

INFORME
D'AVALUACIÓ
COMPARADA
I DICTAMEN
PHF-APC*
N. 2/2012



Dabigatran Pradaxa®

Indicació avaluada: Prevenció de l'ictus i l'embòlia sistèmica en pacients amb fibril·lació auricular no valvular i com a mínim un factor de risc

COMPARADOR: warfarina

Punts clau

- Dabigatran 150 mg és superior a warfarina (dosi ajustada per a un INR 2-3) en la prevenció de l'ictus i l'embòlia sistèmica en pacients amb fibril·lació auricular i com a mínim un factor de risc cardiovascular. Cal remarcar que aquesta superioritat no es va observar amb la dosi de 110 mg, que només va poder demostrar no inferioritat enfront de warfarina.
- La magnitud de l'efecte de dabigatran 150 mg enfront de warfarina en la prevenció de l'ictus i l'embòlia sistèmica és major en pacients amb un mal control de l'INR i no es va observar en els centres que van aconseguir un millor control de l'INR.
- No hi ha diferències en el risc d'hemorràgies majors entre dabigatran 150 mg i warfarina. En el cas de la dosi de 110 mg la incidència d'hemorràgies majors és menor que amb warfarina.
- Dabigatran mostra un menor risc d'hemorràgia intracranial enfront de warfarina encara que aquests resultats s'han de confirmar en condicions de pràctica clínica habitual.
- L'administració de dabigatran 150 mg s'ha associat a un major risc de dispèpsia i sagnat gastrointestinal.
- La pauta recomanada de dabigatran és de dues vegades al dia. A diferència de la warfarina no necessita controls periòdics de l'INR ni ajustos de dosificació.
- Dabigatran presenta un menor nombre d'interaccions alimentàries i farmacològiques que els anticumarínics (encara que no n'està exempt).
- No es disposa d'antídot específic, la qual cosa en dificulta el maneig en cas d'anticoagulació excessiva o situacions d'urgència
- Dabigatran està contraindicat en pacients amb insuficiència hepàtica i amb insuficiència renal greu (aclarament de creatinina -CICr- <30 ml/min).
- Dabigatran aporta benefici en situacions concretes i constitueix una alternativa adequada als AVK en pacients amb hipersensibilitat o contraindicació específica als AVK; pacients en tractament amb AVK en els quals no és possible mantenir el control de l'INR dins del rang terapèutic (2-3)¹ malgrat un compliment correcte o en els quals no es pot monitorar adequadament l'INR.

Paraules clau: fibril·lació auricular, dabigatran, antagonistes de la vitamina K, warfarinas

¹ Es considerarà que el control de l'INR és inadequat quan el percentatge de valors d'INR dins del rang terapèutic sigui inferior al 60% en un període de valoració com a mínim dels darrers 6 mesos

NOM COMERCIAL I PRESENTACIONS

Pradaxa® càpsules de 150 mg i 110 mg (Boehringer Ingelheim)

EXCIPIENTS DE DECLARACIÓ OBLIGATÒRIA

Groc ataronjat (E110)

CODI ATC

B01AE07

PROCEDIMENT D'AUTORITZACIÓ

Centralitzat

DATA D'AUTORITZACIÓ

Agost 2011

CONDICIONS DE DISPENSACIÓ

Amb recepta mèdica. Requereix visat d'inspecció

DATA D'AVALUACIÓ

Novembre 2012

* Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments d'Atenció Primària i Comunitària del Servei Català de la Salut

Lloc en terapèutica

La fibril·lació auricular és l'arítmia cardíaca més freqüent i la seva prevalença augmenta amb l'edat, essent del 8,5% en els majors de 60 anys. És la causa més freqüent d'accidents cerebrovasculars i cardioembòlics, i és un factor de risc d'isquèmia cerebral¹.

El maneig de pacients amb fibril·lació auricular ha d'incloure tant el tractament de l'arítmia com la prevenció d'embòlies. Actualment, per a la prevenció de l'íctus i l'embòlia sistèmica en pacients amb fibril·lació auricular no valvular amb un risc tromboembòlic elevat (CHADS₂ ≥2), es recomana el tractament amb un anticoagulant cumarínic antagonista de la vitamina K (AVK), ajustant-ne la dosi per mantenir un INR adequat (2-3)².

Dabigatran etexilat és un inhibidor competitiu i reversible de la trombina³. Els seus principals avantatges enfront dels AVK són: no necessitar controls analítics periòdics de l'INR ni els ajustos de dosificació corresponents; un risc menor d'interaccions amb alguns components de la dieta i amb alguns medicaments (encara que no n'està exempt); i un temps d'espera menor abans de cirurgia. Entre les seves limitacions

destaca l'absència d'un antídote específic que permeti el seu maneig en cas de sobredescoagulació o situació d'emergència. Addicionalment, s'ha observat una major tendència a patir un infart agut de miocardi en pacients tractats amb dabigatran enfront de warfarina i les dades sobre la seva seguretat a llarg termini són escasses.

Malgrat que la dosi de 150 mg ha mostrat superioritat enfront de warfarina sense incrementar el risc de sagnat major, és possible que aquest benefici observat depengui en gran manera del nivell de control de l'INR. Els pacients en tractament amb un AVK i un control adequat de l'INR no es beneficiarien del canvi de teràpia a dabigatran.

Per tant, dabigatran aporta benefici en situacions concretes i constitueix una alternativa adequada als AVK en pacients amb hipersensibilitat o contraindicació específica als AVK; pacients en tractament amb AVK en els quals no és possible mantenir el control de l'INR dins del rang terapèutic (2-3) malgrat un compliment correcte o en els quals no es pot monitorar adequadament l'INR.

Resum de les principals característiques farmacològiques del medicament avaluat

Indicacions aprovades³

Indicació avaluada:

Dabigatran etexilat ha estat autoritzat per a la prevenció de l'íctus i de l'embòlia sistèmica en pacients adults amb fibril·lació auricular no valvular, amb un o més dels factors de risc següents:

- Ictus, atac isquèmic transitori o embòlia sistèmica previs.
- Fracció d'ejecció ventricular esquerra <40%.
- Insuficiència cardíaca simptomàtica classe ≥ 2 de l'escala New York Heart Association (NYHA).
- Edat ≥ 75 anys.
- Edat ≥ 65 anys associada a una de les comorbilitats següents: diabetis mellitus, malaltia coronària o hipertensió.

Altres indicacions:

Prevenió primària d'episodis tromboembòlics venosos en pacients adults sotmesos a cirurgia de reemplaçament total de maluc o cirurgia de reemplaçament total de genoll (presentacions de 75 mg i 110 mg).

Únicament les presentacions de 150 i 110 mg han estat aprovades en la nova indicació.

Mecanisme d'acció³

El dabigatran etexilat és un profàrmac que després de l'absorció oral es transforma, mitjançant hidròlisi, en dabigatran, un potent inhibidor directe de la trombina, competitiu i reversible. Atès que la trombina permet la transformació del fibrinogen a fibrina en la cascada de la coagulació, la seva inhibició impedeix la formació de trombes. Dabigatran també inhibeix la

trombina lliure, la trombina unida a fibrina i l'agregació plaquetària induïda per trombina.

Dades farmacocinètiques³

Dabigatran presenta un inici d'acció ràpid, assoleix concentracions plasmàtiques màximes a les 0,5-2 hores, mentre que warfarina les assoleix entre 1 i 9 hores. Quant al metabolisme, a diferència de warfarina i acenocumarol, dabigatran no es metabolitza pel citocrom P 450.

Els aliments no afecten la biodisponibilitat de dabigatran però incrementen en 2 hores el temps requerit per assolir les concentracions plasmàtiques. La seva unió a proteïnes plasmàtiques és baixa (34%-35%) i la seva semivida és de 12-14 hores. Dabigatran s'elimina principalment de forma inalterada per l'orina (85%).

Posologia i forma d'administració³

La dosi recomanada de dabigatran en aquesta nova indicació és de 150 mg dues vegades al dia (DA150), podent-se considerar individualment la dosi de dabigatran 110 mg dues vegades al dia (DA110) en pacients amb risc tromboembòlic sota risc elevat d'hemorràgia. Es recomana la dosificació de 110 mg dues vegades al dia en pacients de ≥ 80 anys (pel major risc d'hemorràgia), així com en els que pateixin gastritis, esofagitis o reflux gastrointestinal (pel major risc d'hemorràgia gastrointestinal greu).

Les càpsules de dabigatran s'han d'empassar senceres amb aigua, amb o sense aliments. En cas d'oblit, es pot prendre la dosi oblidada de dabigatran fins 6 hores abans de la pròxima dosi programada. A partir de les 6 hores, s'ha d'ometre la dosi oblidada.

Dades d'eficàcia

L'eficàcia de dabigatran ha estat estudiada en un únic assaig clínic, fase III, aleatoritzat i multicèntric (assaig RE-LY), que va comparar dabigatran amb warfarina mitjançant un estudi amb un disseny de no inferioritat en primera instància, i a continuació una anàlisi de superioritat. Totes les anàlisis es van fer per intenció de tractar⁴ (vegeu la Taula 1 de l'Annex I).

L'estudi va incloure 18.113 pacients amb fibril·lació auricular no valvular amb almenys un dels factors de risc següents: ictus o accident isquèmic transitori previ; fracció d'ejecció ventricular esquerra <40%; insuficiència cardíaca simptomàtica de classe ≥ 2 de l'NYHA; edat ≥ 75 anys o 65-74 i associada a diabetis mellitus, hipertensió o malaltia coronària. D'altra banda, es van ex-

Taula 1: Característiques de l'assaig clínic pivotal

Estudis	Disseny i qualitat	Objectiu principal	Població	Intervenció	Seguiment
RE-LY Connolly 2009 ⁴	ACA, multicèntric, cegament doble per a grups dabigatran, obert grup warfarina Disseny de no inferioritat	Comparar l'eficàcia i seguretat de dabigatran (2 dosis, cegament doble) enfront de warfarina (obert)	Pacients amb fibril·lació auricular i risc augmentat d'ECV. N=18.113	DA110 mg 2v/d DA150 mg 2v/d Control Warfarina (dosi ajustada segons INR)	2 anys

ACA: assaig clínic aleatoritzat; ECV: esdeveniments cardiovasculars.

cloure els pacients que presentaven: valvulopatia greu; ictus recent; condició que augmentés el risc d'hemorràgia; ClCr <30 ml/min; malaltia hepàtica activa (elevació dels enzims hepàtics >2 vegades el límit superior al valor normal i hepatitis activa); i embaràs. Els pacients van ser distribuïts de forma aleatòria en tres branques de tractament: dabigatran 110 mg i 150 mg i warfarina a dosi ajustada en funció de l'INR (de 2,0 a 3,0). Dabigatran i warfarina van ser comparats de forma oberta, mentre que les dues dosis de dabigatran es van comparar de forma cega. En els pacients aleatoritzats a warfarina, el percentatge mitjà de temps dins del rang terapèutic (INR=2-3) va ser del 64,4%². La mitjana del seguiment de l'assaig va ser de dos anys⁴.

En totes les branques es va permetre l'ús concomitant de l'àcid acetilsalicílic (AAS) o un altre antiagregant plaquetari. També es va permetre l'ús concomitant de quinidina fins als dos anys de l'inici de l'estudi, moment en què es va prohibir per la possibilitat d'interacció amb dabigatran⁴.

La variable principal d'eficàcia estudiada va ser l'aparició d'ictus o episodi embòlic sistèmic. El criteri de no inferioritat establert va ser que el límit superior de l'IC 97,5% del risc relatiu (RR) d'aparició d'ictus o embolisme sistèmic amb dabigatran en comparació de warfarina fos <1,46.

Els resultats respecte a la taxa anual d'ictus o episodis embòlics van ser: 1,53%, 1,11% i 1,69% per a DA110, DA150 i warfarina, respectivament. Els dos grups de tractament amb dabigatran van complir la condició de no inferioritat enfront de warfarina, (RR=0,91; IC95% 0,74-1,11) per a DA110 i (RR=0,66; IC95% 0,53-0,82) per a DA150². No obstant això, només la dosi de 150 mg va mostrar superioritat enfront de warfarina (RAR=-1,1%; IC95% -1,7% a -0,5%; NNT=92; IC95% 200

a 59). Aquesta diferència entre grups va ser deguda principalment a una reducció en la taxa d'ictus. DA150 va mostrar una reducció significativa enfront de warfarina de tots els tipus d'ictus (hemorràgic i isquèmic o no especificat).

No es van observar diferències significatives en la mortalitat per qualsevol causa entre dabigatran (ambdues dosis) i warfarina. En canvi, la mortalitat per causa cardiovascular va ser significativament inferior per a DA150 (RR: 0,85; IC95% 0,72-0,99) respecte a warfarina, si bé aquesta diferència no es va observar amb la dosi de 110 mg.

Una anàlisi de subgrups⁵ i l'informe de la Food and Drug Administration⁴ indiquen que el benefici de dabigatran només és significatiu en els centres on els pacients tenen pitjor control de l'INR (<66%) amb warfarina⁶. Els resultats dels centres amb millor control de l'INR amb warfarina no reflecteixen superioritat de DA150 enfront de warfarina⁴. Si es millora el monitoratge de l'INR, els beneficis observats per a dabigatran en comparació de warfarina disminueixen. Aquestes dades suggereixen que el benefici de DA150 en relació amb warfarina depèn del grau de control de l'INR per centre.

L'estudi RE-LY presenta algunes limitacions metodològiques. En primer lloc, la comparació de dabigatran amb warfarina té un disseny obert, la qual cosa podria haver afavorit la branca de dabigatran i limitar la validesa interna de l'estudi. A més, els criteris d'exclusió dels pacients suposen deixar fora pacients amb fibril·lació auricular que habitualment són susceptibles de rebre tractament amb un AVK, com els que han patit un ictus recent i aquells amb insuficiència hepàtica o renal (ClCr <30 ml/min), el que podria comprometre la validesa externa.

Dades de seguretat

Reaccions adverses³

La variable principal de seguretat va ser l'aparició d'hemorràgia greu, definida com ≥ 20 g/L de caiguda en l'hemoglobina, transfusió ≥ 2 unitats de sang, o hemorràgia simptomàtica en òrgan o àrea crítica⁴.

En l'estudi RE-LY, el tractament amb dabigatran es va associar a una taxa anual d'hemorràgia greu del 2,71% per a DA110, del 3,11% per a DA150 i del 3,36% per a warfarina. No es van trobar diferències significatives quant al risc d'hemorràgia greu entre DA150 i warfarina. Tanmateix, el risc d'hemorràgia greu va ser significativament menor per a DA110 enfront de warfarina (RR: 0,80; IC95% 0,69-0,93) i enfront de DA150 (RR: 1,16; IC95% 1,00-1,34)⁴ (vegeu l'Annex II).

Quant a les hemorràgies lleus (definides com totes les no incloses en la definició d'hemorràgia greu, anteriorment expressada) les taxes anuals van ser de 13,16%, 14,84% i 16,37%, per a DA110, DA150 i warfarina, respectivament. En aquest cas, el risc va ser significativament inferior per a ambdues dosis de dabigatran respecte a warfarina i superior per a DA150 enfront de DA110. De la mateixa manera, el risc d'hemorràgia intracranial va ser significativament inferior per a dabigatran enfront de warfarina i no va presentar diferències significatives entre ambdues dosis de dabigatran. Tanmateix, el risc d'hemorràgia gastrointestinal greu va ser significativament superior en el grup tractat amb DA150 enfront de warfarina (RR: 1,50; IC95% 1,19-1,89) i enfront de DA110 (RR: 1,36; IC95% 1,09-1,70)⁴.

Respecte als efectes adversos no relacionats amb hemorràgies els del tracte gastrointestinal van ser l'únic esdeveniment advers notificat de manera més freqüent amb dabigatran, assolint diferències significatives en el cas de la dispèpsia (11,8% i 11,13% per a DA110 i DA150 enfront de 5,8% per a warfarina) ($p < 0,001$)⁴.

La taxa anual d'infart de miocardi va ser superior en els grups tractats amb DA150 (0,74%) i DA110 (0,72%) respecte a warfarina (0,53%). Aquestes diferències van fregar la significació estadística en el cas

de DA150 enfront de warfarina (RR: 1,38 [1,00-1,91]; $p = 0,048$)⁴. S'han realitzat estimacions en què s'ha calculat que podria donar-se un infart de miocardi per cada 500 pacients tractats amb dabigatran^{7,8}.

Quant a l'hepatotoxicitat, i considerant que ximelagatran, un altre inhibidor directe de la trombina, va ser retirat el 2006 per aquesta causa⁹, en l'estudi RE-LY no s'ha observat hepatotoxicitat associada a dabigatran⁴. No obstant això, el seguiment és de dos anys, per la qual cosa es desconeix el risc hepàtic a llarg termini i la freqüència amb què s'hauria de realitzar el seguiment de la funció hepàtica. A més, en aquest assaig es van excloure els pacients amb nivells de transaminases > 2 vegades el límit superior de la normalitat. Per això, la fitxa tècnica adverteix que no se'n recomana l'ús en aquesta població.

Les taxes d'abandonaments van ser més altes amb dabigatran que amb warfarina: 15% amb DA110, 16% amb DA150 i 10% amb warfarina el primer any; i del 21%, 21% i 17%, respectivament, el segon any. Entre les causes d'abandonament es pot destacar l'aparició d'efectes adversos greus, la taxa dels quals va ser significativament superior en els grups tractats amb ambdues dosis de dabigatran que en el de warfarina ($p < 0,001$)⁴.

La relació de totes les reaccions adverses medicamentoses (RAM) detectades durant l'estudi RE-LY pot consultar-se en la fitxa tècnica de Pradaxa®.

Altres comentaris sobre seguretat

Quant a la seguretat de dabigatran, un dels inconvenients és que no té un antídote específic, la qual cosa dificultaria la resolució de les urgències hemorràgiques per aquest fàrmac^{3,4}. Igualment, la inexistència d'un antídote pot suposar un problema afegit en pacients anticoagulats que pateixen un accident o un trauma greu⁹ o que han de sotmetre's a una intervenció quirúrgica. La teràpia de suport per a hemorràgies greus hauria d'incloure transfusions de plasma congelat fresc, concentrats de glòbuls vermells, o intervenció quirúrgica.

Les dades de seguretat postcomercialització disponibles mostren que al Japó el tractament amb dabiga-

tran s'ha associat a 81 casos d'efectes adversos greus, incloent-hi hemorràgies gastrointestinals greus. S'han notificat 5 morts (1 pacient amb insuficiència renal i 4 ancians)¹⁰. L'Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitaris ha emès una nota de seguretat que alerta sobre el risc d'hemorràgia en pacients tractats amb dabigatran que presenten insuficiència renal; es recomana mesurar el ClCr abans de l'inici i durant el tractament amb dabigatran, en pacients amb insuficiència renal lleu o moderada i en persones més grans de 75 anys¹¹. El novembre de 2011, l'Agència Europea de Medicaments va comunicar la notificació de 256 casos de mort per hemorràgia en pacients tractats amb dabigatran. El comunicat suggereix que aquest elevat nombre de casos es podria deure a un augment de la notificació a causa que dabigatran és un fàrmac nou i se n'ha incrementat l'ús¹².

Contraindicacions³

- Hipersensibilitat.
- Insuficiència renal greu (ClCr <30 ml/min).
- Hemorràgia activa clínicament significativa.
- Lesions o malalties amb risc significatiu de sagnat major.
- Tractament concomitant amb un altre anticoagulant.
- Insuficiència o malaltia hepàtica que pugui afectar la supervivència.
- Tractament concomitant amb ketoconazole per via sistèmica, ciclosporina, itraconazole i tacrolimús i dronedarona.

Precaucions³

- Insuficiència hepàtica: no es disposa d'informació en aquest grup de pacients i per tant no se'n recomana l'ús.
- Edat ≥75 anys.
- Situacions en què hi ha un risc elevat d'hemorràgia:
 - Presència de factors amb els quals es poden incrementar els nivells de dabigatran: funció renal disminuïda (Clcr 30-50 ml/min); pacients amb pes corporal <50 Kg; inhibidors de la glicoproteïna-p (alguns hi estan contraindicats).

- Ús concomitant de medicaments que afecten l'hemostàsia per inhibició de l'agregació plaquetària (AAS, AINE, clopidogrel), inhibidors selectius de la recaptació de la serotonina (ISRS) o inhibidors selectius de la recaptació de la serotonina-norepinefrina (ISRSN).
- Concurrencia de malalties associades amb un major risc d'hemorràgia, com ara: trastorns de la coagulació congènits o adquirits, trombocitopènia o defectes de la funció plaquetària, malaltia gastrointestinal ulcerosa activa, biòpsia o traumatisme greu recents, hemorràgia intracranial o cirurgia cerebral, espinal o oftàlmica recents, endocarditis bacteriana.
- Cirurgia i intervencions.
- Infart de miocardi.

Recomanacions posològiques abans i després de procediments invasius i d'intervencions quirúrgiques³

L'administració de dabigatran s'ha d'interrompre abans d'una intervenció quirúrgica entre 24-96 hores en funció del risc de sagnat associat al procediment i la funció renal del pacient.

Si és necessària una intervenció aguda, s'ha de discontinuar temporalment el tractament amb dabigatran. La intervenció s'haurà de retardar, si és possible, fins almenys 12 hores després de l'última dosi. Si això no és possible, el risc d'hemorràgia ha de ser valorat davant la urgència de la intervenció.

Interaccions amb aliments i medicaments³

El dabigatran etexilat i el dabigatran no són metabolitzats pel sistema del citocrom P 450 i no exerceixen efectes in vitro sobre els enzims del citocrom P 450 humà.

Els estudis d'interaccions s'han realitzat només en adults. Poden produir-se interaccions significatives amb els anticoagulants i medicaments antiagregants plaquetaris i antiinflamatoris no esteroïdals.

Els inhibidors potents de la proteïna transportadora glicoproteïna-p (GP-p) com ketoconazole via sistèmica, ciclosporina, itraconazole i tacrolimús i dronedarona, in-

teraccionen amb dabigatran augmentant la concentració plasmàtica, per la qual cosa l'ús conjunt hi està contraindicat. Es recomana precaució i un estret seguiment clínic quan dabigatran es combina amb altres inhibidors potents de la GP-p (amiodarona, verapamil, quinidina i claritromicina). Així mateix, s'ha d'evitar l'administració concomitant amb inductors de la GP-p com rifampicina, herba de Sant Joan, carbamazepina o fenitoïna ja que disminueixen la concentració plasmàtica de dabigatran. No es recomana l'administració conjunta de dabigatran i dronedarona per no disposar-se de dades clíniques suficients.

En pacients que reben simultàniament dabigatran i verapamil, s'ha de reduir la dosi de dabigatran a 110 mg dues vegades al dia.

Utilització en grups especials³

Pacients d'edat avançada: Per a pacients ≥ 80 anys es recomana reduir la dosi de dabigatran a 110 mg dues vegades al dia. En pacients entre 75-80 anys la selecció de la dosi s'ha de realitzar partint d'una valoració individualitzada del risc tromboembòlic i d'hemorràgia. En aquest grup d'edat és especialment important una valoració inicial i monitoratge periòdic de la funció renal.

Pacients pediàtrics: No n'està recomanat l'ús en menors de 18 anys a causa de l'absència de dades sobre seguretat i eficàcia.

Insuficiència renal: No és necessari ajustar la dosi en cas d'insuficiència renal lleu (ClCr 50- \leq 80 ml/min). En pacients amb insuficiència renal moderada (ClCr 30- \leq 50 ml/min) s'ha de valorar una reducció de dosi a 110 mg dues vegades al dia si hi ha risc elevat de sagnat. Dabigatran està contraindicat en pacients amb insuficiència renal greu (ClCr <30 ml/min).

Insuficiència hepàtica: No es disposa d'experiència en aquest grup de pacients i per tant no se'n recomana l'ús.

Embaràs: Les dones en edat fèrtil han d'evitar quedar-se embarassades durant el tractament amb dabigatran etexilat. Dabigatran no s'ha d'utilitzar durant l'embaràs si no és que fos clarament necessari.

Lactància: No hi ha dades clíniques sobre l'efecte de dabigatran en el lactant. El període de lactància natural s'ha d'interrompre durant el tractament amb dabigatran.

Fertilitat: No hi ha dades disponibles en humans.

Costos

Cost incremental

En la Taula 2 es descriu el cost per pacient del tractament (dia i any) amb dabigatran oral considerant les presentacions autoritzades per a aquesta indicació. També es mostra el cost farmacològic dels tractaments basats en AVK (warfarina i acenocumarol) i el cost incremental per pacient del dabigatran enfront d'aquests.

Si addicionalment es consideren en el càlcul els costos derivats del monitoratge de l'INR, estimats entre 305-714 €, i l'aplicació del descompte del 7,5% d'acord amb el Reial decret llei 8/2010, s'estima que el cost incremental del canvi d'acenocumarol (anticumarínic més prescrit a Catalunya) a dabigatran etexilat seria de 374 € a 783 €¹³.

Cost-eficàcia incremental (CEI). Estudis publicats

En l'àmbit estatal, es disposa d'una anàlisi cost-efectivitat de dabigatran en la indicació avaluada realitzada amb la participació del laboratori titular¹⁴. Els comparadors utilitzats van ser warfarina en un primer escenari i el patró de prescripció habitual (60% AVK, 30% AAS, 10% no tractats) en el segon. Des de la perspectiva del Sistema Nacional de Salut, els resultats mostren una raó cost-efectivitat incremental de 17.581 euros/anys de vida ajustats per qualitat (AVAQ) i de 14.118 euros/AVAQ en el primer i segon escenari, respectivament.

Taula 2. Comparativa de costos del tractament avaluat davant altres alternatives.

	DABIGATRAN	WARFARINA	ACENOCUMAROL
Presentació*	Pradaxa® 110 mg i 150 mg	Aldocumar® 1 mg Aldocumar® 3 mg Aldocumar® 5 mg Aldocumar® 10 mg	Sintrom® 4 mg Sintrom UNO® 1 mg
Preu envàs (PVP)**	DA110: 98,35 € DA150: 98,35 €	W1: 1,58 € W3: 3 € W5: 3,59 € W10: 5,74 €	AC4: 2,67 € AC1: 1,89 €
Preu unitari	DA110: 1,64 € DA150: 1,64 €	W1: 0,04 € W3: 0,07 € W5: 0,09 € W10: 0,14 €	AC4: 0,13 € AC1: 0,03 €
Posologia	1 comprimit c/12 h	Individualitzada segons INR	Individualitzada segons INR
Cost dia	3,28 €		
Cost tractament anual	1.197,2 €	33 €***	19 € (dades del Catsalut)***
Cost incremental anual enfront dels comparadors de referència	+1.164,2 € (enfront de warfarina). +1.178,2 € (enfront d'acenocumarol)		

AC: acenocumarol; DA: dabigatran; W: warfarina

* Pradaxa® 110 mg i 150 mg envàs 60 comprimits; Aldocumar® totes les presentacions envasos de 40 comprimits; Sintrom® 4 mg: 20 comprimits, Sintrom UNO® 1 mg: 60 comprimits.

** PVP IVA, consultat al Catàleg del Servei Català de la Salut (CatSalut), 19 d'octubre 2012.

*** A causa de la individualització posològica i la variabilitat en cost/dia, els costos anuals es van obtenir a partir de la bibliografia¹³.

Recomanacions d'altres agències avaluadores

La Taula 3 mostra les recomanacions realitzades per diferents agències avaluadores d'àmbit internacional sobre la utilització de dabigatran en la prevenció d'ictus i l'embòlia sistèmica en pacients amb fibril·lació auricular no valvular i com a mínim un factor de risc.

En l'àmbit estatal, l'Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitaris ha publicat recentment unes recomanacions d'ús d'anticoagulants orals en les quals s'inclou dabigatran. Segons aquestes reco-

manacions, se n'hauria de considerar l'ús en: pacients amb hipersensibilitat o contraindicació a AVK; antecedents d'hemorràgia intracranial o ictus isquèmic i alt risc d'hemorràgia intracranial; pacients que pateixen episodis tromboembòlics o hemorràgics malgrat un bon control de l'INR; pacients en els quals no és possible mantenir un control de l'INR malgrat el bon compliment o impossibilitat d'accés al control de l'INR convencional.

Taula 3. Recomanacions realitzades per diferents agències avaluadores internacionals sobre dabigatran en la indicació avaluada

INSTITUCIÓ	ÀMBIT	RECOMANACIÓ
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Regne Unit	Es recomana dabigatran com a opció de tractament en tots els pacients inclosos en la indicació aprovada per l'Agència Europea de Medicaments ¹⁵ .
Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee (MTRAC)	Regió Midlands (Regne Unit)	Es recomana dabigatran com a tractament de segona línia per als pacients tractats amb warfarina en els quals l'estabilització de l'INR a llarg termini és difícil o no s'aconsegueix ¹⁶ .
Scottish Medicines Consortium	Escòcia	Es recomana dabigatran com a opció de tractament en la indicació aprovada ¹⁷ .
National Prescribing Service (NPS)	Austràlia	Es recomana dabigatran com una opció en pacients que no aconseguen un adequat control de l'INR o en els quals el monitoratge de l'INR és difícil o poc pràctic ¹⁸ .
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Canadà	Únicament es recomana dabigatran com a tractament en pacients amb mal control de l'INR i en cas d'al·lèrgia a warfarina ¹⁹ .

Conclusions de l'anàlisi comparativa

L'anàlisi comparativa que condueix al dictamen final s'ha realitzat entre dabigatran i warfarina. S'extrapolen els resultats a acenocumarol que és l'AVK majoritàriament utilitzat en el nostre medi.

1. Eficàcia

Dabigatran 150 mg va ser superior a warfarina en l'aparició d'ictus o episodi embòlic sistèmic.

Conclusió: superior

2. Seguretat

El risc d'hemorràgia greu és inferior per a dabigatran 110 mg, tanmateix no hi ha diferències significatives amb la dosi de 150 mg. Dabigatran s'ha associat a un major risc d'infart de miocardi i d'abandonaments per efectes adversos. Les dades postcomercialització, disponibles posteriorment, informen de morts per hemorràgia greu en els tractats amb dabigatran i aconsellen un monitoratge estret del perfil de seguretat de dabigatran.

Conclusió: inferior

3. Pauta

Dabigatran s'administra dues vegades al dia respecte a una vegada al dia de warfarina. No obstant això, no necessita controls periòdics de l'INR ni ajustos de dosificació corresponents; ni precaucions dietètiques especials; el seu perfil d'interaccions farmacològiques és més favorable que el de warfarina.

Conclusió: superior

4. Cost

El cost del tractament amb dabigatran és superior al cost directe del tractament amb warfarina. El cost anual del tractament amb acenocumarol s'estima en 19 € i el de dabigatran 150 és de 1.197,20 €. L'estalvi previst pel monitoratge de l'INR pot ser molt variable, en funció dels costos periòdics de l'INR que s'han estimat entre 350 i 700 € per any i per pacient.

Conclusió: superior

Dictamen

QUALIFICACIÓ

A

El seu ús és adequat en atenció primària i comunitària

B

El seu ús és adequat en situacions concretes

C

Existeixen alternatives terapèutiques més adequades

Dabigatran aporta benefici en situacions concretes i constitueix una alternativa adequada als AVK en pacients amb hipersensibilitat o contraindicació específica als AVK; pacients en tractament amb AVK en els quals no és possible mantenir el control de l'INR dins del rang terapèutic (2-3) malgrat un correcte compliment o en els quals no es pot monitorar adequadament l'INR.

Annex I. Taules d'evidència

REFERÈNCIA	TIPUS D'ESTUDI I OBJECTIU	POBLACIÓ ESTUDIADA	PAUTA DE TRACTAMENT	VARIABLES DE MESURA	RESULTATS (MESURA / VALORS P / INTERVALS DE CONFIANÇA)	COMENTARIS	QUALITAT DE L'ESTUDI
Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009; 361(12): 1139-51.	<p>ACA, multicèntric, cegament doble per a grups dabigatran, obert grup warfarina.</p> <p>OBJECTIU: Comparar l'eficàcia i la seguretat de dabigatran (dues dosis, ambdues a cegament doble) enfront de warfarina (obert, no cegament) en pacients amb fibril·lació auricular i risc augmentat d'ECV.</p> <p>DISSENY de no inferioritat.</p>	<p>N=18.113 pacients (mitjana d'edat: 71 anys; 63,6% homes).</p> <p>DA110 mg (n=6.015)</p> <p>DA150 mg (n=6.076)</p> <p>Warfarina dosi ajustada (INR) (n=6.022)</p> <p>CRITERIS D'INCLUSIÓ: Pacients amb fibril·lació auricular i almenys una de les condicions següents: ACV o AIT previ; FEVI <40%; ICC classe II (o major) de l'NYHA; edat >75 o 65-74 en cas de DM, HTA o malaltia coronària.</p> <p>CRITERIS D'EXCLUSIÓ: Ictus recent (14 dies) o ictus greu (6 mesos abans); risc augmentat d'hemorràgia, CICr <30 ml/min; elevació dels enzims hepàtics >2 vegades el límit superior al valor normal i hepatitis activa; malaltia valvular greu i embaràs.</p>	<p>POSOLOGIA:</p> <p>DA110 mg 2 v/d</p> <p>DA150 mg 2 v/d</p> <p>Warfarina (dosi ajustada a necessitats del pacient en funció de l'INR)</p> <p>Durada: 2 anys (mitjana de seguiment)</p>	<p>EFICÀCIA:</p> <p>Variable principal: Aparició d'ECV o episodi embòlic sistèmic.</p> <p>Criteri de no inferioritat: límit superior de l'IC97,5% d'RR d'ECV o episodi embòlic amb dabigatran comparat amb Warfarina ha de ser <1,46.</p> <p>SEGURETAT:</p> <p>Variable principal de seguretat: Aparició d'hemorràgia greu.</p> <p>(≥20 g/L de caiguda a l'hemoglobina, transfusió ≥2 unitats de sang, o hemorràgia simptomàtica en òrgan o àrea crítica)</p>	<p>EFICÀCIA:</p> <p>DA110 mg vs. Warfarina: RR (IC95%)=0,91 (0,74-1,11)</p> <p>DA150 mg vs. Warfarina: RR (IC95%)=0,66 (0,53-0,82) (p<0,001)</p> <p>Aparició d'ictus o embolisme sistèmic:</p> <p>DA150 mg: 1,11% per any</p> <p>DA110 mg: 1,53% per any</p> <p>Warfarina: 1,69% per any</p> <p>Ambdues dosis compleixen la no inferioritat perquè els límits superiors del IC95% són superiors a 1,46.</p> <p>A més, DA150 mg va ser superior a warfarina: RR (IC95%) 0,66 (0,53-0,82) (p<0,001)</p> <p>SEGURETAT:</p> <p>Hemorràgia greu</p> <p>DA110 mg = 2,71%/any</p> <p>DA150 mg = 3,11%/any</p> <p>Warfarina = 3,36%/any</p> <p>DA110 mg vs. warfarina: RR (IC95%)=0,80 (0,69-0,93) (p<0,003)</p> <p>DA150 mg vs. warfarina: RR (IC95%)=0,93 (0,81-1,07) (p=0,31)</p> <p>La dispèpsia va ser l'únic efecte advers significativament + freqüent amb DA110 mg (11,8%) i DA150 mg (11,3%) vs. warfarina (5,8%).</p>	<p>Totes les anàlisis són per <i>intenció de tractar</i></p> <p>No es realitzen anàlisis <i>per protocol</i></p> <p>Es va permetre l'ús concomitant d'aspirina (dosi <100 mg/dia) o altres antiagregants</p>	<p>Escala Jadad: Total: 3 punts</p> <p>Aleatorització: 1</p> <p>Cegament doble: 0</p> <p>Pèrdues: 1</p> <p>Aleatorització apropiada: 1</p> <p>Cegament apropiat: 0</p> <p>Escala SIGN: +</p>

ACA; Assaig clínic aleatoritzat; CICr: creatinine clearance; DA: Dabigatran; ECV: esdeveniment cardiovascular; FEVI: fracció d'ejecció del ventricle esquerre; IC: interval de confiança. (*) Rang de puntuació: 0-5. Estudi de baixa qualitat: puntuació <3.

Annex II. Taules de seguretat

		NOU FÀRMAC Dabigatran	COMPARADOR/S: Warfarina
VALORACIÓ GLOBAL DE RAM	A partir dels criteris especificats en el punt 1 sobre RAM (superior, similar, inferior)	SIMILAR: Hemorràgies greus (només DA150 mg/2v/d) Hemorràgia extracranial (DA150 mg 2v/d i DA110 mg/2v/d)	
		SUPERIOR: menor incidència d'hemorràgies lleu i intracranial (DA150 mg/2v/d i DA110 mg/2v/d)	
		INFERIOR: major incidència de dispèpsia i d'infart de miocardi (DA150 mg/2v/d i DA110 mg/2v/d)	
TAXA D'ABANDONAMENTS	Indicar % d'abandonaments per RAM dels principals ACA (rang)	2,7 %	1,7%
GRUPS ESPECIALS	Nens (SÍ/NO)	NO	NO
	Ancians (SÍ/NO)	SÍ	SÍ
	Embaràs (SÍ/NO)	NO	SÍ (no recomanat per risc fetal)
	Lactància (SÍ/NO)	NO	SÍ (no afecta el lactant)
	Comorbiditat (descriure)	Contraindicat en insuficiència renal greu ACr <30 ml/min No hi ha informació en pacients amb enzims hepàtics >2 vegades límit superior de la normalitat	
INTERACCIONS	Considerar impacte sobre la salut (+, ++, +++)	Amb els anticoagulants i antiagregants plaquetaris (AAS, AINE, clopidogrel, HBPM) pot augmentar el risc d'hemorràgia (++)	Nombrosos medicaments i aliments poden donar lloc a interaccions significatives amb warfarina, la qual cosa fa necessària la realització de controls analítics periòdics de la coagulació (INR). (++)/+++)
		Amb medicaments inhibidors (ketoconazole, amiodarona, quinidina) o inductors (rifampicina) de la GP-p poden augmentar o disminuir, respectivament, les concentracions plasmàtiques de dabigatran. Amb els antiretrovirals (ritonavir) podria donar-se un o altre efecte. (++) Es recomana precaució amb inhibidors potents de la GP-p: amiodarona, verapamil (+++) i quinidina.	
EFFECTE DE CLASSE	SÍ/NO (descriure)	No descrit	SÍ
POSSIBLES ERRORS DE MEDICACIÓ	Relacionats amb la posologia i/o amb la forma d'administració (descriure)	Poc probable	Probable
PLA DE RISCOS	SÍ/NO (descriure)	SÍ (informació al pacient: targeta de seguiment de sagnat)	NO

ACr: cocient albumina/creatinina; AAS: àcid acetilsalicílic AINE: antiinflamatoris no esteroïdeus; DA: Dabigatran; Gp-p: glicoproteïna P; HBPM: heparines de baix pes molecular; RAM: reaccions adverses medicamentoses

BIBLIOGRAFIA

1. Cea-Calvo L, Redón J, Lozano JV, Fernández-Pérez C, Martí-Canales JC, Llisterri JL, et al. Prevalencia de fibrilación auricular en la población española de 60 o más años de edad. Estudio PREV-ICTUS. Rev Esp Cardiol. 2007;60(6):616-24.
2. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, 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.
3. Fitxa tècnica Pradaxa (Dabigatran etexilato). Laboratori Boehringer Ingelheim. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2008. Disponible a: www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf
4. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361(12):1139-51.
5. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG, 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.
6. Dabigatrán para la prevención de complicaciones tromboembólicas en pacientes con fibrilación auricular y riesgo de padecer ictus. El Comprímido. 2010;20:7-12.
7. New anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. Issues Emerg Health Technol. 2010;116.
8. Gage BF. Can we rely on RE-LY? N Engl J Med. 2009;361(12):1200-2.
9. Zikria J, Ansell J. Oral anticoagulation with Factor Xa and thrombin inhibitors: is there an alternative to warfarin? Discov Med. 2009;8(43):196-203.
10. Dabigatran bleeding risk warning issued in Japan. Reactions Weekly. 2011;(1367):3.
11. Dabigatran (Pradaxa) y riesgo de hemorragia: nuevas recomendaciones de vigilancia de la función renal [monografía a Internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 2011 [citad desembre 2012]. Disponible a: www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH_21-2011.pdf
12. European Medicines Agency updates on safety of Pradaxa [monografía a Internet]. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2011 [citad desembre 2012]. Disponible a: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/11/WC500117818.pdf
13. Gómez D, Paladio N, Almazán C. Dabigatran etexilat en la profilaxi de l'accident vascular cerebral de l'embolisme sistèmic en fibril·lació auricular no valvular. Barcelona: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2011.
14. González-Juanatey JR, Álvarez-Sabin J, Lobos JM, Martínez-Rubio A, Reverter JC, Oyagüez I, et al. Análisis coste-efectividad de dabigatrán para la prevención de ictus y embolia sistémica en fibrilación auricular no valvular en España. Rev Esp Cardiol. 2012;65(10):901-10.
15. Dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation. NICE Technology appraisal TA249 [monografía a Internet]. London (United Kingdom): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2011 [citad desembre 2012]. Disponible a: <http://guidance.nice.org.uk/TA249>
16. Dabigatran etexilate (Pradaxa) for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. Staffordshire (United Kingdom): Midlands Therapeutics Review & Advisory Committee (MTRAC). Keele University; 2011.
17. Dabigatran etexilate 110 mg and 150 mg hard capsules (Pradaxa). Glasgow (United Kingdom): Scottish Medicines Consortium (SMC); 2011.
18. Dabigatran (Pradaxa) for stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation. Melbourne (Australia): National Prescribing Service (NPS). Rational Assessment of Drugs and Research (RADAR); 2011.
19. Dabigatran for stroke prevention in atrial fibrillation: a review of the evidence on safety. Ottawa, ON (Canada): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADHT); 2012.

Aquest document ha estat elaborat en el marc del Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments d'Atenció Primària i Comunitària (PHF-APC) amb el suport tècnic de l'Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut.

Per a la realització d'aquesta avaluació s'ha seguit el procediment normalitzat de treball del Comitè Mixt d'Avaluació de Nous Medicaments (CmENM) d'Andalusia, País Basc, Catalunya, Aragó i Navarra.

Cita d'aquest document:

Sugerim que aquest document se citi de la manera següent:

Dabigatran. Prevenció de l'ictus i l'embòlia sistèmica en pacients amb fibril·lació auricular no valvular i com a mínim un factor de risc. Barcelona: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2013

© 2013, Generalitat de Catalunya.
Departament de Salut

Edita: Agència d'Informació,
Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS)
1a edició, Gener 2013. Barcelona

Dipòsit legal: B.3541-2013

www.aatrm.net
Farmacia.AIAQS@gencat.cat

http://www10.gencat.net/catsalut/cat/prov_farmacia.htm