

DABIGATRÁN

en profilaxis en cirugía ortopédica

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía
15/11/2009

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Dabigatrán etexilato (profármaco de dabigatrán).

Indicación clínica solicitada: profilaxis tromboembólica en pacientes sometidos a cirugía ortopédica de rodilla o cadera.

Autores / Revisores: Emilio Jesús Alegre del Rey. Hospital Universitario de Puerto Real. Este informe se basa en el informe Génesis previo de dabigatrán del HU Son Dureta¹ y de la Clínica Universitaria de Navarra², contando también con el informe del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau³. Un borrador de este informe fue expuesto públicamente para propuestas y alegaciones, y enviado por correo electrónico a las principales sociedades científicas relacionadas, al Grupo Hospitalario Andaluz de Evaluación de Medicamentos (GHEMA) y al laboratorio fabricante. Su repercusión en el informe final se refleja en el anexo correspondiente.

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: Ver declaración en anexo al final del informe. No existe conflicto de intereses.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Justificación de la solicitud: Revisión a solicitud del Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía, por tratarse de un fármaco novedoso cuyas indicaciones aprobadas son relevantes en el ámbito de la atención sanitaria especializada.

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Dabigatrán etexilato

Nombre comercial: Pradaxa[®]

Laboratorio: Boehringer Ingelheim

Grupo terapéutico. Inhibidores directos de la trombina

Código ATC: B01AE

Vía de administración: vía oral

Tipo de dispensación: Con receta médica. Incluido en la financiación del SNS con aportación reducida (cíbero).

Vía de registro: Centralizado EMEA.

Presentaciones y precio de DABIGATRÁN

Forma farmacéutica y dosis	Unidades por envase	Código	Coste por unidad PVP con IVA	Coste por unidad PVL con IVA
Cápsulas duras 75mg	10	6607916	27.63 (2,76€)	17.70 (1,77€)
íd.	30	6605288	82.89 (2,76€)	53.10 (1,77€)
íd.	60	6605295	158.19 (2,64€)	106.20 (1,77€)
Cápsulas duras 110mg	10	6607923	27.63 (2,76€)	17.70 (1,77€)
íd.	30	6605318	82.89 (2,76€)	53.10 (1,77€)
íd.	60	6605325	158.19 (2,64€)	106.20 (1,77€)

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

El dabigatrán etexilato es un profármaco. Tras la administración oral, el dabigatrán etexilato se absorbe rápidamente y se transforma en dabigatrán mediante esterasas en plasma y en hígado. El dabigatrán es un potente inhibidor directo de la trombina, competitivo y reversible. Dado que la trombina (serina proteasa) permite la conversión de fibrinógeno a fibrina en la cascada de coagulación, su inhibición impide la formación de trombos. El dabigatrán también

inhibe la trombina libre, la trombina unida a fibrina y la agregación plaquetaria inducida por trombina.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

AEMyPS: 17/04/2009. Prevención primaria de tromboembolismos venosos en adultos sometidos a cirugía programada de reemplazo total de cadera o de rodilla.

EMA: 18/03/2009. Prevención primaria de tromboembolismos venosos en adultos sometidos a cirugía programada de reemplazo total de cadera o de rodilla.

FDA: No aprobado

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

Inicio con 110 mg, 1-4 horas después de la intervención, continuando con 220 mg/24 h.

Si la hemostasia no está asegurada, se recomienda retrasar el inicio del tratamiento, en cuyo caso se iniciará con dosis de 220 mg/24 h.

La duración del tratamiento será de 28-35 días (cadera) o 10 días (rodilla).

Mayores de 75 años, oral

Se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis de 75 mg, seguida de dosis de mantenimiento de 150 mg/24 h.

Posología en situaciones especiales:

Insuficiencia renal moderada (CLcr entre 30-50 ml/min) se iniciará con una dosis de 75 mg, seguido de dosis de 150 mg/24 h.

Puede tomarse con o sin alimentos.

4.4 Farmacocinética⁴.

ABSORCIÓN

La biodisponibilidad absoluta de dabigatrán tras la administración oral de dabigatrán etexilato fue del 6,5%, aproximadamente. Dabigatrán etexilato, por medio de esterasas, se transforma rápida y completamente en dabigatrán, que es la forma activa en plasma. En voluntarios sanos, $t_{m\acute{a}x}$ es de 0,5-2,0 h. En pacientes sometidos a cirugía, se demostró una absorción relativamente lenta en comparación con la de voluntarios sanos, con un perfil uniforme de concentración plasmática/tiempo. El $t_{m\acute{a}x}$ se alcanza a las 6 horas cuando se administra en el periodo post-operatorio, debido a factores como la anestesia, la paresia gastrointestinal y los efectos quirúrgicos. Se demostró en un estudio adicional que la absorción lenta y retrasada sólo suele observarse el día de realización de la cirugía. En los días posteriores, la absorción de dabigatrán es más rápida y $t_{m\acute{a}x}$ es de 2 h. Los alimentos no afectan a la biodisponibilidad total, pero incrementan $t_{m\acute{a}x}$ en 2 h.

DISTRIBUCIÓN

Se observó una unión de dabigatrán a las proteínas plasmáticas del 34-35%, independiente de la concentración. El volumen de distribución de dabigatrán es de 60-70 L. La $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC fueron proporcionales a la dosis.

METABOLISMO Y ELIMINACIÓN

Las concentraciones plasmáticas de dabigatrán mostraron una reducción biexponencial con una $t_{1/2}$ de 12-14 h en voluntarios sanos y 14-17 h en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor. La $t_{1/2}$ no dependió de la dosis. Tras una dosis intravenosa, la radioactividad derivada de dabigatrán marcado se eliminó sobre todo por la orina (85%). La eliminación fecal constituyó el 6% de la dosis. La recuperación de la radioactividad total osciló entre el 88%-94 % de la dosis administrada a las 168 h de la administración. Dabigatrán se conjuga y forma acilglucuronidos farmacológicamente activos. Se detectaron pequeñas cantidades de otros

metabolitos empleando métodos analíticos de alta sensibilidad. Se elimina principalmente en forma inalterada por la orina, con un aclaramiento renal de dabigatrán próximo a 100 mL/min.

POBLACIONES ESPECIALES

Insuficiencia renal: La exposición (AUC) a dabigatrán tras la administración oral es aproximadamente 2,7 veces mayor en voluntarios con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina entre 30-50 mL/min). En un pequeño número de voluntarios con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 10-30 mL/min), la exposición (AUC) a dabigatrán fue aproximadamente 6 veces mayor y la $t_{1/2}$, aproximadamente 2 veces más prolongada.

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

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

Peso corporal: En estudios farmacocinéticos poblacionales, se ha evaluado la farmacocinética de dabigatrán en pacientes de 48 a 120 Kg de peso corporal. El peso corporal ejerció poco efecto sobre el aclaramiento plasmático de dabigatrán, lo que produjo una mayor exposición en pacientes con un peso corporal reducido.

Sexo: La exposición al principio activo en mujeres es aproximadamente de un 40% a un 50% mayor que en hombres. No se recomienda ningún ajuste de la dosis.

Origen étnico: La farmacocinética de dabigatrán se investigó en voluntarios blancos y japoneses tras la administración de dosis únicas y repetidas. El origen étnico no afectó a la farmacocinética de dabigatrán de un modo clínicamente relevante. No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes negros.

Interacciones farmacocinéticas: Los estudios de interacción *in vitro* no mostraron ninguna inhibición o inducción de las isoenzimas principales del citocromo P450. Esto se ha confirmado mediante estudios *in vivo* efectuados en voluntarios sanos, los cuales no mostraron interacción alguna entre este tratamiento y los siguientes principios activos: atorvastatina (CYP3A4), digoxina (interacción con el transportador glicoproteína-P) y diclofenaco (CYP2C9). La exposición a dabigatrán en sujetos sanos aumentó un 60% en presencia de amiodarona.

4.4 Características comparadas con otros medicamentos habitualmente disponibles para esta indicación¹.

Tabla 1. Características comparadas con otros medicamentos similares.			
Nombre	DABIGATRÁN ETEXILATO Pradaxa®	RIVAROXABÁN Xarelto®	ENOXAPARINA Clexane®
Presentación para profilaxis	Cap de 110 mg Cap de 75 mg	Comp recub 10 mg	20mg/2000ui jer 40mg/4000ui jer
Vía administración	Oral	Oral	Subcutánea
Posología en cirugía ortopédica (Según ficha técnica)	220 mg /día. Primera dosis la mitad.	10 mg/día	40mg (4000 UI) /24h u
Primera dosis	Iniciar 1-4 h después de la cirugía	Iniciar 6-10 h después de la cirugía	primera inyección 12 horas antes de la intervención
Primera dosis después de retirada catéter neuroaxial	2 h	6 h	6 h
Duración del tratamiento (Según ficha técnica)	-10 días en rodilla -28 a 35 días en cadera	-14 días en rodilla (recomendado) -35 días en cadera (recomendado)	Durante un período máximo de 4 semanas.
-Antídoto en sobredosis	NO	NO	sulfato de protamina

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Hemos identificado los estudios pivotaes (fase III) a través del informe EPAR⁴. Son los siguientes:

Desarrollo en fase III: 3 ECA de no-inferioridad vs. enoxaparina; con posibilidad de demostrar superioridad.

- 2 estudios pivotaes vs. pauta "europea" de enoxaparina (40mg/24h) empezando la tarde antes de la intervención: **RE-MODEL** (rodilla) y **RE-NOVATE** (cadera)
- 1 estudio complementario vs. pauta "norteamericana" de enoxaparina (30 mg/12h empezando el día siguiente a la intervención): **RE-MOBILIZE** (rodilla)
- 1 meta-análisis programado de los 3 ECA, con la variable "EMEA" (sólo trombosis venosa profunda -TVP- proximal), si los 3 conseguían no-inferioridad en la variable que incluía TVP distal.

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

La EMEA establecía, en el documento CPMP/EWP/ 707/98⁵, la variable principal para profilaxis tromboembólica: Tromboembolismo venoso (TEV) "importante" (*VTE mayor*). Se trata de una variable subrogada compuesta que comprende:

A) TVP proximal (venografía) + embolismo pulmonar (EP) no fatal + muerte por TEV o por cualquier causa.

Esta variable subrogada mixta, consta de dos variables clínicas finales (embolismo pulmonar y muerte) y una variable subrogada (TVP proximal determinada por ecografía, la cual puede ser subclínica y resolverse espontáneamente). 8.000 pacientes previstos en el desarrollo clínico no son suficientes para demostrar no inferioridad en esta variable compuesta (TEV importante), así que los estudios de dabigatrán y rivaroxabán utilizan una variable de menor relevancia clínica, -el TEV total-, que es:

B) TVP distal o proximal (venografía) + EP no fatal + muerte por cualquier causa

La variable establecida por la EMEA (TEV importante) se registra como variable secundaria. Esta otra variable compuesta (TEV total), con mayor componente subrogado, se acepta para estudios de biosimilares de heparinas de bajo peso molecular (HBPM) en cirugía ortopédica (CHMP, EMEA 2009)⁶.

Los estudios pivotaes de dabigatrán y rivaroxabán emplean las mismas variables.

RE-MODEL¹; ERIKSSON B I, et al J Thromb Haemost 2007; 5: 2178–85.

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

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

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

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

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

-Criterios de exclusión: Diátesis hemorrágicas, problemas de coagulación, historia de enfermedad craneal, cirugía mayor, enfermedad cardiovascular, historia de infarto de miocardio, HTA no controlada en los últimos 3 meses, sangrados gastrointestinales o urogenitales en los últimos 6 meses, alteraciones hepáticas, IR con creatinina <30ml/min, en tratamiento con AINE de acción prolongada. Embarazo, y potencial embarazo. Se permitió seguir con AAS <160 mg/día y con Coxibs

-Variables principal y secundarias. Ver cuadro anterior.

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

Resultados 220 mg/día

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

NA: No apropiado ya que $p > 0,05$. NS: No significativo $p > 0,05$

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

Tabla 5. RE-NOVATE[®]. Eriksson B I et al: Lancet 2007; 370: 949–56.

-Diseño: Ensayo aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, en pacientes con cirugía de prótesis total de cadera. De no inferioridad. Llevado a cabo en 115 hospitales de Europa, Australia y Sudáfrica.
-Nº de pacientes: Fueron reclutados 3613 pacientes, 3494 randomizados y 2651 es decir un 76% fueron incluidos para estudiar la variable de eficacia.
-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Recibieron tratamiento durante 28-35 días con dabigatrán etexilato (150mg/24h ó 220mg/24h) o enoxaparina subcutánea 40mg/día.
-Esquema de tratamiento: reciben la primera dosis de dabigatrán 1-4 h después de la intervención, la primera dosis es la mitad y enoxaparina iniciada antes de la intervención, en la noche anterior.
-Criterios de inclusión: Pacientes de más de 18 años y peso superior o igual a 40kg, que tienen prevista una artroplastia total electiva unilateral de cadera
-Criterios de exclusión: diátesis hemorrágicas, problemas de coagulación, historia de enfermedad craneal, cirugía mayor, enfermedad cardiovascular, historia de infarto de miocardio, HTA no controlada en los últimos 3 meses, sangrados gastrointestinales o urogenitales en los últimos 6 meses, alteraciones hepáticas, IR con creatinina <30ml/min, en tratamiento con AINEs de acción prolongada. Embarazo, y potencial embarazo. Se permitió seguir con ácido acetilsalicílico (AAS) <160 mg/día y con *Coxibs*.
-Variables principal y secundarias. Ver cuadro anterior
-Tipo de análisis: Estudio de no inferioridad con un margen del 7,7 % en la variable principal (margen que es la mínima diferencia que preserva los 2/3 del 95% del intervalo de confianza de un metanálisis de enoxaparina vs placebo 8 a 14 días de duración). Análisis FAS (*Full Análisis Set*) similar a ITT modificado, en pacientes en que se dispone de la venografía. Análisis PP secundario.

Resultados 220 mg/día

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

NA: No apropiado ya que p>0,05. NS: No significativo p>0,05

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

RE-MOBILIZE⁹. The RE-MOBILIZE Writing Committee: The Journal of Arthroplasty 2009; 24, 1: 1-9

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

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

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

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

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

-Criterios de exclusión: diátesis hemorrágica, cirugía mayor o traumatismos previos, historia de infarto de miocardio en los últimos 3 meses. Antecedentes de ictus hemorrágico o enfermedad intracraneal aguda, HTA no controlada, sangrados gastrointestinales, urogenitales en los últimos 6 meses, alteraciones hepáticas graves, IR con ClCr < 30 mL/min, anticoagulantes o AINE de acción prolongada durante el tto. Neoplasia, mujer en edad fértil. Se permitió seguir con AAS <160 mg/día y con *Coxibs*.

-Variables principal y secundarias. Ver cuadro anterior

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

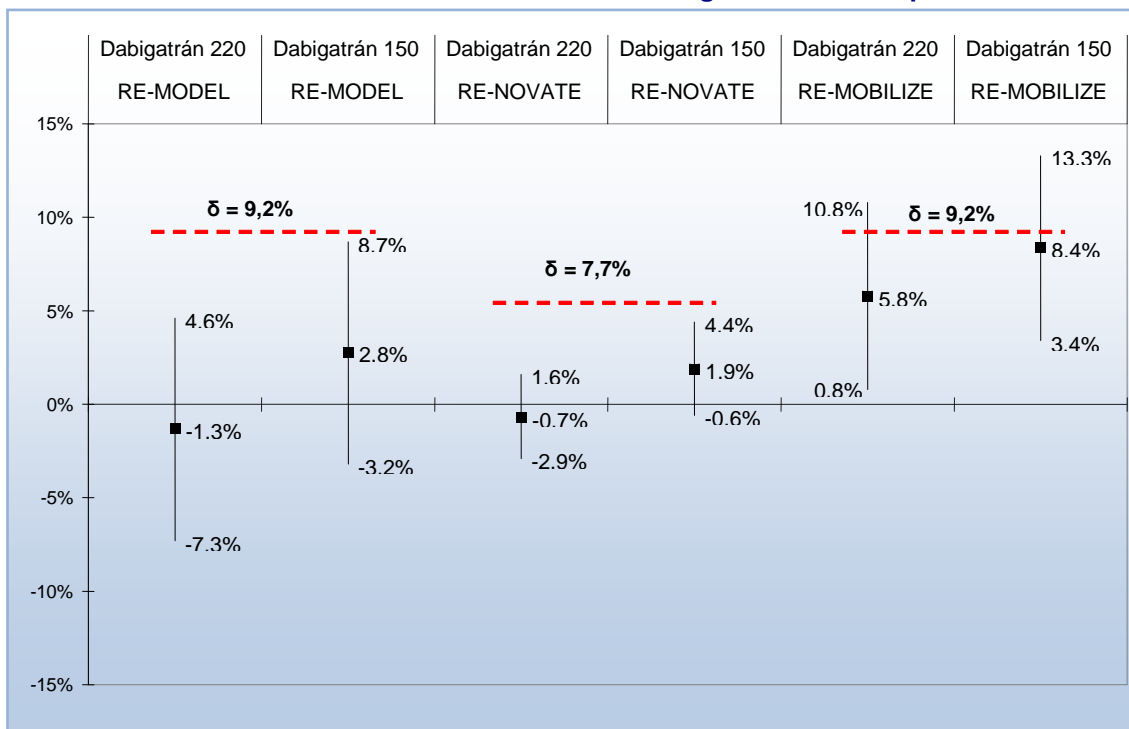
Resultados 220 mg/día

Variable evaluada en el estudio	DABIGATRÁN 220 mg/día N =604	ENOXAPARINA 30 mg/12h N =643	RAR (IC 95%)* Diferencia Riesgo Absoluto	P	NNT (IC 95%)
Resultado principal -Variable compuesta (TVP prox +TVP distal + EP + Mortalidad)	188 (31,1%)	163 (25,3%)	+5,8 % (0,8% a 10,8%)	<0,05	18 (10-126)
Resultados secundarios					
TVP prox o distal asintomática	167 (27,6%)	148 (23,0%)	+3,6 %	Ns	NA
-distal	14 (2,3%)	10 (1,6%)	+0,7 %	Ns	NA
-proximal	5 (0,6%)	6 (0,1%)	+0,5%	Ns	NA
TVP sintomática, EP o muerte	6 (1,0%)	5 (0,8%)	+0,2%	Ns	NA
EP no mortal	0 (0%)	0 (0 %)	0	Ns	NA
Mortalidad no asociada a VT	0 (0%)	0 (0%)	0	Ns	NA
TEV importante	21/618 (3,4%)	15/668 (2,2%)	+1,2%	Ns	NA

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

En este ensayo no se consiguió demostrar la no inferioridad de dabigatrán, ya que el margen superior del IC95% del resultado principal supera el valor delta de no inferioridad del +9,2%. Por el contrario se demuestra que dabigatrán 220 mg/día es inferior a enoxaparina en la posología "americana" de 30 mg/12h empleada en el ensayo.

Resumen: análisis de no inferioridad de dabigatrán vs. enoxaparina^{4,7-9}



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

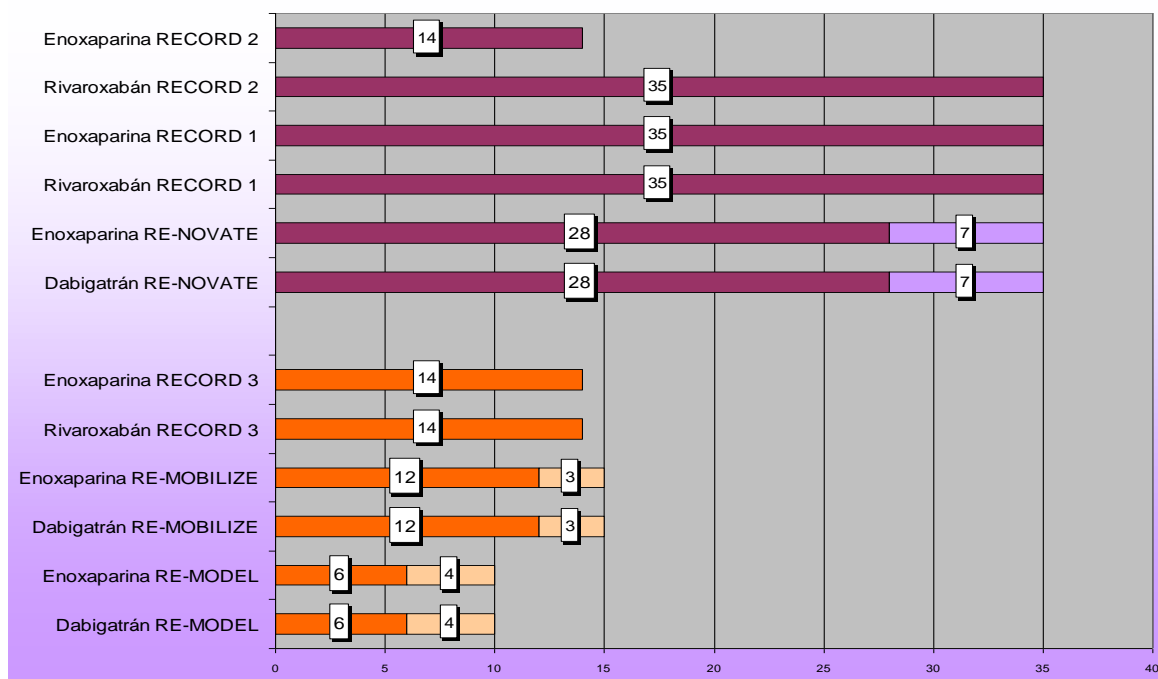
- **Validez interna.** Los estudios tienen una validez interna elevada y el comparador es adecuado, ya que enoxaparina y otras HBPM son los tratamientos de referencia empleados actualmente. Los análisis ITT modificado (FAS) y PP obtienen los mismos resultados, lo que da consistencia al análisis de no-inferioridad.

- **Validez externa y aplicabilidad de los ensayos pivotaes a la práctica del hospital:** los pacientes son básicamente similares a los que observamos en nuestra área, pero hay muy pocos fumadores o pacientes con co-morbilidades; esto podría afectar a la efectividad y la seguridad del tratamiento en condiciones reales.

El valor delta de cada estudio no se ha establecido por su relevancia clínica, sino como los 2/3 del 95% del intervalo de confianza del estudio de enoxaparina vs. placebo⁴. La significación clínica, tanto de la variable como del valor delta, son muy discutibles. Parece preciso complementar los resultados en la variable principal con los resultados de variables clínicas finales (Muerte, EP, TVP sintomática), que aparecen como variables secundarias.

Por otra parte, el tratamiento difiere en el caso de pauta americana de enoxaparina (RE-MOBILIZE), por lo que este estudio no parece tener interés para nuestro entorno. Algunos estudios plantean problemas en la duración del tratamiento: por duración demasiado corta (RE-MODEL) o por tiempo variable a criterio del investigador (ver tabla).

Duración pre-especificada del tratamiento en los estudios pivotaes de dabigatrán y rivaroxabán.



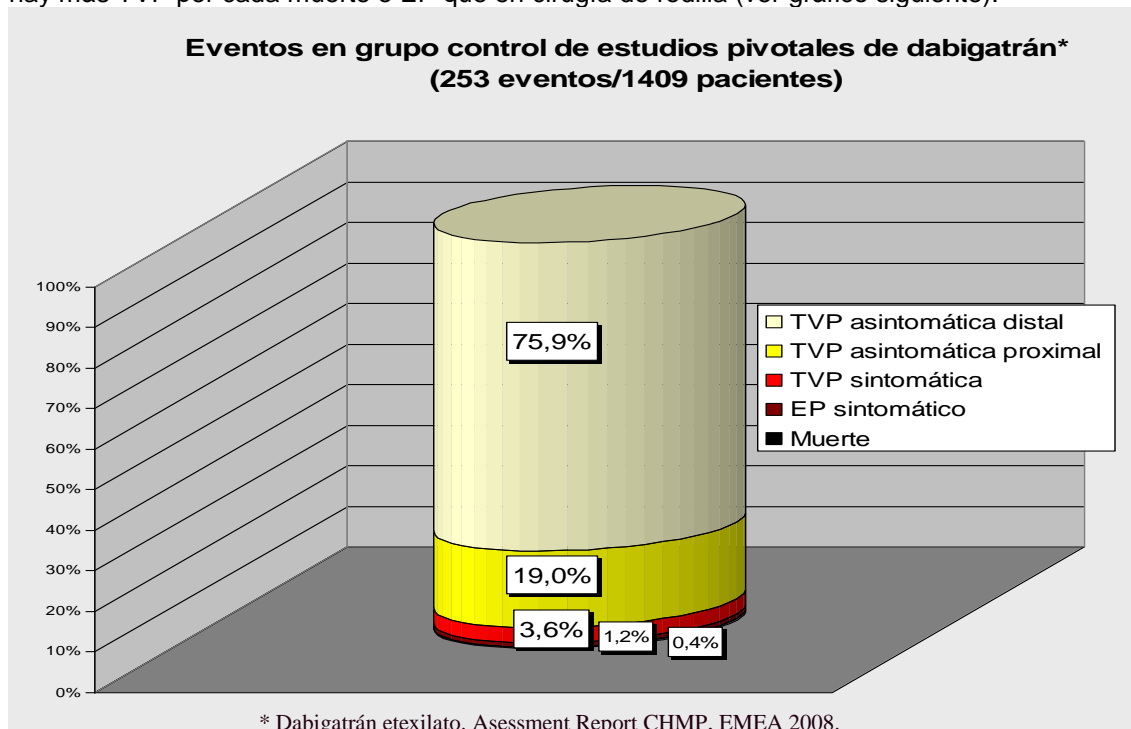
Las barras superpuestas significan duración variable del tratamiento (duración consignada en días). En la parte superior (granate) se consignan los estudios en cirugía de cadera, y en la inferior (naranja) los de cirugía de rodilla.

Análisis del diseño de los estudios de dabigatrán y rivaroxabán vs. enoxaparina en pauta "europea".

RE-MODEL	RE-NOVATE	RECORD 1,2 y 3 ¹⁰
Dabigatrán 220 mg y 150 mg vs. Enoxaparina 40 mg. Todos/24h.	Dabigatrán 220 mg y 150 mg vs. Enoxaparina 40 mg. Todos/24h.	Rivaroxabán 10 mg y Enoxaparina 40 mg. Todos/24h.
2.101 pacientes de artroplastia total de RODILLA	3.494 pacientes de artroplastia total de CADERA	4541, 2509, y 2531 pacientes respectivamente en artroplastia de cadera (1,2) y rodilla (3).
Aleatorizado, Doble ciego y doble "dummy", multicéntrico.	Aleatorizado, Doble ciego y doble "dummy", multicéntrico.	Aleatorizados, doble ciego y doble "dummy", multicéntricos.
Estudio de no-inferioridad; $\delta=-9,2\%$ (2/3 del IC95% del ECA enoxaparina vs. placebo). Sobre población FAS (no exactamente PP): pacientes con flebografía válida o con TEV sintomático. Los resultados PP no difieren (EMEA).	Estudio de no inferioridad; $\delta=-7,7\%$ (2/3 del IC95% de meta-análisis enoxaparina vs. placebo). Sobre población FAS (no exactamente PP): pacientes con flebografía válida o con TEV sintomático. Los resultados PP no difieren (EMEA).	Estudian eficacia y seguridad. Estudios de no-inferioridad (PP; $\delta=-4\%$); si el resultado es favorable, se hará análisis de superioridad en población ITTm. Excepto RECORD 2: estudio de superioridad en ITTm. La población ITTm es un 68,5% de la aleatorizada.
Muy pocos fumadores o con comorbilidad: sesgo Sólo 6-10 días de tto. (subóptimo, recomendado ≥ 10 días) Flebografía 24 h tras última dosis (día 8 ± 2), pre-alta. $\frac{1}{4}$ flebogafías no válidas. TEV contabilizado hasta 3 días tras el alta.	Muy pocos fumadores o con comorbilidad: sesgo 28-35 días de tto. (óptimo, recomendado por la EMEA en cadera) Flebografía 24 h tras última dosis (día 28-35), ambulatorio, $\frac{1}{4}$ flebogafías no válidas (como en estudios similares).	Las duraciones de tratamiento son adecuadas en RECORD 1 (cadera) y RECORD 3 (rodilla). Estudian las mismas variables que los estudios de DABIGATRÁN. Flebografía: 24 h tras última dosis.

Relevancia clínica de los resultados: Este punto es clave, porque, como hemos visto, la variable principal es una variable subrogada mixta que comprende muerte, embolismo pulmonar y TVP. La TVP puede ser sintomática o subclínica, detectada sólo por técnicas de imagen ecográfica. A su vez, puede ser proximal (de rodilla para arriba, mucho más peligrosa) y distal (de rodilla para abajo, en venas más pequeñas y menos peligrosa). La variable recomendada por la EMEA excluía la TVP distal. Una variable clínica final compuesta comprendería muerte, EP y TVP sintomática (ya sea proximal o distal). Afortunadamente, estas variables también se recogen en los estudios, aunque como variables secundarias.

La proporción entre TVP y EP o muerte difiere según el tipo de cirugía. En cirugía de cadera, hay más TVP por cada muerte o EP que en cirugía de rodilla (ver gráfico siguiente).

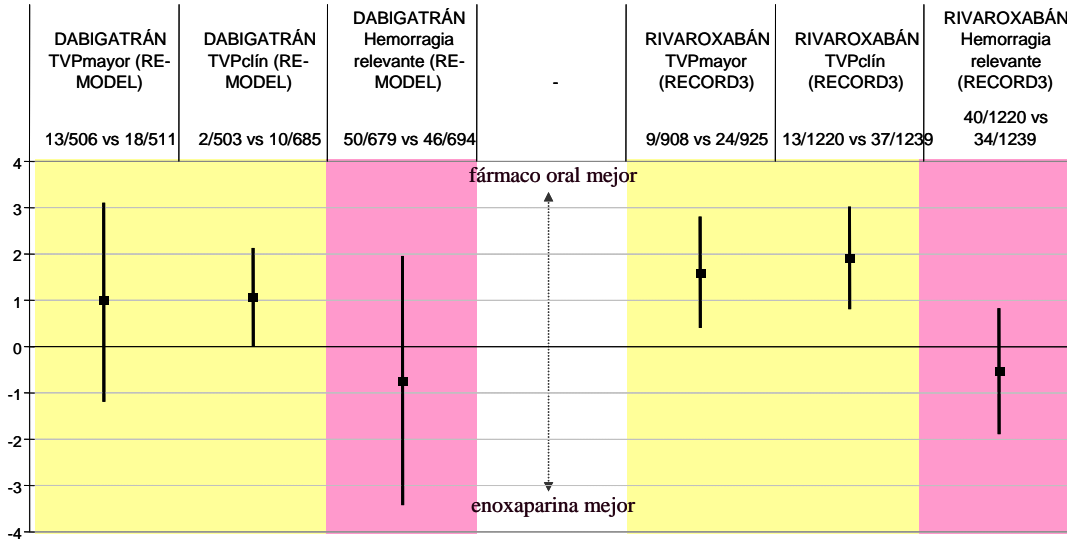


La gráfica anterior presenta el desglose de la variable en el grupo control de los estudios de dabigatrán frente a la pauta europea de enoxaparina (RE-MODEL en rodilla y RE-NOVATE en cadera). Nótese qué reducida es la contribución de TVP sintomática (muerte, EP sintomático y TVP sintomática) con respecto a la variable principal: representa menos del 5% de la misma.

Por tanto, es importante conocer qué ocurre con las variables de mayor relevancia clínica en estos estudios. En las tablas siguientes podemos observarlo; los IC95% han sido obtenidos utilizando una calculadora de riesgo, con los datos aportados en los estudios.

- TVP “mayor”: Muerte + EP + TVP proximal (sintomática o no)
- TVP clínica: muerte + EP sintomática + TVP (proximal o distal) sintomática.

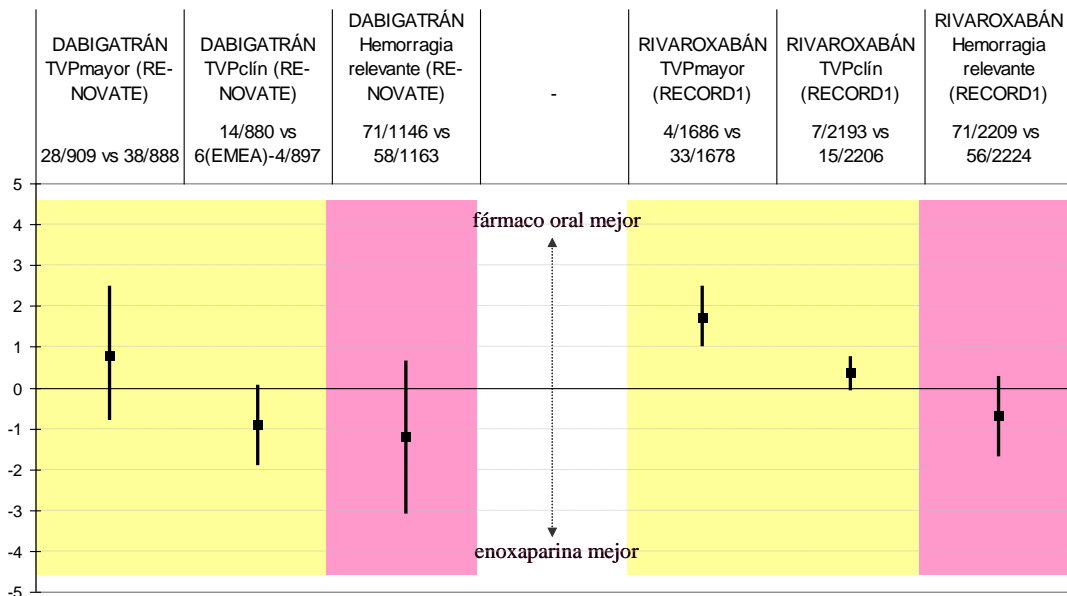
Variables más próximas a relevancia clínica en artroplastia de RODILLA vs. enoxaparina 40 mg/día (RAR e IC95%)



La comparación indirecta de rivaroxabán y dabigatrán en artroplastia de rodilla tiene una validez muy pobre, porque la duración del tratamiento en el estudio RE-MODEL es menor y subóptima (6-10 días). En el CHMP Assessment Report for Pradaxa (EMEA), se refleja: “La duración de la profilaxis en el estudio 1160.25 fue de 6-10 días, y por tanto, subóptima, considerando que, en el tiempo en que el estudio se desarrolló, se recomendaba una duración de al menos 10 días”.

Se observa, para rivaroxabán, una eficacia mayor que enoxaparina para profilaxis de TVP clínica (2,9% vs. 1,1%; RAR=1,8%, NNT=56).

Variables más próximas a relevancia clínica en artroplastia de CADERA vs. enoxaparina 40 mg/día (RAR e IC95%)



En artroplastia de cadera, rivaroxabán muestra una eficacia superior a enoxaparina en las variables subrogadas, que no llega a confirmarse en la variable que comprende muerte y TE sintomático. Por tanto, estimamos que, de existir diferencia frente a enoxaparina en eficacia, esta sería de escasa relevancia y podría compensarse por un riesgo mayor de hemorragia. La comparación indirecta de ambos fármacos orales entre sí podría ser favorable a rivaroxabán en incidencia de TVP clínica: Dabigatrán, 1,59% vs. 0,67% (enoxaparina), y rivaroxabán, 0,32% vs. 0,68% (enoxaparina).

Puesto que la duración del tratamiento, los pacientes y el resultado en el grupo control son similares en ambos estudios, recurrimos a estimar una comparación indirecta entre ambos fármacos. La metodología para este tipo de comparación no está consensuada, pero nos vemos obligados a buscar una solución plausible para responder a la pregunta de si ambos fármacos presentan una eficacia equivalente o no. Comparando entre sí las ramas con dabigatrán y rivaroxabán de ambos estudios en la incidencia de TVP clínica, podemos obtener un análisis similar al que supondría un estudio observacional de cohortes prospectivo, aunque sin la posibilidad de hacer ajustes mediante análisis multivariante. Por tanto, la validez interna de esta comparación podría ser la de un estudio de cohortes o algo inferior. En la tabla siguiente se muestran los cálculos efectuados:

Grupo	Rivaroxabán	Dabigatrán		
N	2193	880		
N° de Eventos	7	14		
Tasa de Eventos	0,003	0,016		
RR	0,20	IC 95%	0,08	0,50
RRR (%)	80	IC 95%	50,46	91,87
ARR	1,3	IC 95%	0,41	2,13
NNT	79	IC 95%	46,92	242,75

Se estima una diferencia estadísticamente significativa para TVP sintomática, favorable a rivaroxabán (1,3%; IC95 0,41%-2,13%). Esta diferencia puede ser discutida en varios aspectos:

- La validez interna de esta comparación indirecta es limitada: similar o inferior a la de un estudio de cohortes.
- Su relevancia clínica es modesta, con una RAR de 1,3% cuyo IC95% llega a diferencias inferiores al 1%: (0,41%-2,13%). El NNT es de 79 pacientes (47-243).

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

Se dispone de un metanálisis previsto en el desarrollo clínico, que unifica los ensayos clínicos pivotaes⁴. El informe EMEA indica que el metanálisis sólo puede ser exploratorio, no confirmatorio. El significado clínico de este meta-análisis parece muy discutible, ya que combina estudios en rodilla y cadera, con diferentes duraciones del tratamiento y diferentes pautas en el grupo control (uno de los estudios usa la pauta “americana”). El resultado es que no hay diferencias significativas entre dabigatrán y enoxaparina en la variable principal.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

La mayoría de Guías Clínicas no han incorporado los nuevos anticoagulantes orales, pero las que lo han hecho (p. ej., la guía NICE¹¹), señalan dabigatrán al mismo nivel que las HBPM.

Duración recomendada de la profilaxis en las diferentes guías de referencia ¹	
Cadera	Rodilla
-Ficha Técnica dabigatrán: 4-5 semanas en total -Ficha Técnica rivaroxabán: 4 semanas	-Ficha Técnica dabigatrán: 10 días en total -Ficha Técnica rivaroxabán: 2 semanas
-ACCP 2008: Más de 10 días y hasta 5 semanas -SECOT 2009: 4-6 semanas -NICE 2007: 4-5 semanas -NICE draftt 2009: 4-5 semanas (en revisión) -Uptodate 2009: 4-5 semanas	-ACCP 2008: Más de 10 días y hasta 5 semanas -SECOT 2009: 4-6 semanas -NICE 2007: 10-14 días -NICE draftt 2009: 10-14 días (en revisión) -Uptodate 2009: 7-10 días

Evaluaciones previas por organismos independientes

- **Clínica Universitaria de Navarra:** Eficacia y seguridad similares a enoxaparina. Se recomienda no incluir y se deja como tratamiento para continuar la profilaxis tras el alta.
- **Hospital Universitario Son Dureta:** Considera dabigatrán, rivaroxabán y enoxaparina como medicamentos de balance beneficio/riesgo similar. El informe recomienda incluir como equivalentes terapéuticos, pero la Comisión de Farmacia y Terapéutica finalmente decide no incluirlo.
- **Hospital de la Santa Creu i Sant Pau:** No contiene posicionamiento terapéutico. Señala la no-inferioridad en la variable principal, avisando que los estudios carecen de poder estadístico para conocer los resultados en los eventos más graves (muerte, EP).

Evaluaciones internacionales¹:

- **UKMi London New Drugs Group**
 - Dabigatrán¹²: En eficacia es no inferior a enoxaparina, pero los márgenes de no inferioridad son muy altos y pueden presentar poco poder para detectar diferencias clínicas, reduciendo la confianza en las conclusiones. Conveniencia mejor. La elección depende del coste y la seguridad. Se necesitan estudios más amplios, el programa REVOLUTION que se prevé para 34.000 pacientes, puede aportar información mejor sobre seguridad.
 - Rivaroxabán¹³: La ventaja es la conveniencia. Las tasas de sangrado mayor son bajas en los ensayos, y se precisan más estudios. Señala la presencia de posibles eventos cardiovasculares, debido a un potencial efecto rebote.
- **Scottish Medicines Consortium NHS Scotland**
 - Dabigatrán¹⁴ es aceptado para su uso en el NHS en prevención del tromboembolismo en adultos con cirugía electiva de reemplazo total de cadera y de rodilla.
 - Rivaroxabán¹⁵ es aceptado para su uso en el NHS en prevención del tromboembolismo en adultos con cirugía electiva de reemplazo total de cadera y de rodilla.
- **NICE**
 - Dabigatrán¹⁶ se recomienda como una opción para la prevención primaria de cirugía mayor ortopédica. Se considera una opción coste-efectiva de forma similar a otros tratamientos efectivos recomendados por NICE como son las HBPM y fondaparinux¹⁷.
 - Rivaroxabán¹⁸ se recomienda como una opción para la prevención del tromboembolismo en adultos con cirugía electiva reemplazo total de cadera y de rodilla. En este informe se concluye: *“El comité observó que, si bien la*

variable principal indica que rivaroxabán es superior a enoxaparina y dabigatrán, algunas de las estimaciones puntuales favorecen a enoxaparina. También observó que el riesgo relativo de hemorragia relevante favorece a enoxaparina y dabigatrán. El Comité concluyó que, comparativamente, rivaroxabán, enoxaparina y dabigatrán presentan costes y beneficios muy similares en la prevención del TEV”.

- **MTRAC.** Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee.
 - Dabigatrán¹⁹: Categoría B: Para prescripción de forma restringida en condiciones definidas. Categoría Q3: Evidencia fuerte, lugar en terapéutica bajo. Se considera adecuado para prescripción por médicos generales. Sin embargo el comité recomienda que para mejor conveniencia del paciente y mejora del cumplimiento, un curso entero del tratamiento debería ser dispensado a los pacientes cuando son dados de alta del hospital después de la cirugía ortopédica.
 - Rivaroxabán²⁰: Categoría B: Para prescripción de forma restringida en condiciones definidas. Categoría Q3: Evidencia fuerte, lugar en terapéutica bajo. Comentario similar al anterior.
- **Agencia Canadiense CEDAC²¹:** La agencia canadiense recomienda no incluir dabigatrán, debido a que los resultados del estudio REMOBILIZE muestra que con enoxaparina 30 mg/12h que es la posología aprobada en Canadá, se presentan menos eventos tromboembólicos de forma significativa y relevante.
- **FDA Advisory Committee Briefing Document²²:** Rivaroxabán: En un análisis integrado de todos los ensayos fase 3, la incidencia de trombosis venosas sintomáticas fue de 0,6% para rivaroxabán y de 1.3% para enoxaparina. EL riesgo de hemorragias graves es algo mayor con rivaroxabán, con un 0,39% frente a un 0,21% para enoxaparina. Este comité aprobó por mayoría dar un informe favorable para la FDA, pero en su informe 19-03-09, indica que "existe evidencia consistente de mayor riesgo hemorrágico con rivaroxabán que con enoxaparina", y que "no hay evidencia de superioridad de rivaroxabán sobre enoxaparina en TEV sintomático o muerte".

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

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

Los efectos adversos más frecuentes fueron náuseas (20.5% / 25%), vómitos (16.8% /16.8%), estreñimiento (11.9% / 12.3%), insomnio (7.8% / 8.1%), edema periférico (6.4% / 5.9%), y secreción de la herida quirúrgica (7.0% / 4.7%).

Tabla 11			
	Dabigatrán %	Enoxaparina %	p
Náuseas	20,5	25	
Vómitos	16,8	16,8	
Estreñimiento	11,9	12,3	
Insomnio	7,8	8,1	
Edema periférico	6,4	5,9	<0,05
Secreción herida	7,0	4,7	<0,05
Hipokalemia	1,6	0,9	<0,05

El riesgo hemorrágico se valoró específicamente en los ensayos clínicos pivotaes (ver apartado siguiente).

6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos.

Con dabigatrán han aparecido hemorragias, que pueden llegar a ser graves, incluso en pacientes seleccionados por un riesgo no elevado de hemorragia, como son los incluidos en los ensayos clínicos pivotaes. El riesgo de sangrado clínicamente relevante de dabigatrán, rivaroxabán y enoxaparina puede consultarse en las tablas de eficacia y seguridad en variables clínicamente relevantes del apartado 5.2.b. A continuación, se exponen los datos de los estudios frente a la pauta europea de enoxaparina.

Riesgo de sangrado. Comparado con pauta de enoxaparina 40 mg/24h					
Variable evaluada en el estudio	DABIGATRÁN 220 mg/día	ENOXAPARINA A 40 mg/día	Diferencia Riesgo Absoluto	p	NNH
RE-MODEL					
Hemorragia mayor	10/679 (1,5%)	9/694 (1,3%)	+0,2%	Ns	NA
Hemorragia no mayor clínic. relevante	40/679 (5,9%)	37/694 (5,3%)	+0,6%	Ns	NA
Hemorragia menor	60/679 (8,8%)	69/694 (9,9%)	-1.1%	Ns	NA
RE-NOVATE					
Hemorragia mayor	23/1146 (2,0%)	18/1154 (1,6%)	+0,4%	Ns	NA
Hemorragia no mayor clínic. relevante	48/1146 (4,2%)	40/1154 (3,5%)	+0,7%	Ns	NA
Hemorragia menor	70/1146 (6,1%)	74/1154 (6,4%)	-0,3 %	Ns	NA

Hemorragia mayor o grave: Hemorragia mortal, o en órgano vital, o clínicamente manifiesta y asociada a reducción de Hb 20g/L o más, o clínicamente manifiesta y que requiere transfusión de dos o más unidades de concentrado de hematíes o de sangre total, justifica un cese de tratamiento o motiva una reintervención.
Hemorragia no mayor clínicamente relevante: en lugar distinto de la zona quirúrgica, que provocó un descenso brusco de la Hb y la transfusión de ≥ 2 unidades de sangre.
Hemorragia menor o leve: aquella que no cumple criterios de gravedad.

El estudio RE-LY²³ analiza una indicación distinta, como es la profilaxis en fibrilación auricular. Los datos de dicho estudio, incluyendo los de seguridad, sólo se analizan por intención de tratar, a pesar de que el abandono en ese estudio es muy importante, especialmente en la rama de dabigatrán. Es decir, se están dando incidencias de efectos adversos, teniendo en cuenta en denominador muchos pacientes que no han recibido tratamiento completo con dabigatrán.

En cualquier caso, dicho estudio supone una experiencia clínica ampliada con dabigatrán, y aporta datos relevantes de seguridad a largo plazo (ver tablas siguientes²⁴).

Variables relacionadas con la coagulación ²³	Dabigatrán 110 mg (N=6015)	%/año	Dabigatrán 150 mg (N=6076)	%/año
Variable primaria de seguridad				
Sangrado mayor	322	2,71%	375	3,11%
Variable primaria de seguridad desglosada				
Sangrado mayor amenazante para la vida	145	1,22%	175	1,45%
Sangrado mayor sin riesgo vital	198	1,66%	226	1,88%
Sangrado mayor gastrointestinal	133	1,12%	182	1,51%
Variables secundarias de seguridad				
Sangrado menor	1566	13,16%	1787	14,84%
Sangrado mayor o menor	1740	14,62%	1977	16,42%
Sangrado intracraneal	27	0,23%	36	0,30%
Sangrado extracraneal	299	2,51%	342	2,84%
Ictus, embolismo sistémico, embolismo pulmonar, infarto de miocardio, muerte o sangrado mayor	844	7,09%	832	6,91%

Otras variables de toxicidad relevantes²³	Dabigatrán 110 mg (N=6015)	%	Dabigatrán 150 mg (N=6076)	%
Dispepsia	701	11,7%	688	11,3%
Temblor	486	8,1%	506	8,3%
Disnea	557	9,3%	580	9,5%
Edema periférico	473	7,9%	478	7,9%
Fatiga	399	6,6%	401	6,6%
Tos	344	5,7%	348	5,7%
Dolor torácico	312	5,2%	377	6,2%
Dolor dorsal	316	5,3%	314	5,2%
Artralgia	270	4,5%	335	5,5%
Nasofaringitis	337	5,6%	330	5,4%
Fibrilación auricular	377	6,3%	397	6,5%
Diarrea	330	5,5%	357	5,9%
Infección del tracto urinario	273	4,5%	289	4,8%
Infección del tracto respiratorio superior	288	4,8%	285	4,7%

6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.

Según el informe para FDA²², el riesgo de hemorragias graves es algo mayor con rivaroxabán, con un 0,39% frente a un 0,21% para enoxaparina:

“Los datos aportados en esta nueva solicitud de fármaco, demuestran que para pacientes con reemplazo total de cadera o rodilla, la administración de rivaroxabán para profilaxis de la TVP y EP aumenta la incidencia de hemorragia en comparación del control activo con enoxaparina, de acuerdo con los resultados de las variables de hemorragia relevante sola o combinada con hemorragia en la herida quirúrgica o hemorragia no relevante clínicamente, valoradas por el comité de eventos hemorrágicos.

Es conocido (según la ficha técnica) que la reacción adversa más común asociada a enoxaparina es el riesgo de hemorragia. La evidencia de que la administración de rivaroxabán pudiera conducir a hemorragia en significativamente más pacientes que enoxaparina aumenta esta alerta de seguridad para rivaroxabán en comparación con placebo, en el escenario de la profilaxis de TEV y EP tras cirugía de reemplazo total de cadera y rodilla”.

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales⁴

Contraindicaciones

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

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Insuficiencia hepática:

Los pacientes con elevación de las enzimas hepáticas >2 LSN se excluyeron de los ensayos clínicos. Por lo tanto, no se recomienda su uso en esta población. El valor de ALT debe determinarse como parte de la evaluación preoperatoria estándar.

Riesgo hemorrágico:

Se recomienda una estrecha monitorización clínica (en busca de signos de sangrado o anemia) durante el período de tratamiento, especialmente en las siguientes circunstancias que pueden aumentar el riesgo de hemorragia: enfermedades asociadas con un mayor riesgo de hemorragia, tales 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. Los pacientes con insuficiencia renal moderada presentan un aumento en la exposición a dabigatrán. En pacientes <50 kg y en ancianos los datos disponibles son limitados. En estos casos, dabigatrán debe utilizarse con precaución y se requiere una estrecha monitorización clínica (en busca de signos de sangrado o anemia) durante el tratamiento. Si se presentaran hemorragias graves, debe interrumpirse el tratamiento e investigarse la causa de la hemorragia. Los medicamentos que pueden incrementar el riesgo de hemorragia no deben administrarse de forma concomitante con dabigatrán o deben ser administrados con precaución.

Pacientes con riesgo de mortalidad quirúrgica alto y con factores de riesgo intrínseco de episodios tromboembólicos:

Los datos de eficacia y seguridad de dabigatrán disponibles en estos pacientes son limitados y por lo tanto deben ser tratados con precaución.

Anestesia espinal/anestesia epidural/punción lumbar:

En pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor, no puede excluirse la aparición de hematomas epidurales o espinales que pueden producir parálisis a largo plazo o permanente, al utilizar de forma concomitante dabigatrán y anestesia espinal/epidural o punción espinal. El riesgo de aparición de estos efectos adversos raros puede ser mayor con el uso de catéteres epidurales permanentes tras una intervención o el uso concomitante de otros medicamentos que afectan la hemostasia. Por lo tanto, no se recomienda el uso de dabigatrán en pacientes a los que se administra anestesia mediante catéteres epidurales permanentes tras una intervención. La administración de la primera dosis debe realizarse como mínimo dos horas después de retirar el catéter. Estos pacientes requieren exploraciones frecuentes en cuanto a signos y síntomas neurológicos.

Cirugía de fractura de cadera:

No se dispone de datos sobre el uso de dabigatrán en pacientes sometidos a cirugía de fractura de cadera. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento en estos pacientes.

Las cápsulas duras de Pradaxa[®] contienen el colorante amarillo anaranjado (E110), que puede producir reacciones alérgicas.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Anticoagulantes y medicamentos antiagregantes plaquetarios:

No se recomienda el uso concomitante de dabigatrán con los siguientes tratamientos: heparinas no fraccionadas y derivados de heparina, heparinas de bajo peso molecular (HBPM), fondaparinux, desirudina, medicamentos trombolíticos, antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, clopidogrel, ticlopidina, dextrano, sulfpirazona y antagonistas de la vitamina K. Debe tenerse en cuenta que la heparina no fraccionada puede administrarse a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso central o arterial desobstruido.

Interacciones relacionadas con el perfil metabólico de dabigatrán etexilato y dabigatrán:

Ni dabigatrán etexilato, ni dabigatrán son metabolizados por el sistema del citocromo P450, y no ejercen efectos *in vitro* sobre las enzimas del citocromo P450 humano.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE): al administrar Dabigatrán simultáneamente con diclofenaco, no se vio alterada la exposición plasmática de ninguno de los dos fármacos. Sin embargo, debido al riesgo de hemorragia, especialmente con AINE con semividas de eliminación >12 horas, se recomienda una estrecha vigilancia en busca de signos de hemorragia.

Interacciones con transportadores:

Amiodarona: Amiodarona es un inhibidor de la glicoproteína-P transportadora, y dabigatrán etexilato es un sustrato de este transportador. Al administrar dabigatrán simultáneamente con amiodarona, el grado y la velocidad de absorción de la amiodarona y su metabolito activo DEA no se vieron alterados prácticamente. El AUC y la C_{max} de dabigatrán aumentaron en un 60% y 50% respectivamente. No se ha establecido claramente el mecanismo de acción. En base a

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

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

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

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

Interacciones relacionadas con la alteración del pH gástrico:

Pantoprazol: al administrar dabigatrán conjuntamente con pantoprazol, se observó una reducción del área bajo la curva de concentración plasmática/tiempo de dabigatrán de aproximadamente el 30%. El pantoprazol y otros inhibidores de la bomba de protones se administraron simultáneamente con dabigatrán en ensayos clínicos y no se observaron efectos sobre la hemorragia o la eficacia.

Ranitidina: la administración de ranitidina conjuntamente con dabigatrán no ejerció ningún efecto clínicamente relevante sobre el grado de absorción de dabigatrán.

Embarazo:

No existen datos suficientes sobre la utilización de Dabigatrán en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo en seres humanos. Las mujeres en edad fértil deben evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento con dabigatrán etexilato. Dabigatrán no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

Lactancia:

No existen datos clínicos sobre el efecto de dabigatrán en el lactante durante el periodo de lactancia. El periodo de lactancia natural debe interrumpirse durante el tratamiento con dabigatrán.

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

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

Es necesario tener en cuenta las interacciones y precauciones. La toma habitual es de dos cápsulas/24 h (no 1 c/12h). La primera toma es de la mitad de dosis, y eso podría dar lugar a errores. Otra posibilidad de error es la duplicidad terapéutica (HBPM + dabigatrán).

Un Addendum especial sobre Dabigatrán de la Guía SECOT²⁵ contiene dos puntos que podrían ser discutibles, y que sería interesante comentar con los prescriptores:

1. La duración del tratamiento con dabigatrán se presenta en las recomendaciones de esta forma (ver cuadro):

✓ En cirugía de la artroplastia total de cadera y de rodilla, esta Guía recomienda utilizar dabigatrán etexilato a las dosis y en la forma que se ha mencionado en este addendum y viene reflejada en su ficha técnica, con un **Grado A de recomendación**.

✓ La profilaxis se prolongará entre 4 y 6 semanas en la prótesis total de cadera con un **Grado A de recomendación**, y lo mismo en la prótesis total de rodilla con un **Grado B de recomendación**.

A pesar de que en el primer punto se remite a la ficha técnica, el segundo punto parece inducir a pensar que el tratamiento con dabigatrán en rodilla debe ser de 4-6 semanas, en lugar de los 10 días establecidos en ficha técnica. Esto puede hacer que se prolongue la profilaxis tromboembólica en la práctica, sobre todo, al contar ahora con un fármaco oral.

Entendemos que ni la evidencia, ni la ficha técnica de dabigatrán, avalan un adecuado balance beneficio/riesgo si se prolonga el tratamiento con este fármaco, aparte de que los costes se triplicarían o cuadruplicarían.

2. Sobre la adherencia al tratamiento, establece lo siguiente:

DOSIFICACIÓN Y RECOMENDACIONES POSOLÓGICAS

La administración oral de dabigatrán va a mejorar mucho la comodidad y el cumplimiento terapéutico de los pacientes sometidos a profilaxis postoperatoria después de cirugía ortopédica mayor. La dosis estándar recomendada es de 220 mg (2 cápsulas de 110 mg) al día, iniciando con la mitad de la dosis (1 cápsula de 110 mg) entre 1 y 4 horas después de la intervención. Esta dosificación es común para todos los enfermos, sin ajuste por género, etnia o peso (rango entre 50 y 110 Kg), pero no por edad, puesto que, como hemos mencionado anteriormente, la población senil superior a los 75 años debería tomar una dosis única de seguridad de 150 mg (2 cápsulas de 75 mg) iniciando con

Se quiere prever un gran aumento de la adherencia (cumplimiento) con dabigatrán. Sin embargo, no hemos podido encontrar ningún estudio que avale tal afirmación.

Sólo hemos encontrado un estudio indexado donde se determina la adherencia a HBPM en profilaxis tromboembólica ambulatoria²⁶: el 95,8% de los pacientes recibían al menos el 80% de las dosis prescritas. Se trata de una adherencia muy elevada, que difícilmente podría

superarse con un fármaco oral. La experiencia publicada con otros fármacos orales en uso profiláctico (antiagregantes, antihipertensivos, etc.) muestra que la adherencia es baja y es preciso insistir a los pacientes sobre la necesidad de recibir el tratamiento, informándoles sobre la utilidad del mismo.

7. AREA ECONÓMICA

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

Existe dificultad para comparar los costes de tratamiento debido a la duración del mismo, que es distinta según la ficha técnica en rodilla, y que en el caso de rivaroxabán tiene carácter de recomendación. El cálculo se complica al tener en cuenta el número de comprimidos del envase, que –puesto que la estancia es variable- puede contener un número no determinado de comprimidos o jeringas que el paciente no utiliza. Otro problema es la duración de la estancia, que estimamos en torno a 9 días, tanto en la cirugía de reemplazo total de cadera (estudio RE-NOVATE, y datos de HU Son Dureta¹), como en la de rodilla (datos del HU Son Dureta¹). Finalmente, nos encontramos con una posible reducción del precio, especialmente de enoxaparina, que ya se produce debido a negociaciones públicas, y que puede hacer oscilar el precio de enoxaparina hospitalaria en valores inferiores a 1,50€, posibilidad que también se ha puesto de manifiesto para dabigatrán en una de las alegaciones del fabricante al informe preliminar. Por último, la administración de enoxaparina supone un coste adicional por visitas de enfermera a domicilio, ya que hay pacientes que no son capaces o no pueden autoadministrársela (el NICE los estima en un 13%).

Para esta aproximación al coste, asumimos que no se desperdicia ningún comprimido ni jeringa, que la estancia es de 9 días, y utilizamos el PVL+IVA de los tres fármacos. El coste de enfermería no se calcula, se considera aparte.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a sus alternativas			
Nombre	DABIGATRÁN ETEXILATO Pradaxa®	RIVAROXABÁN Xarelto®	ENOXAPRINA Clexane®
Presentación para profilaxis	Cap de 110 mg Cap de 75 mg	Comp recub 10 mg No comercializado en España, pero a punto de aprobarse.	40mg/4000ui jer
Posología en cirugía ortopédica Según ficha técnica	220 mg /día. Primera dosis la mitad.	10 mg/día	40mg (4000 UI) /24h u
Coste día de Tratamiento	2 comprimidos: 3,54€ PVL IVA 5,52€ PVP IVA (según BOT)	4,07€ PVL IVA 5,75€ PVP IVA (según BOT)	2,73€ PVL IVA 3,90€ PVP IVA
Días de tratamiento en Qx de rodilla (según ficha técnica)	10 (19 compr.). Asumimos que se da tto. completo en hospital.	14: 9 hospital, 5 ambulatorios	Máx. 4 semanas. Asumimos 14 días: 9 hosp., 5 ambul.
Coste completo de Tratamiento en Qx de rodilla PVL+IVA	33,63€ en hospital 0 € en AP 33,63€ totales	36,63€ hospital 28,75€ en AP 65,38€ totales	24,57€ hospital 19,50€ ambul. 44,07€ totales
Diferencia (coste incremental)	referencia	+ 31,75€ (un 94% más)	+10,44€ (+diferencial por coste de administración)
Días de tratamiento en Qx de cadera (según ficha técnica)	28-35. Tomamos 35 días. 9 en hospital (17 compr.) y 24 ambulatorios	35. 9 en hospital y 24 ambulatorios	Máx. 4 semanas. Tomamos 28 días: 9 en hospital y 19 ambulatorios.
Coste completo de Tratamiento en Qx de cadera PVL+IVA	30,09€ en hospital 132,48€ en AP (el 81,5%) 162,57€ totales	36,63€ en hospital 138,00€ en AP 174,63€ totales	24,57€ en hospital 74,10€ en AP 98,67€ totales
Diferencia (coste incremental)	referencia	+12,06€	-63,90€ (+diferencial por coste de administración)

En artroplastia de rodilla, si se da íntegro en el hospital el tto. de 10 días con dabigatrán, el coste resulta casi la mitad que el coste con rivaroxabán (asumiendo 14 días de tto, según ficha técnica), y sería incluso inferior al de enoxaparina (además de ahorrar las visitas domiciliarias para administración subcutánea). La ventaja de coste frente a enoxaparina es por la limitación del tratamiento en ficha técnica a 10 días.

En artroplastia de cadera, el coste de dabigatrán y rivaroxabán resulta muy similar, y ambos resultan más caros que enoxaparina, aunque habría que añadir el ahorro por evitar la administración subcutánea domiciliaria.

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

Coste Eficacia Incremental (CEI) Variables binarias						
Referencia	Tipo de resultado	VARIABLE evaluada	Medicamento con que se compara	NNT (IC 95%)	Coste incremental	CEI (IC95%)
-	comodidad	Evitar administración parenteral	Enoxaparina 40mg/24h en artroplastia de cadera	1(28 administraciones s.c.)	63,90€	63,90€ (2,28€/administración)
			Enoxaparina 40mg/24h en artroplastia de rodilla	1 (14 administraciones s.c.)	-10,44€	-10,44€ (-1,04€/administración)
Comparación indirecta estudios RE-NOVATE y RECORD1(ver aptdo. 5.2b)	eficacia	% pacientes con tromboembolismo sintomático	Rivaroxabán en artroplastia de cadera	79 (47-243) favorable a rivaroxabán	12,06€	953€ (567-2.931)

Cada administración parenteral que se evita con dabigatrán, supone un coste de 2,68€ en artroplastia de cadera, y en rodilla, supone además un ahorro de 1,04€. Como ahorro asociado, hay que tener en cuenta proceso de adiestramiento necesario para la administración subcutánea (tiempo de enfermería), y en pacientes en los que esto no es posible, la administración diaria del tratamiento por la enfermera.

En cuanto a la eficacia diferencial con rivaroxabán, según los datos de eficacia obtenida por comparación indirecta entre los ensayos RE-NOVATE y RECORD-1 (con una validez bastante reducida), por cada paciente adicional en el que se evite un tromboembolismo sintomático (TVP sintomático, EP sintomático o muerte) gracias al uso de rivaroxabán en lugar de dabigatrán, el coste adicional estimado es de 953€, aunque también es compatible con un CEI de 567€ y 2.931€. Hay que recordar que, en artroplastia de rodilla, rivaroxabán añade un 75% al coste, sin beneficio alguno.

7.2.b-Coste eficacia incremental estudios publicados

Wolowacz et al. realizan un estudio de coste utilidad. Desde la perspectiva del NHS británico, teniendo en cuenta el coste de la administración del fármaco, con dabigatrán se reducen los gastos en comparación con enoxaparina 40 mg una vez al día. El coste de la profilaxis para los pacientes prótesis de cadera, incluyendo los medicamentos y los costes de administración, se estimó en 153€ para dabigatrán y 265€ para enoxaparina (8€ de enfermería del hospital durante el tiempo estancia, 102€ para las visitas domiciliarias de enfermería para la administración después del alta hospitalaria, 2€ más en gastos de control de los medicamentos).

Los autores determinan diferencias clínicamente irrelevantes entre dabigatrán y enoxaparina en cuanto a años de vida ajustados por calidad (AVAC). Ver tabla.

Estudio de Wolowacz SE	Reemplazo total de rodilla			Reemplazo total de cadera		
	Dabigatrán	Enoxaparina	incremento	Dabigatrán	Enoxaparina	incremento
AVAC ganados por paciente	7,647	7,639	0,007	8,432	8,26	0,006
Costes 2008 en €	659	678	-19	438	551	-113

El estudio estima costes en libras; los hemos pasado a euros al cambio de 14.11.2009 (0,891 libras/€).

El NICE evalúa costes¹⁸ y considera que dabigatrán se administra por vía oral, mientras que las HBPM y fondaparinux son administrados por inyección subcutánea. Una parte de los pacientes no pueden o no quiere realizar la administración de inyecciones subcutáneas, este grupo puede requerir visitas diarias de las enfermeras para ayudar a garantizar el cumplimiento de la medicación. El costo unitario por visita a la casa de una enfermera es de aproximadamente 27€. El fabricante estima que el 13% de los pacientes con reemplazo de cadera no pueden o no quieren realizar la administración (tabla siguiente).

Fármaco	Dosis diaria	Coste diario	Días de tto. artroplastia de cadera	Días de tto. artroplastia de rodilla	Coste tto. (artroplastia de cadera)	Coste tto. (artroplastia de rodilla)
HBPM	4000 u.	4,47€	30	8	134,23€	35,79€
Fondaparinux	2,5 mg	7,44€	30	8	223,49€	59,60€
Dabigatrán	210 mg	4,70€	30	8	140,94€	37,58€

El coste diario de HBPM se estima en 4,40€, en consonancia con la media ponderada usada en el informe económico sanitario. El análisis de costes de la prescripción sugiere que la HBPM más prescrita es enoxaparina (4,47€/día). Dalteparina (3,15€/día) y tinzaparina (4,28€/día) también son prescritas.

Coste de la administración de HBPM y fondaparinux en pacientes con artroplastia de cadera	
Proporción estimada de pacientes que no pueden administrársela	13%
Número estimado de visitas necesarias	20
Coste por visita domiciliaria	26,85€
Coste medio estimado por paciente	69,35€

Se dispone de un estudio farmacoeconómico publicado en Mayo del 2008 en la revista *Orthopade*, en el cual se hace una valoración económica del gasto derivado del uso de heparinas de bajo peso molecular en comparación con el uso de dabigatrán en pacientes que han sido sometidos a cirugía de cadera²⁷. Valora el gasto en 6 hospitales alemanes. Se concluye que el uso de dabigatrán supone un ahorro de 2,43€ por paciente (en hospitales donde practican la cirugía) y de 1,40€ por paciente (en hospitales de rehabilitación).

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

Teniendo en cuenta los datos aportados por informes hospitalarios, especialmente el de Son Dureta¹, podemos aproximar una incidencia anual de 35 reemplazos totales de cadera y 40 de rodilla para un hospital medio de 500 camas.

Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales frente a enoxaparina, con el beneficio de evitar administración parenteral

Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	NNT	Impacto económico anual	Unidades de beneficio anuales
35 (cadera)	63,90€	1 paciente (28 inyecciones)	5.048,10€*	35 pac. (980 inyecc. evitadas)
40 (rodilla)	-10.04€	1 paciente (14 inyecciones)	-140,56€*	40 pac. (560 inyecc. evitadas)
Total: 75 pac.			4.907,54€*	75 pac. (1.540 inyecc. evitadas)

* Habría que restar los costes asociados a la administración parenteral de HBPM.

Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales de rivaroxabán frente a dabigatrán, con el beneficio (posible, no demostrado) de evitar tromboembolismos sintomáticos* en artroplastia de cadera (no en rodilla).

Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	NNT	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
35 (cadera)	12,06€	79*	422,10€	0,44*
40 (rodilla)	31,75€	No procede	1.270,00 €	0
Total: 75 pac.			1.692,10€	0,44*

* TVP sintomático, EP sintomática o muerte. Beneficio clínico estimado por comparación indirecta (validez dudosa).

Interpretación: Se estima que durante un año serán tratados en nuestro hospital un total de 75 pacientes con el nuevo fármaco. El coste anual adicional para el sistema sanitario (hospital y AP) será de 2.649€ (a lo que habría que restar el coste asociado a las administraciones parenterales de HBPM). En esos 75 pacientes se evitará un total de 1.540 inyecciones. Usar rivaroxabán supondría un coste adicional de 1.692€ anuales, y es posible que se evitaran 0,44 casos anuales de tromboembolismo sintomático (TVP sintomática, EP sintomático o muerte).

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

El 81,5% del gasto en artroplastia de cadera será en AP (0 en rodilla) -ver tabla del punto 7.1. Eso supone 344€ anuales.

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

Multiplicando por 30 los importes estimados para un hospital medio de 500 camas, obtenemos 147.226€ a nivel de Andalucía, mientras que el uso de rivaroxabán supondría 50.760€ adicionales.

En cualquier caso, habría que restar el coste asociado a la administración parenteral de HBPM. 1.050 pacientes estimados para artroplastia de cadera, suponiendo que el 13% precisaran administración domiciliaria (según dato del NICE), implicarían 136 pacientes, con un total de 2.457 inyecciones ambulatorias.

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

Criterios primarios de selección de medicamentos

EFICACIA

En eficacia, dabigatrán etexilato es no inferior a enoxaparina en TVP (variable subrogada), y no presenta diferencias estadísticamente significativas en tromboembolismo sintomático. Sin embargo, el estudio pivotal en la cirugía de rodilla tiene una duración subóptima del tratamiento, por lo que los datos son precarios.

SEGURIDAD

En seguridad, dabigatrán no muestra diferencias estadísticamente significativas con enoxaparina en hemorragia relevante. Dada la novedad del fármaco y sus alteraciones farmacocinéticas en pacientes ancianos, con insuficiencia renal, etc., habrá que esperar a la farmacovigilancia postcomercialización para asignarle una seguridad similar a la de HBPM.

Balance beneficio-riesgo

En consecuencia, el balance beneficio-riesgo podría ser similar a HBPM en los ensayos clínicos pivotaes, aunque lo consideraríamos ligeramente inferior a las HBPM atendiendo a la novedad del fármaco (ligera incertidumbre de seguridad, que se compensa parcialmente por la abundante experiencia que supone el estudio RE-LY, aunque en otra indicación) y a duración demasiado reducida del tratamiento en cirugía de rodilla (ligera incertidumbre en eficacia).

Criterios secundarios de selección de medicamentos

CONVENIENCIA

En comodidad, dabigatrán evita la administración parenteral.

COSTE

El coste adicional que supone dabigatrán en esta indicación es muy reducido, y probablemente se vea compensado totalmente al evitar los costes asociados a la administración parenteral en pacientes no autosuficientes.

Frente a Rivaroxabán:

La eficacia de rivaroxabán, estimada de comparaciones indirectas en cadera, podría ser superior (NNT=79) para TE sintomático (TVP sintomático, EP sintomático o muerte). En rodilla, la comparación indirecta es imposible, porque la duración del tratamiento en el ensayo de dabigatrán es subóptima (6-10 días).

La seguridad de ambos fármacos parece similar, y queda pendiente de la farmacovigilancia postcomercialización. Con dabigatrán tenemos datos ampliados de seguridad gracias al estudio RE-LY en fibrilación auricular.

La comodidad de ambos fármacos es similar, salvo que la posología de rivaroxabán es siempre de un comprimido diario, y la de dabigatrán es de uno el primer día y dos el resto (en una sola toma diaria).

El coste es superior para rivaroxabán, pero a nivel andaluz, el coste diferencial global en esta indicación es muy reducido (menos de 60.000€). No estimamos que considerarlos como equivalentes terapéuticos supusiera un ahorro relevante por competencia de precios en esta indicación, aunque sí podría serlo en cuando indicaciones nuevas sean aprobadas, si presentasen un nivel de beneficio/riesgo equivalente.

En consecuencia, las evidencias analizadas indican que dabigatrán y rivaroxabán presentan un balance beneficio/riesgo sin diferencias clínicamente relevantes frente a enoxaparina y entre sí.

Para más información sobre Rivaroxabán en esta indicación, consultar el informe correspondiente de la GFTHA.

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

Alternativa terapéutica equivalente a rivaroxabán y heparinas de bajo peso molecular.

8.3 Indicaciones y servicios aprobados.

Profilaxis tromboembólica en cirugía ortopédica programada de rodilla o cadera. La duración del tratamiento será de 28-35 días (cadera) o 10 días (rodilla).

Traumatología y Cirugía Ortopédica.

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

No.

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

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

9.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Puigvetós F, Perriñez L. Dabigatrán. Prevención de tromboembolismo en cirugía electiva de sustitución de prótesis de rodilla y de cadera. Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Son Dureta. Revisión 14.04.2009 (actualización 25.06.2009). Disponible: <http://genesis.sefh.es> [consultado 10.11.2009].
2. Marín, Ortega A : Informe Dabigatrán. Clínica Universitaria. Universidad de Navarra (13/02/2009). Disponible: <http://genesis.sefh.es> [consultado 10.11.2009].
3. CIM. Servicio de Farmacia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Dabigatrán etexilato para la prevención primaria de tromboembolismos venosos en adultos sometidos a cirugía programada de reemplazo total de cadera o de rodilla. Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica. 26/03/09. Disponible: <http://genesis.sefh.es> [consultado 10.11.2009].
4. Pradaxa®. European Public Assessment Report (EPAR). European Medicines Agency (EMA). 2008. Disponible: <http://www.emea.europa.eu> [consultado 10.11.2009].

5. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products for prophylaxis of high intra- and post-operative venous thromboembolic risk. CPMP/EWP/707/98 Rev.1 corr. London, 15.11.2007. Disponible: <http://www.emea.europa.eu> [consultado 10.11.2009].
6. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing low-molecular-weight-heparins. EMEA/CHMP/BMWP/118264/2007. London, 19.3.2009. Disponible: <http://www.emea.europa.eu> [consultado 10.11.2009].
7. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, Niek van Dijk C, Frostick SP, et al. for the RE-MODEL Study Group. 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.
8. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, Niek van Dijk C, Frostick SP, et al., for the RE-NOVATE Study Group. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial (RENOVA-TE) *Lancet* 2007;370:949–56.
9. The RE-MOBILIZE Writing Committee: Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplast* 2009;24(1):1-9.
10. Xarelto®. European Public Assessment Report (EPAR). European Medicines Agency (EMA). 2008. Disponible: <http://www.emea.europa.eu> [consultado 10.11.2009].
11. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee replacement surgery in adults. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2008 Sep. 26 p. (Technology appraisal guidance; no. 157). Resumen. Disponible: <http://www.guideline.gov> [consultado 10.11.2009].
12. UKMi London New Drugs Group: Dabigatran for the prevention of venous thromboembolism. APC/DTC Briefing document. Aug 2008.
13. UKMi London New Drugs Group: Rivaroxaban (Xarelto). Oct 2008.
14. Scottish Medicines Consortium NHS Scotland. Dabigatran 466/08. Jun 2008.
15. Scottish Medicines Consortium NHS Scotland. Rivaroxaban 519/08. Dec 2008.
16. NICE. Final appraisal determination. Dabigatran for the prevention of venous thromboembolism after total hip or total knee replacement in adults. Jul 2008.
17. NICE. Technology appraisal guidance 157. Dabigatran for the prevention of venous thromboembolism after total hip or total knee replacement in adults. Issue date. Sep 2008.
18. NICE. Final appraisal determination. Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after total hip or total knee replacement in adults. Feb 2009.
19. MTRAC. Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee. Dabigatrán. Verdict and summary. Sep 2008.
20. MTRAC. Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee. Rivaroxaban Verdict and Summary. Jan 2009.
21. CEDAC. Canadian Agency for drugs and technologies in Health. Final recommendation on reconsideration. Dabigatrán etexilate. 21 Jan 2009. Ver también: CEDAC Ndegwa S, Moulton K, Argáez C. Dabigatran or Rivaroxaban Versus Other Anticoagulants for Thromboprophylaxis After Major Orthopedic Surgery: Systematic Review of Comparative Clinical-Effectiveness and Safety. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; May 2009.
22. FDA Advisory Committee Briefing Document. Cardiovascular and renal Drugs Advisory Committee New Drug Application (NDA) 22-406: Rivaroxabán oral tablets, Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C., for the prophylaxis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in patients undergoing hip replacement or knee replacement surgery. Mar 19, 2009.
23. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al.; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
24. Sierra J, Alegre E. Dabigatrán en fibrilación auricular. Informe básico Génesis. Octubre de 2009. Pendiente de publicación en: <http://genesis.sefh.es>
25. Grupo de estudio de tromboembolismo de la SECOT. Guía de Profilaxis Tromboembólica en Cirugía Ortopédica y Traumatología. Addendum (Dabigatrán),

2009.

26. Karlinski M, Stolarczyk A, Siuda M, Ziókowski M. Compliance with Low Molecular Weight Heparin in ambulatory orthopedic patients. *Ortop Traumatol Rehabil* 2006;8(6):633-8.
27. Wilke T, Neumann K, Klapper U, Messer I, Werner A, Seidel U, Röleke D. [Oral anticoagulation after major hip or knee replacement surgery: a process-driven managerial pharmaco-economic analysis in German hospitals]. *Orthopade* 2008;37(5):448-56.

EVALUACIÓN: Conclusiones finales del Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

Fecha de evaluación por el Comité: 10.12.2009

Decisión adoptada por el Comité:

El medicamento es de una eficacia y seguridad comparable a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas. Además no aporta ninguna mejora en la relación coste-efectividad. Sin embargo, se estima que su incorporación a los procedimientos de compra podría suponer ventajas en la gestión. Por tanto, SE INCLUYE EN LA GUÍA COMO ALTERNATIVA TERAPÉUTICA EQUIVALENTE a las opciones existentes (rivaroxabán y heparinas de bajo peso molecular), por lo que el fármaco concreto que existirá en cada momento será el que resulte del procedimiento público de adquisiciones

La duración del tratamiento será de 10 días en cirugía de rodilla, y de 28-35 días en cadera.

ANEXO
APARTADO 1 del informe modelo base

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

Los autores/revisores de este informe, declaran:

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

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

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

Nombre, fecha y firma:

Emilio J. Alegre del Rey, Jesús Sierra Sánchez, Rocío Castaño

-Se consideran contrato, becas y ayudas:

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

-No se consideran para la declaración de conflicto de intereses

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

ANEXO: PROPUESTAS Y ALEGACIONES AL BORRADOR PUBLICADO PREVIAMENTE

Propuestas o alegaciones al borrador público		
Autor. Cargo. Centro, sociedad o empresa.	Texto de la alegación	Respuesta
<p>Jesús Martín Mirelis. Gerente de relaciones con Hospitales. Boehringer Ingelheim España, S.A.</p>	<p>Argumentaciones a la evaluación de dabigatrán por el SAS hoja 1 Seguridad y eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Existe experiencia clínica previa con los inhibidores directos de la trombina, en la que se demuestra que es un mecanismo de acción adecuado para la anticoagulación. Datos de eficacia y seguridad con inhibidores directos de la trombina (inyectables: hirudina, bivalirudina, desirudina. También se dispone de amplia información gracias al antecedente de Ximelagatran (extenso programa de desarrollo clínico). • Se menciona en varios puntos que la profilaxis de rodilla es subóptima (10 días). El desarrollo clínico se realizó de acuerdo a las guías en ese momento (Geerts WH, 2004), posteriormente las recomendaciones se han ido modificando. (Geerts WH, 2008), las nuevas guías recomiendan entre 10 y 35 días de tromboprofilaxis después de una artroplastia electiva de rodilla. Por ello consideramos que el tratamiento no es subóptimo ya que muchas guías así lo aconsejan actualmente y con este periodo de tratamiento ha sido aprobado por la EMEA y la AEM. Se dispone de datos de eficacia y seguridad del uso de dabigatrán en prevención de TEV hasta 35 días en el EECC RENOVAE en cadera. • No se comenta el punto, a nuestro criterio relevante al tratarse de un anticoagulante, de disponer de dos dosis de dabigatrán (eficacia y seguridad demostradas) para poder adaptar a perfiles de pacientes de mayor riesgo (mayores 75 años, IR moderada), como aconseja la FDA a rivaroxaban (FDA Advisory Committee Briefing. 2009) En la evaluación se habla de alteraciones farmacocinéticas de dabigatrán en ancianos e IR, para cuestionar la seguridad. Justamente por ello se dispone de una dosis reducida de 150mg/día). De igual modo, para una mayor seguridad se administra una dosis mitad en la primera toma, justo tras la cirugía, momento de mayor riesgo de sangrado. Para un anticoagulante, lo mas simple o cómodo puede que no sea lo más seguro, es muy importante poder ajustar la medicación anticoagulante para asegurar la máxima seguridad. • En los EECC de dabigatrán, siempre se han utilizado las definiciones mas estrictas de hemorragia mayor (según criterios ISTH): Transfusión de > 2 unidades hematíes, Hemorragias en sitio quirúrgico, Descenso de Hb > 2g/dl comparando pre y post cirugía. (Hull RD 2009) Consistencia en las definiciones de hemorragia mayor que se han mantenido iguales en todas las fases del desarrollo clínico (estudios Fase II, III) En los estudios BISTRO de Fase II, como en los estudios REMODEL, RENOVAE y REMOBILIZE, las tasas de hemorragia mayor para enoxaparina han sido consistentes con la literatura publicada (Valores entre un 1,3% - 1,6%),a diferencia de rivaroxaban que presenta datos con tasas muy inferiores. Dabigatran siempre a presentado todos los datos relacionados con hemorragias en el punto quirúrgico en los estudios publicados • Respecto al riesgo hemorrágico de rivaroxabán, que se expresa como tal en el informe, indicar que hay publicaciones que además de las mencionadas, también están publicadas y ponen en evidencia el perfil hemorrágico de rivaroxabán, debido a la diferencia con respecto a la definición de hemorragia mayor (distinta en los estudio Fase II ODIX a los de fase III RECORD),se 	<p>No parece relevante añadir nada más al apartado correspondiente, que la información objetiva e incluida en ficha técnica sobre el mecanismo de acción. Si ese mecanismo de acción es más o menos adecuado, será algo que se comprueba en los ensayos clínicos fase III.</p> <p>Es precisamente la propia EMEA la que señala este problema. En el CHMP Assessment Report for Pradaxa (EMA), se refleja: "La duración de la profilaxis en el estudio 1160.25 fue de 6-10 días, y por tanto, subóptima, considerando que, en el tiempo en que el estudio se desarrolló, se recomendaba una duración de al menos 10 días". Es una recomendación que se mantiene actualmente. Incluimos la fuente en el informe.</p> <p>Es más, el problema no sería tanto la duración del tratamiento con dabigatrán, sino la utilizada para enoxaparina. Al utilizar también 6-10 días para enoxaparina, la eficacia de dabigatrán se ha enfrentado con un comparador subóptimo, según recomendaciones citadas por la EMEA.</p> <p>Ya se mencionan en el informe las particularidades sobre posología. No vemos oportuno añadir más consideraciones.</p> <p>En el informe, como puede apreciarse, se han tenido en cuenta los datos de hemorragia disponibles en los estudios, y sobre ellos se ha hecho la evaluación.</p> <p>La carta de Gómez-Outón se refiere únicamente a la reducida incidencia de hemorragia mayor en el estudio RECORD4, y precisamente refiere que en la evaluación por la FDA se ha hallado una incidencia de sangrado con rivaroxabán superior</p>

	<p>han publicado recientemente los comentarios de algunos autores en revistas de alto impacto como Lancet. (Gómez-Outes A, 2009 de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ; Raju NC, 2009; Longo UG, 2009; Van Thiel D, 2009).</p> <ul style="list-style-type: none"> Finalmente, señalar que los resultados del estudio RE-LY, dabigatrán en la prevención de ictus en pacientes con fibrilación auricular (Connolly SJ, 2009), aportan datos relevantes de seguridad a largo plazo (hasta 3 años de tratamiento) tanto desde el punto de vista hepático como de complicaciones hemorrágicas, en mas de 18.000 pacientes. <p>Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, Ray JG. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest. 2004;126(3 Suppl):338S-400S</p> <p>Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, Colwell CW; American College of Chest Physicians. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008;133(6 Suppl):381S-453S</p> <p>Hull RD; Yusen RD; Bergqvist D. Assessing the safety profiles of new anticoagulants for major orthopedic surgery thromboprophylaxis. Clin Appl Thromb Hemost . 2009;15(4), 377-388</p> <p>Gómez-Outes A, Suárez-Gea ML, Blázquez-Pérez A, Pozo-Hernández C, Vargas-Castrillón E. Rivaroxaban versus enoxaparin after total knee arthroplasty. Lancet. 2009;374(9691):682</p> <p>Raju NC, Dimmitt S, Eikelboom JW. Rivaroxaban versus enoxaparin after total knee arthroplasty. Lancet. 2009;374(9691):681.</p> <p>Longo UG, Maffulli N, Denaro V. Rivaroxaban versus enoxaparin after total knee arthroplasty. Lancet. 2009;374(9691):681-2.</p> <p>Van Thiel D, Kalodiki E, Wahi R, Litinas E, Haque W, Rao G. Interpretation of benefit-risk of enoxaparin as comparator in the RECORD program: rivaroxaban oral tablets (10 milligrams) for use in prophylaxis in deep vein thrombosis and pulmonary embolism in patients undergoing hip or knee replacement surgery. Clin Appl Thromb Hemost. 2009;15:389-94.</p> <p>Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al.; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;361:1139-51.</p>	<p>a enoxaparina en el resto del programa RECORD, que incluye los estudios RECORD 1-3. Son precisamente estos –y no el RECORD 4– los que hemos analizado en el presente informe.</p> <p>No habíamos analizado el estudio RELY porque se trata de una indicación distinta. Es cierto que ese estudio supone una experiencia clínica ampliada con dabigatrán, y lo incluimos en la revisión, en el apartado de seguridad. Sin embargo, los datos del estudio RE-LY, incluyendo los de seguridad, son por intención de tratar, a pesar de que el abandono en ese estudio es muy importante, especialmente en la rama de dabigatrán. Es decir, se están dando incidencias de efectos adversos, teniendo en cuenta en denominador muchos pacientes que no han recibido tratamiento completo con dabigatrán, y comparándolos con una rama de enoxaparina en la que el abandono era menor. Esto distorsiona la posibilidad de un análisis objetivo, y precisaríamos cotejar datos también por protocolo, para garantizar que los datos de seguridad son correctos.</p> <p>No obstante, esta experiencia clínica adicional, creemos que es relevante en el apartado de seguridad, e infuye también en las conclusiones de la evaluación y en el posicionamiento final del fármaco, lo cual queda reflejado en el informe final.</p>
<p>Jesús Martín Mirelis. Gerente de relaciones con Hospitales. Boehringer Ingelheim España, S.A.</p>	<p>7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.</p> <p>Para esta aproximación al coste, asumimos que no se desperdicia ningún comprimido ni jeringa, que la estancia es de 9 días, y que el coste de HBPM intrahospitalario es de 1,50€/u. El coste de enfermería no se calcula, se considera aparte.</p> <p>Para este calculo, la asunción del precio de Heparina a 1,50 € debido a ofertas derivadas del actual procedimiento negociado en vigor , debe ser equitativa al PVL de Dabigatrán , usando el PVL en ambos casos, ya que el coste de Dabigatrán al SAS mediante ofertas no erosionará el precio actual de Enoxaparina, pudiendo firmar un acuerdo con el SAS al respecto.</p> <p>8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital.</p> <p>No procede.</p> <p>8.3 Indicaciones y servicios aprobados.</p> <p>No procede.</p> <p>Cinco Hospitales del SAS han incluido Dabigatrán en sus GFT después de sus correspondientes Comisiones de Farmacia e Informes de evaluación.</p> <p>Los Hospitales incluidos son:</p> <p>Virgen del Rocío-Sevilla Virgen de las Nieves- Granada Clínico San Cecilio-Granada Carlos Haya-Málaga Clínico Virgen de la Victoria-Málaga</p> <p>Entendemos que sus evaluaciones y valoraciones deben ser tenidas en cuenta para la elaboración de este informe, tanto por su actualidad, son mas recientes que algunas de las evaluaciones Génesis incluidas por lo que es posible que no se hayan incluido en Génesis aún, como</p>	<p>De acuerdo, se modifica este punto y se tiene en cuenta el PVL de enoxaparina.</p> <p>Estos apartados se encontraban pendientes de la decisión final. Se han desarrollado ahora.</p> <p>Cuando en el punto 8.3, el epígrafe enuncia “servicios aprobados”, no se refiere a centros en los que se ha aprobado el fármaco, sino a si la prescripción del fármaco se restringe a determinados servicios médicos.</p> <p>No forma parte del procedimiento evaluador de la GFTHA, recabar información de todos aquellos centros que han estudiado y aprobado o denegado el fármaco. Sí incluimos generalmente aquellos informes publicados en la colaboración Génesis. Por otra parte, el Comité de Actualización de la GFTHA cuenta con profesionales de diversos centros andaluces que aportan su perspectiva específica. Así, por ejemplo, en el HU Virgen del Rocío, dabigatrán se ha incluido exclusivamente en pacientes que presentan trombopenia por heparina.</p>

	<p>por referirse a Hospitales de Andalucía en los que ya se está utilizando Dabigatrán.</p>	
<p>Jesús Martín Mirelis. Gerente de relaciones con Hospitales. Boehringer Ingelheim España, S.A.</p>	<p>Argumentaciones a la evaluación de dabigatrán por el SAS hoja 3: Datos económicos y</p> <p>Se realizó un estudio farmacoeconómico para evaluar la relación coste efectividad entre dabigatrán etexilato (220 mg/día vía oral) y enoxaparina (40 mg/día vía subcutánea) en profilaxis primaria del tromboembolismo venoso (TEV) tras prótesis total de cadera (PTC) y rodilla (PTR) desde la perspectiva del SNS español. Los resultados mostraron que la profilaxis primaria con dabigatrán etexilato fue dominante con respecto a enoxaparina, a semejante eficacia y seguridad dabigatrán presentó un coste menor que enoxaparina (189€ y 53€ por paciente en PTC y PTR respectivamente), debido principalmente a la diferencia en los costes de la administración subcutánea versus la oral .</p> <p>Ref: Gonzalez-Rojas, N. Vieta, A. Monreal, M. Wolowacz, S. Economic analysis of dabigatran etexilate for the primary prevention of venous thromboembolism following total hip and knee replacement in Spain. Value in Health 2009; 12 (7) (Research poster abstracts)</p> <p>Gonzalez-Rojas, N. Vieta, A. Monreal, M. Wolowacz, S. Análisis económico de Dabigatrán Etexilato en prevención primaria del tromboembolismo venoso en prótesis total de cadera y rodilla. Farmacia Hospitalaria 2009; 33 (Esp Congr).</p> <p>Manuscrito aceptado pendiente de publicación</p>	<p>Hemos analizado el estudio de González-Rojas et al. en su artículo finalmente publicado: González Rojas N, Vieta A, Monreal M, Wolowacz SE. Análisis económico de Dabigatrán Etexilato en prevención primaria del tromboembolismo venoso en prótesis total de cadera y rodilla. Farmacia Hospitalaria 2009;33 (esp. Congreso):253. Si bien la comunicación resumida es en sí insuficiente para valorar los detalles del estudio. Parece que se trata de un análisis coste-efectividad, tomando como efectividad de dabigatrán una ganancia en años de vida de 0,018-0,020 en profilaxis de cirugía de reemplazo de cadera y rodilla, respectivamente, y frente a enoxaparina. No encontramos consistencia entre esos datos de partida y los resultados de los ensayos clínicos, que no muestran diferencias significativas en eventos sintomáticos entre dabigatrán y enoxaparina.</p> <p>Por eso, el análisis de coste directo-efectividad lo hemos centrado en la ventaja que supone frente a enoxaparina, no ya una inexistente mayor eficacia, sino la comodidad y conveniencia, tanto para el paciente como para el sistema sanitario, que supone sustituir la administración parenteral por la oral, y el resultado nos parece aceptable para dabigatrán y rivaroxabán.</p>