<u>Variable principal:</u> Aparición de ACV o episodio embólico sistémico. Criterio de no inferioridad: límite superior del IC97,5% de riesgo relativo de ACV o episodio embólico con DA comparado con WA debe ser <1,46.  <u>SEGURIDAD:</u> <u>Variable principal de seguridad:</u> Aparición de hemorragia grave. ( $\geq 20$ g/L de caída en la hemoglobina, transfusión $\geq 2$ unidades de sangre, o	EFICACIA: DA 110 mg vs WA: RR (95% IC) = 0,91 (0,74-1,11)  DA 150 mg vs WA: RR (95% IC) = 0,66 (0,53-0,82) (P<0,001)  Aparición de ictus o embolismo sistémico: DA 150 mg: 1,11% por año DA 110 mg: 1,53% por año WA: 1,69% por año  <b>Ambas dosis cumplen la no inferioridad</b> porque los límites superiores del IC95% son superiores a 1,46.  <b>Además, DA 150 mg fue superior a WA:</b> RR(95%IC) 0 0,66 (0,53-0,82) (P<0,001)	Todos los análisis son por ITT  No se realizan análisis <i>por protocolo</i>  Se permitió el uso concomitante de aspirina (dosis<100mg/día) u otros antiagregantes	<b>Total: 3 puntos</b>  Aleatorización: 1  Doble Ciego: 0  Pérdidas: 1  Aleatorización apropiada: 1  Ciego apropiado: 0

		aclaramiento de creatinina <30ml/min; elevación de las enzimas hepáticas >2 veces el límite superior al valor normal y hepatitis activa; enfermedad valvular grave y embarazo.		hemorragia sintomática en órgano o área crítica)	<p>SEGURIDAD:</p> <p>Hemorragia grave  DA 110 mg = 2,71%/año  DA 150 mg = 3,11%/año  WA = 3,36%/año.</p> <p>DA 110 mg vs WA: RR (95% IC) = 0,80 (0,69-0,93) (P&lt;0,003)</p> <p>DA150 mg vs WA: RR (95% IC) = 0,93 (0,81-1,07) (P=0,31)</p> <p>La dispepsia fue el único EA significativamente más frecuente con DA 110 mg (11,8%) y DA 150 mg (11,3%) vs WA (5,8%).</p>		
--	--	--	--	--	--	--	--

(\*) Rango de puntuación: 0-5. Estudio de baja calidad: puntuación < 3

ACV: accidente cerebro vascular, ictus; 2v/d: 2 veces al día; DA: dabigatran; DM: diabetes mellitus; EA: efecto adverso; ECA: Ensayo clínico aleatorio; FEVi: Fracción de eyección ventricular izquierda; HTA: hipertensión arterial; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; INR: Índice de coagulación (International normalised ratio); ITT: intención de tratar; RR: Riesgo relativo; WA: warfarin

## Anexo 2.

INFORME DE DABIGATRAN: VALORACIÓN DE LA SEGURIDAD COMPARADA			
		NUEVO FÁRMACO: Dabigatran	COMPARADOR: Warfarina
TASA DE ABANDONOS (8)	% de abandonos por RAM de los principales ECAs (rango)	2,7%	1,7%
LIMITACIONES DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA (¿Existe información en los grupos siguientes?) (1,1,22)	Niños	NO	NO
	Ancianos	SI	SI
	Embarazo	NO	SI (no recomendado por riesgo fetal)
	Lactancia	NO	SI (no afecta al lactante)
	Comorbilidad	Contraindicado en insuficiencia renal grave ACr<30 ml/min.  No existe información en pacientes con enzimas hepáticas >2 veces límite superior de la normalidad	
INTERACCIONES (1,22)	<i>Impacto sobre la salud</i>	Con los anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios (AAS, AINE, clopidogrel, HBPM) puede aumentar el riesgo de hemorragia (++) Con medicamentos inhibidores (ketoconazol, amiodarona, quinidina) o inductores (rifampicina) de la gp-P pueden aumentar o disminuir, respectivamente, las concentraciones plasmáticas de DA. Con los antiretrovirales (ritonavir) podría ocurrir uno u otro efecto.(++)  Se recomienda precaución con inhibidores potentes de la gp-P: amiodarona, verapamilo (+++) y quinidina.	Numerosos medicamentos y alimentos pueden dar lugar a interacciones significativas con warfarina, lo que hace necesaria la realización de controles analíticos periódicos de la coagulación (INR). (++)/+++)
EFEECTO DE CLASE (1,22)	<i>Efectos adversos y/o interacciones propios del grupo terapéutico</i>	No descrito	SI

<b>POSIBLES ERRORES DE MEDICACIÓN</b> (1,22)	<i>Relacionados con la posología y con la forma de administración</i>	Poco probable	Probable
<b>PLAN DE RIESGOS Y ALERTAS SEGURIDAD</b> (1,22)		SI (Información al paciente: tarjeta de seguimiento de sangrado)	NO
<b>VALORACIÓN GLOBAL DE RAM</b>	<i>A partir de los criterios especificados en los apartados anteriores</i>	SIMILAR: Hemorragias graves (sólo DA 150 mg/ 2v/d)  Hemorragia extracraneal (DA 150 mg 2v/d y DA 110 mg/ 2 v/d)  SUPERIOR: menor incidencia de hemorragias leve e intracraneal (DA 150 mg 2v/d y DA 110 mg/ 2v/d)  INFERIOR: mayor incidencia de dispepsia y de Infarto miocardio (DA 150 mg/ 2v/d y DA 110 mg/2v/d)	

(\*)Incidencia (NNH), gravedad (leve, moderada, grave), desenlace (fatal, no fatal), posibilidad de predicción (sí, no) y posibilidad de prevención (sí, no). También se valorará la necesidad de monitorizar estrechamente el fármaco, la existencia de algún grupo de pacientes con mayor riesgo de experimentar dicha RAM o la necesidad de establecer medidas específicas para prevenir su aparición.