

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 Virgen de las Nieves)
12-05-2009

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Dabigatrán etexilato

Indicación clínica solicitada: Prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o cirugía de reemplazo total de rodilla, programadas en ambos casos. (Indicación aprobada en ficha técnica)

Autores / Revisores: Ruth Ubago, Patricia Araque, Meritxell Salazar

Basado en el informe de evaluación de Marín, Ortega A de la Clínica Universitaria Navarra (13/02/2009)¹ publicado en la página web de Génesis y en el informe de evaluación del Hospital Son Dureta³².

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: Declaran no tener.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Facultativo que efectuó la solicitud: Dr. José Luis Martínez Montes (Traumatología) y Dra. M^a José Pimentel (Hematología)

Justificación de la solicitud: Mayor efectividad. Facilita la adherencia/cumplimiento, Mejora la administración: posología / vía de administración. Se trata de un nuevo anticoagulante oral, de origen sintético, por lo que no tiene los posibles inconvenientes de los de origen animal (HBPM). La administración oral, evita los principales inconvenientes de la administración parenteral de las heparinas: dificultad de administración por tratarse de pacientes de edad avanzada que deben hacer un aprendizaje o depender de terceras personas para las inyecciones, asimismo, las inyecciones continuas de heparina favorecen la aparición de hematomas. Su administración a las 1-4 h post-cirugía maximiza la eficacia de la profilaxis ya que se acerca a la finalización del proceso quirúrgico. Tampoco produce trombocitopenia inducida por heparina, que aunque tiene incidencia baja, puede ser grave.

Fecha recepción de la solicitud: 07-04-2009

Petición a título: servicio

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Dabigatrán etexilato

Nombre comercial: Pradaxa

Laboratorio: Boehringer Ingelheim International GmbH

Grupo terapéutico. Inhibidores directos de la trombina.

Código ATC: B01AE07

Vía de administración: oral

Tipo de dispensación: Receta médica con cícero

Vía de registro: centralizado EMEA

Presentaciones y precio					
Forma farmacéutica y dosis	Envase de unidades	Código		Coste por unidad PVP con IVA (1)	Coste por unidad PVL con IVA
Pradaxa 75 mg cápsulas duras	10	6607923	27,63 €	2,763 €	1,77 €
Pradaxa 75 mg cápsulas duras	30	6605318	82,89 €	2,763 €	1,77 €
Pradaxa 75 mg cápsulas duras	60	6605325	158,19 €	2,636 €	1,77 €
Pradaxa 110 mg cápsulas duras	10	6607916	27,63 €	2,763 €	1,77 €
Pradaxa 110 mg cápsulas duras	30	6605288	82,89 €	2,763 €	1,77 €
Pradaxa 110 mg cápsulas duras	60	6605295	158,19 €	2,636 €	1,77 €

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

El dabigatrán es inhibidor directo, competitivo y reversible de la trombina. 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

EMA y AEMPS: Prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o cirugía de reemplazo total de rodilla, programadas en ambos casos.²

FDA: No comercializado (a fecha 06-05-2009)

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

Posología: 220 mg una vez al día administrados en 2 cápsulas de 110 mg. El tratamiento debe iniciarse por vía oral dentro de las 1-4 horas posteriores a la realización de la cirugía con una única cápsula y debe continuarse posteriormente con 2 cápsulas una vez al día.

Las cápsulas de dabigatrán deben tragarse enteras con agua, con o sin alimentos.

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

Duración del tratamiento: Según ficha técnica: Artroplastia de rodilla durante 10 días en total. Artroplastia de cadera 28-35 días en total. Ver más adelante recomendaciones de duración definidas en la Guías Clínicas más recientes.

Poblaciones especiales (recomendaciones ficha técnica):

-*Insuficiencia renal*: En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) está contraindicado. En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min), la dosis recomendada es 150 mg una vez al día, tomados en 2 cápsulas de 75 mg

-*Ancianos*: La experiencia clínica en pacientes >75 años es limitada. La dosis recomendada es 150 mg una vez al día, tomados en 2 cápsulas de 75 mg

-*Insuficiencia hepática*: Los pacientes con elevación de las enzimas hepáticas > 2 veces el límite, no se recomienda-

-*Peso*: En pacientes con peso corporal <50 kg o >110 kg la experiencia clínica con la posología recomendada es muy limitada. En base a los datos clínicos y farmacocinéticos disponibles el ajuste de dosis no es necesario pero se recomienda una estrecha monitorización clínica

-*Pacientes post-operados que presentan mayor riesgo de hemorragia*: Los pacientes con riesgo de hemorragia o pacientes con riesgo de sobre-exposición, particularmente aquellos con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min), deben tratarse con precaución

-*Niños y adolescentes*: No está recomendado para uso en <18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

4.4 Farmacocinética.

-*Absorción*: Dabigatrán etexilato es un profármaco que tras su absorción oral se transforma en la forma activa dabigatrán, La biodisponibilidad absoluta tras la administración oral fue del 6,5%, aproximadamente. Las cápsulas contienen ácido tartárico que favorece su absorción. Los alimentos no afectan a la biodisponibilidad del dabigatrán etexilate, pero incrementan en 2 horas el tiempo requerido para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas.

En plasma se alcanza la C_{máx.} entre las 0,5 y 2,0 horas posteriores a la administración Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a las 6 horas después de la administración en el periodo post-operatorio, primer día, debido a factores influyentes como la anestesia, la paresia gastrointestinal y los efectos quirúrgicos.

-*Vida media*. Es de 8-17h

-*Metabolismo y eliminación:* Su excreción (80%) es fundamentalmente renal. Se elimina principalmente en forma inalterada por la orina, a una tasa de aproximadamente 100 ml/min. La eliminación por vía fecal constituyó el 6% de la dosis administrada ³.

4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital.

Dabigatrán se compara con los tratamientos actualmente empleados en la profilaxis de cirugía ortopédica: las heparinas de bajo peso molecular (bemiparina, enoxaparina, tinzaparina). Ver tabla:

Tabla 1. Características comparadas con otros medicamentos similares.				
Nombre	DABIGATRÁN ETEXILATE Pradaxa®	ENOXAPARINA Clexane®	BEMIPARINA Hibor®	TINZAPARINA (Innohep®)
Presentación para profilaxis	Cap de 110 mg Cap de 75 mg	20mg/2000ui jer 40mg/4000ui jer	2.500 ui jer 3.500 ui jer	Innohep 3500 Ficha técnica Enero 2006
Vía administración	Oral	Subcutánea	Subcutánea	Sc
Posología en cirugía ortopédica (Según ficha técnica)	220 mg /día. Primera dosis la mitad.	40mg (4000 UI) /24h u	3.500 UI /24h.	4.500 UI /día . En pacientes con un peso >90 kg o < a 60 kg, o si la profilaxis comienza dos horas antes de la intervención, administrar 50 UI/kg de peso como dosis inicial, seguidas 50 UI / kg de peso una vez al día.
Primera dosis	Iniciar 1-4 h después de la cirugía	primera inyección 12 horas antes de la intervención	dos horas antes de la cirugía ó 6 horas después	12 horas antes de la intervención
Primera dosis después de retirada catéter neuroaxial	2 h	6 h	6 h	6 h
Duración del tratamiento (Según ficha técnica)	-10 días en rodilla -28 a 35 días en cadera	durante un periodo máximo de 4 semanas. (Ficha técnica Mayo 2007)	al menos durante 7 a 10 días y hasta que el riesgo de trombo.haya disminuido (Ficha técnica Enero 2005)	Duración del tratamiento será de 7 a 10 días
Biodisponibilidad Eliminación(T _{1/2})	6,5%, 14-17 h			
-Ajuste de dosis:IR grave(<30mL/min)	-Contraindicado si ClCr <30ml/min. -Precaución 30-50 ml/min (dosis bajas a 150 mg/día)	SI	SI	
-IH	-Contraindicado si IH grave. Precaución en Child Plugh B	NO	Se desconoce	
-Antídoto en sobredosis	NO	sulfato de protamina	sulfato de protamina	

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se dispone del informe EPAR de la EMEA (2008)⁴. En el mismo se describen 4 ensayos clínicos, uno de fase II y tres de fase III. En fecha 09/03/2009 se realizó búsqueda bibliográfica en Medline y Embase.com y los cuatro ensayos están publicados. Se trata de ensayos randomizados, doble ciego que comparan dabigatrán con enoxaparina. El ensayo REMODEL⁵ (cirugía de rodilla) y el ensayo RENOVATE⁶ (cirugía de cadera) comparan dabigatrán con la pauta "europea" de enoxaparina (40 mg/día). El ensayo REMOBILIZE⁷ (cirugía de rodilla) compara dabigatrán con enoxaparina en "pauta americana" (30 mg/12h). De fase 2, se dispone del ensayo BISTRO II⁸, diseñado para establecer la eficacia y seguridad de las dosis propuestas de dabigatrán.

No se dispone de informe de la FDA.

No existen estudios publicados donde se comparen dabigatrán con bemiparina u otras HBPM distintas de enoxaparina, ni con Fondaparinux. No existen estudios publicados donde comparen dabigatrán con rivaroxabán

Los ensayos clínicos considerados para realizar la evaluación son los tres ensayos fase III.

-Ensayo Pivotal 1160.25. (RE-MODEL). 2101 pacientes en cirugía electiva de sustitución total de rodilla. Publicado en *ERIKSSON B I , et al Oral dabigatrán 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.*

-Ensayo Pivotal 1160.48. (RE-NOVATE). 3494 pacientes en cirugía electiva de sustitución total de cadera. Publicado en: *Eriksson B I et al: Dabigatrán 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*

-Ensayo de apoyo. 1160.24 (RE-MOBILIZE). 2615 pacientes en cirugía electiva de sustitución total de rodilla. Publicado en: *The RE-MOBILIZE Writing Committee: Oral Thrombin Inhibitor Dabigatrán Etexilate vs North American Enoxaparin Regimen for Prevention of Venous Thromboembolism After Knee Arthroplasty Surgery. The Journal of Arthroplasty 2009; 24, 1: 1-9*

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

En los tres ensayos se compara enoxaparina y dabigatrán en dos dosis diferentes: Dabigatrán 220 mg/día y dabigatrán 150 mg/ día. Presentamos en las tablas sólo los resultados de los ensayos de enoxaparina y dabigatrán 220 mg/día, que es la dosis usual recomendada en ficha técnica.

La variable principal utilizada en los ensayos clínicos (“Tromboembolismo Venoso Total (TEV total)”) era la recomendada por las agencias reguladoras hace unos años. Es una variable compuesta de una suma de eventos venográficos no clínicos y de eventos clínicos. Los eventos no clínicos se presentan con mucha más frecuencia que los eventos clínicos, y tienen mayor peso en el resultado final de dicha variable. Actualmente la EMEA recomienda emplear la variable “TEV mayor” o “grave” que también se publica en los ensayos, aunque como variable secundaria. En la tabla 3 se resumen las características de las variables empleadas para expresar los resultados de eficacia.

Tabla 2. Variables empleadas en los ensayos

Las variables empleadas en estos ensayos son las siguientes

VARIABLE PRINCIPAL:

Tromboembolismo venoso (TEV) total. Es una variable compuesta de: “*Tromboembolismo venoso (TEV) total: (TEV proximal asintomático por venografía + TEV distal asintomático por venografía + Tromboembolismo Venoso profundo (TEP) sintomático confirmado por eco, venografía o autopsia + Embolismo Pulmonar (EP) confirmado no mortal + Mortalidad no asociada a TEV durante el periodo de tratamiento.*”

VARIABLES SECUNDARIAS:

“**TVE mayor**” o “**grave**”, es una variable compuesta de *TEP proximal + EP + TEV relacionado con mortalidad.* También se consideran como secundaria las variables individuales mencionadas desagregadas.

A veces se emplea también “**TVS Tromboembolismo venoso sintomático**” y **TVP sintomático:** *TVP proximal o distal sintomático + EP sintomática mortal o no mortal.*

El valor predictivo de las TVE asintomáticas sobre los eventos clínicos, se ha discutido y puesto en duda. Una reciente revisión presenta cual es la relación entre ambos, siendo diferente para

cadera que para rodilla. En cadera la proporción de eventos asintomáticos es mayor que en rodilla, y la proporción de los eventos clínicos es relativamente menor:

-TVP ASINTOMÁTICA vs SINTOMÁTICA: en prótesis de cadera es de 38,1% vs 2,7%. En prótesis de rodilla es de 13,2 % vs 1,8%.

-RATIO TVP ASINTOMÁTICA / TVP SINTOMÁTICA: Prótesis de cadera = 21. Prótesis de rodilla = 5.^{9 10}.

Otra revisión reciente concluye que el RR de TEV disminuye de forma similar en la TEV asintomáticas y las sintomáticas¹¹, lo que parece apoyar su valor como variable relevante.

-Ensayo Pivotal 1160.25. (RE-MODEL).

Participan 2101 pacientes de cirugía electiva de sustitución total de rodilla. Estudio de no inferioridad en primer lugar y con opción de realizar análisis de superioridad.

Tabla 3. RE-MODEL:

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: Diatesis 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 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 ITT modificado, en pacientes en que se dispone de la venografía. Análisis PP secundario.

Resultados 220 mg/día

Variable evaluada en el estudio	DABIGATRAN 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 + TVP + 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 mayor" o grave	13/506 (2,6%)	18/511 (3,5%)	-0,9%	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

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.

-Ensayo Pivotal 1160.48. (RE-NOVATE)

Participan 3.494 pacientes en cirugía electiva de sustitución total de cadera. Ensayo de no inferioridad.

Tabla 4. 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 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	DABIGATRAN 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 + TEP + 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%)	-1,3 %	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 mayor" o grave	28/909 (3,1%)	36/917 (3,9%)	-0,8%	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

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

-Ensayo de apoyo 1160.24. (RE-MOBILIZE).

Participan 2615 pacientes en cirugía electiva de sustitución total de rodilla que compara dabigatrán oral una vez al día con enoxaparina “pauta americana” es decir 30 mg/12h y la primera dosis 12h-24 h después de la intervención.

Tabla 5. RE-MOBILIZE

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 Canada, 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.

-Tratamientos grupos activo y 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: cirugía mayor, enfermedad cardiovascular, historia de infarto de miocardio en los últimos 3 meses. Ictus hemorrágico o enfermedad intracraneal aguda, HTA no controlada, sangrados gastrointestinales, urogenitales en los últimos 6 meses, alteraciones hepáticas, IR con ICr < 30 mL/min, anticoagulantes o AINES durante el tto. Neoplasia, plaquetopenia, embarazo o edad fértil y posibilidad del mismo. 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). Tb se realiza análisis de superioridad.

Resultados 220 mg/día

Variable evaluada en el estudio	DABIGATRAN 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 (TEV prox +TEV distal + TVP + EP + Mortalidad)	188 (31,1%)	163 (25,3%)	+5,8 % (0,8% a 10,8%)	<0,05	18 (10-126)
Resultados secundarios					
TVE prox o distal asintomática					
-distal	167 (27,6%)	148 (23,0%)	+3,6 %	Ns	NA
-proximal	14 (2,3%)	10 (1,6%)	+0,7 %	Ns	NA
TVP sintomática, EP o muerte	5 (0,6%)	6 (0,1%)	+0,5%	Ns	NA
EP no mortal	6 (1,0%)	5 (0,8%)	+0,2%	Ns	NA
Mortalidad no asociada a VT	0 (0%)	0 (0 %	0	Ns	NA
	0 (0%)	0 (0%))	0	Ns	NA
“TVE mayor” o grave	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. 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. Por tanto enoxaparina es superior a dabigatrán con un RAR de 5,8% (IC95% 0,8% a 10,8%) para la variable principal con un NNT de 18 (10-126).

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

-Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:

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 son por ITT, cuando lo que se recomienda en estudios de no inferioridad es hacerlo PP. Pero parece que los resultados PP dan resultados similares.

El valor delta de no inferioridad establecidos 9,2% y 7,7% no se ha establecido por su relevancia clínica, sino como los 2/3 del 95% del intervalo de confianza del estudio de enoxaparina vs placebo. Parece un margen excesivamente amplio en valores absolutos, aunque como se trata de una variable compuesta en la cual la mayoría de eventos son venográficos asintomáticos y no tienen consecuencias clínicas, el margen de no inferioridad para eventos clínicos que se deriva del anterior parece mas razonable

-Relevancia clínica de los resultados:

La eficacia de dabigatrán 220 mg/día es similar a la de enoxaparina 40 mg/día, posología empleada en nuestro medio. Los resultados de los estudios RE_MODEL y RE-NOVATE indican la no inferioridad con la variable principal de dabigatran. Pero el estudio REMOBILIZE indica la superioridad de enoxaparina 30 mg/12h sobre Dabigatrán 220 mg/día en profilaxis de rodilla. El diferente resultado de eficacia entre la pauta europea de enoxaparina (REMOVE) y la pauta americana (REMOBILIZE), debe tenerse en cuenta además el momento de inicio de la profilaxis y en la duración media del tratamiento: 13 días vs 8 días y otros factores (ver tabla 6).

Tabla 6. Comparación del diseño y de los resultados de los ensayos RE-MODEL y RE-MOBILIZE.

Table 6. Comparison of Factors for Enoxaparin-Treated Patients in North American RE-MOBILIZE and European RE-MODEL Dabigatran Etexilate Knee Arthroplasty Trials		
	RE-MOBILIZE	RE-MODEL
n	868	694
Study centers	Primarily North America	Europe, Australia, South Africa
Enoxaparin dosing	30 mg BID	40 mg every day
Start time	12-24 h after surgery	evening before surgery
Mean time to first sc injection in relation to surgery	20 h	-14 h
Mean days of treatment	13	8
Total VTE rate in enoxaparin arm	25%	36%
Proportion of VTE that was asymptomatic	153/163 (93.3%)	184/193 (95.3%)
Symptomatic VTE or death	10/163 (6.1%)	9/193 (5.5%)
Major bleeding events	12/868 (1.4%)	9/694 (1.3%)
Clinically relevant, nonmajor bleeding events	21/868 (2.4%)	37/694 (5.3%)

Otras diferencias: En REMOBILIZE la randomización fue realizada postcirugía, y la técnica quirúrgica de uso torniquete es diferente.

Cuando se valoran los resultados del comparador (grupo enoxaparina) en ambos estudios, los resultados son mucho mejores para la pauta “americana” para la variable principal, 25,3 % versus 37,3%. Ello parece indicar que la pauta americana de enoxaparina es superior a la europea, más que a que dabigatrán sea inferior. Las dos pautas “transatlánticas” de enoxaparina nunca han sido comparadas directamente en cirugía de rodilla. Un ensayo comparativo directo en artroplastia de cadera de ambas pautas mostró una diferencia de 14 % vs 11 %, favor de la pauta “americana” que no llegaba a ser significativa por muy poco. En resumen parece que la pauta de enoxaparina 30 mg/12h podría ser superior a la de 40mg/24h, en cuanto a eficacia. Aunque cuando se comparan los resultados de las variables secundarias clínicas, las diferencias no son significativas.

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

Metanálisis de ensayos de dabigatrán versus enoxaparina

Se dispone de un metanálisis en que se analizan los tres ensayos clínicos ¹². Por un lado los dos con pauta europea RE-MODEL y RENOVATE y por otro los tres juntos (+REMOBILIZE). No se observaron diferencias significativas entre dabigatrán y enoxaparina en cualquiera de los resultados finales de análisis de seguridad y de eficacia, ya sea en el análisis de dos ensayos (p> 0,15), o cuando los tres ensayos se combinaron (p> 0,30). El metanálisis de RE-MODEL y RE-NOVATE apoya las conclusiones de los ensayos individuales; dabigatrán no es inferior a enoxaparina 40 mg, y tiene similar perfil de seguridad. En el metanálisis de los tres ensayos no se encontraron importantes diferencias entre los tratamientos en ninguno de los resultados finales analizados. El informe EMEA indica que el metanálisis solo puede ser exploratorio, no confirmatorio.

Revisión

Hemos encontrado una revisión publicada en la revista *Pharmacotherapy* del 2008 redactado por Brooke et al¹³, en la cual se compara dabigatrán etexilato con otros antitrombóticos como warfarina (fármaco por excelencia utilizado como anticoagulante oral en EEUU) y también con heparinas de bajo peso molecular fraccionadas. Hace una revisión de todos los estudios realizados hasta la comercialización de dabigatrán, estudios pivotaes como BISTRO I, BISTRO. Se concluye que la eficacia de dabigatrán frente a enoxaparina es similar o por lo menos de no inferioridad. En cuanto a los efectos adversos son muy similares a enoxaparina incluso el aumento de las enzimas hepáticas y tampoco (según indican en la revisión) se ha visto en ninguno de los dos fármacos casos de trombocitopenia asociadas al tratamiento con heparinas.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

-Guías de Práctica clínica

La mayoría de Guías Clínicas no han incorporado los nuevos anticoagulantes orales, pero las que lo han hecho (nueva guía NICE en proceso de revisión¹⁵) señala dabigatrán al mismo nivel que las HBPM.

Otro aspecto importante es la duración recomendable de la profilaxis. En cadera hay bastante coincidencia, pero no así en rodilla: Algunas evidencias derivadas de estudios observacionales parecen indicar que la profilaxis en rodilla debe extenderse hasta 4-5 semanas de forma similar a cadera¹⁴, aunque la última revisión de Uptodate y el borrador de la nueva guía NICE en proceso de revisión¹⁵ siguen recomendando periodos más cortos de 7 a 14 días (Tabla 7).

-ACCP 2008¹⁶:

1. For patients undergoing THR, TKR, or HFS, the guideline developers recommend thromboprophylaxis with one of the recommended options for at least 10 days (Grade 1A).

2. For patients undergoing THR, the guideline developers recommend that thromboprophylaxis be extended beyond 10 days and up to 35 days after surgery (Grade 1A). The recommended options for extended thromboprophylaxis in THR include LMWH (Grade 1A), a VKA (Grade 1B), or fondaparinux (Grade 1C).

3. For patients undergoing TKR, the guideline developers suggest that thromboprophylaxis be extended beyond 10 days and up to 35 days after surgery (Grade 2B). The recommended options for extended thromboprophylaxis in TKR include LMWH (Grade 1C), a VKA (Grade 1C), or fondaparinux (Grade 1C).

-NICE 2007¹⁷ y NICE DRAFT 2009¹⁸:

THR: VTE prophylaxis after surgery and continue for 28–35 days. TKR: VTE prophylaxis after surgery and continue for 10–14 days

-UP TODATE 2009¹⁹:

THR: VTE prophylaxis after surgery and continue for at least 10 days, but prophylaxis through postoperative for 27–35 days have shown a significantly reduced the incidence of total DVT
TKR: VTE prophylaxis after surgery and continue for 7-10 days.

-SECOT 2009²⁰:

La duración del tratamiento será de entre 4 y 6 semanas, tanto en la prótesis total de cadera como de rodilla, de acuerdo con las recomendaciones de la Guía Clínica actualizada de la SECOT 2007, actualizada en ENERO 2009

Tabla 7

Duración recomendada de la profilaxis en las diferentes guías de referencia

Cadera	Rodilla
-Ficha Técnica dabigatrán: 4-5 semanas en total	-Ficha Técnica dabigatrán: 10 días en total
-ACCP 2008: Más de 10 días y hasta 5 semanas	-ACCP 2008: Más de 10 días y hasta 5 semanas
-SECOT 2009: 4-6 semanas	-SECOT 2009: 4 –6 semanas
-NICE 2007: 4-5 semanas	-NICE 2007: 10-14 días
-NICE draftt 2009: 4-5 semanas (en revisión)	-NICE draftt 2009: 10-14 días (en revisión)
-Uptodate 2009: 4-5 semanas	-Uptodate 2009: 7-10 días

-Evaluaciones previas por organismos independientes

-Scottish Medicines Consortium NHS Scotland .

-Dabigatrán ²¹ es aceptado para sus uso en el NHS en prevención del tromboembolismo en adultos con cirugía electiva reemplazo total de cadera y de rodilla

-NICE.

-Dabigatrán ²².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 ²³.

-Agencia Canadiense CEDAC ²⁴

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.

-UKMi London New Drugs Group:

-Dabigatrán²⁵: 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.

-MTRAC. Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee.

-Dabigatrán ²⁶: 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.

-Informe Comisión de Farmacia Clínica Universitaria de Navarra Feb 2009 ²⁷ .:

Los estudios han demostrado que la eficacia y seguridad son similares a la de enoxaparina. Aunque los casos de sangrado masivo o complicaciones hemorrágicas en comparación con enoxaparina son similares, cabe destacar que en caso de sobredosis accidental *no existe a día de hoy ningún antídoto para revertir su efecto*, en cambio para las HBPMF se dispone de sulfato de protamina. Por lo tanto prácticamente no presenta diferencias ni ventajas muy relevantes excepto la de continuar la profilaxis ambulatoria de una manera más cómoda y fácil de administrar. En base a todo ello **se recomienda no incluir** en el formulario CUN y dejar como tratamiento de forma ambulatoria de cara al alta tras la cirugía.

-Informe Comisión de Farmacia Hospital Universitario Son Dureta Mayo 2009.:

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. Por tanto, **SE INCLUYE EN LA GUÍA COMO EQUIVALENTE TERAPÉUTICO** a las opciones existentes por lo que el fármaco concreto que existirá en cada momento será el que resulte del procedimiento público de adquisiciones.

-Informe evaluación Sacylime (Junta de Castilla y León), enero 2009

En la actualidad, dabigatrán, solo está autorizado para la prevención de episodios tromboembólicos tras prótesis de cadera o rodilla. Su elevado coste, la escasa experiencia de uso y las limitaciones de los estudios realizados impiden presentar a dabigatrán como una alternativa equivalente a enoxaparina. Por tanto las heparinas de bajo peso molecular siguen siendo el tratamiento de elección en esta indicación.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1. Descripción de los efectos secundarios 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%), secreción herida (7.0% / 4.7%).

Tabla 8			
	Dabigatrán %	Enoxaparina %	p
Nauseas	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

6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos.

La tabla siguiente muestra el número (%) de pacientes que experimentaron episodios de sangrado durante el período de tratamiento de prevención del TEV en los tres ensayos clínicos principales

Tabla 9 Riesgo de sangrado. Comparado con pauta de enoxaparina 40 mg/24h					
Variable evaluada en el estudio	DABIGATRÁN 220 mg/día	ENOXAPARINA 40 mg/día	RAR (IC 95%)* Diferencia Riesgo Absoluto*	p	NNH (IC 95%)*
RE-MODEL					
Hemorragia mayor	10/679 (1,5%)	9/694 (1,3%)	+0,2%	Ns	NA
Hemorragia no mayor clínicamente 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 clínicamente 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, en órgano vital, clínicamente manifiesta y asociada a reducción de Hb 20g/L o más, 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 q provocó un descenso brusco de la Hb y la transfusión de =>2 unidades de sangre.

Hemorragia menor o leve: q no cumplen criterios de gravedad

Tabla 10. Riesgo de sangrado. Comparado con pauta de enoxaparina 30 mg/12h					
Variable evaluada en el estudio	DABIGATRÁN 220 mg/día	ENOXAPARIN A 40 mg/día	RAR (IC 95%)* Difer Absoluta Riesgo	p	NNH (IC 95%)*
RE-MODEL + RE-NOVATE					
Hemorragia mayor	33/1825 (1,8%)	35/2240 (1,6%)	+0,2%	NA	NA
Hemorragia no mayor clínicamente relevante	88/1825 (4,8%)	87/2240 (3,9%)	+0,9%	NA	NA
Hemorragia menor	130/1825 (7,1%)	168/2240 (7,5%)	-0,4%	NA	NA
No hemorragia	1574/1825(86,2%)	1950/2240(87,1%)	-0,9%	NA	NA
Variable evaluada en el estudio	DABIGATRÁN 220 mg/día	ENOXAPARIN A 30mg/12h	RAR (IC 95%)* Difer Absoluta Riesgo	p	NNH (IC 95%)*
RE-MOBILIZE *					
Hemorragia mayor	5/857 (0,6%)	12/868 (1,4%)	-0,8%	Ns	NA
Hemorragia no mayor clínicamente relevante	23/857 (2,7%)	21/868 (2,4%)	+0,3%	Ns	NA
Hemorragia menor	46/857(5,4%)	51/868(5,9%)	-0,5 %	Ns	NA
No hemorragia	783/857 (91,4%)	784/868 (90,3%)	+1,1%	Ns	NA

* Randomización postoperatoria

Tendencia a mayor hemorragia en dabigatran pero poco relevante y sin diferencias significativas al comparar con enoxaparina 40 mg/24h. La pauta americana de enoxaparina presenta una tendencia a aumento de hemorragias.

Respecto a hepatotoxicidad no se han visto problemas, sobre todo teniendo en cuenta el antecedente del xilamegatran, retirado del mercado por este motivo. Actualmente están en marcha varios ensayos a largo plazo, como el ensayo RE-LY en que se compara dabigatrán con warfarina en pacientes con fibrilación atrial para la prevención del accidente cerebrovascular y de la embolia, con 18000 pacientes y hasta ahora no se visto que se presenten efectos secundarios hepáticos importantes. Otro de los ensayos es el RE-COVER, donde se comparan dabigatran y warfarina para el tratamiento agudo sintomático de TEV tras tratamiento inicial con anticoagulación parenteral. RE-MEDY estudia ambos fármacos en la prevención secundaria de TEV. Al finalizar estos estudios se conocerá bien el perfil de seguridad.

6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

Poblaciones especiales

-Insuficiencia renal: En pacientes con *insuficiencia renal grave* (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) está contraindicado. En insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min), se recomienda 150 mg una vez al día, tomados en 2 cápsulas de 75 mg.

-Ancianos (>75 años): La dosis recomendada es 150 mg una vez al día, tomados en 2 cápsulas de 75 mg.

-Insuficiencia hepática: No se recomienda su uso.

-Niños y adolescentes: No hay experiencia en niños y adolescentes.

-Uso concomitante de dabigatrán con amiodarona: Debe reducirse la dosis de dabigatrán a 150 mg diarios en aquellos pacientes que reciban dabigatrán etexilato y amiodarona de forma concomitante.

-Embarazo: No debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

-Lactancia: la lactancia natural debe interrumpirse durante el tratamiento con Pradaxa.

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

Pacientes con riesgo de mortalidad quirúrgica alto y con factores de riesgo intrínseco de episodios tromboembólicos: datos de eficacia y seguridad disponibles en estos pacientes son limitados y por lo tanto deben ser tratados con precaución.

Insuficiencia hepática: los pacientes con elevación de las enzimas hepáticas >2LSN se excluyeron de los ensayos clínicos. Por lo tanto, no se recomienda el uso en esta población. El valor de ALT debe determinarse como parte de la evaluación preoperatorio.

Riesgo hemorrágico: Se recomienda estrecha monitorización clínica (en busca de signos de sangrado o anemia) durante el periodo de tratamiento, especialmente en las siguientes circunstancias: trastornos de la coagulación, trombocitopenia, enfermedad gastrointestinal ulcerosa activa, biopsia o traumatismo grave recientes, hemorragia intracraneal o cirugía cerebral, espinal u oftálmica recientes, endocarditis bacteriana.

Anestesia espinal/anestesia epidural/punción lumbar: no se recomienda su uso 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.

Cirugía de fractura de cadera: no se recomienda el tratamiento en estos pacientes.

Colorantes: contienen el colorante amarillo anaranjado (E110), que puede producir reacciones alérgicas.

Cambio del tratamiento con dabigatrán a un anticoagulante parenteral:

Se recomienda esperar 24 horas después de la última dosis antes de cambiar de dabigatrán a un anticoagulante parenteral.

Interacciones (sólo en adultos):

-Anticoagulantes y medicamentos antiagregantes plaquetarios: No se recomienda el uso concomitante con heparinas no fraccionadas y derivados de heparina, HBPM, fondaparinux, desirudina, medicamentos trombolíticos, antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, clopidogrel, ticlopidina, dextrano, sulfpirazona y antagonistas de la vitamina K.

-Interacciones relacionadas con el perfil metabólico del dabigatrán etexilato y el dabigatrán:

No son metabolizados por el sistema del citocromo P450 y no ejercen efectos *in vitro* sobre las enzimas del citocromo P450 humano. Por lo tanto, no se prevén interacciones medicamentosas relacionadas con dabigatrán.

-Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): debido al riesgo de hemorragia, especialmente con AINEs con semividas de eliminación >12 horas, se recomienda una estrecha vigilancia.

Interacciones con transportadores:

Amiodarona: Debe reducirse la dosis a 150 mg diarios de Pradaxa en aquellos pacientes que reciban dabigatrán etexilato y amiodarona de forma concomitante

Debe tenerse precaución con los inhibidores potentes de glicoproteína-P como verapamilo, claritromicina y otros. Quinidina está contraindicado.

-Inductores de la glicoproteína-P: rifampicina o Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) pueden disminuir la exposición sistémica a dabigatrán.

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

Alerta con posibilidad de duplicidad terapéutica (HBPM + dabigatrán), sobre todo al inicio de su implantación en el hospital.

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.

En la tabla 11 y 12 se presentan los costes diarios de tratamiento profiláctico con los diferentes agentes.

Tabla 11. Coste comparado con otros medicamentos similares

Nombre	DABIGATRÁN ETEXILATO Pradaxa®	ENOXAPRINA Clexane®	BEMIPARINA Hibor® (TERAPIA REFERENCIA EN HOSPITAL)	Tinzaparina (Innohep®)
Presentación para profilaxis	Cap de 110 mg Cap de 75 mg	20mg/2000ui jer 40mg/4000ui jer	2500ui jer 3500ui jer	Innohep 4500
Posología en cirugía ortopédica Según F.Técnica	220 mg /día. 1ª dosis la mitad.	40mg (4000 UI) /24h u	3.500 UI /24h.	-4.500 UI /día
Coste día de Tratamiento PVL+IVA¹	3,54 €	1,40 €	0 €	1,44 €
Coste día de Tratamiento PVP+IVA²	5,52 €	4,43 €	4,02 €	4,79 €

1- Hospital 2.- Primaria

Tabla 12. Comparación de costes dabigatrán, enoxaparina y bemiparina. Pautas usuales 8-9 días paciente ingresado (PVL), resto ambulatorio (PVP).		
	Dabigatrán caps 110 mg	Enoxaparina 40 mg
Precio unitario	PVL+IVA 1,77 PVP+IVA: 2,76	PVL+IVA 1,40 (EC) PVP+IVA: 4,42
Posología	220 mg/24h	40mg/24h
Coste día PVL+iva	3,54	1,40 €
Coste día PVP+iva	5,52	4,42
Coste tratamiento completo		
-10 días en artroplastia rodilla (AR)	AR 10 días : 8+2 días ambulatorio a PVP: 28,32 + 11,04= 39,36	AR 10 días : 8+2 días ambulatorio a PVP: 11,2+8,84=20,04 €
-14 días en artroplastia rodilla (AR)		AR 14 días: 8+6 días ambulatorio a PVP : 11,2 + 26,52= 37,72 €
-28 días en artroplastia cadera (AC)	AR 14 días: 8+6 días ambulatorio a PVP: 28,32 + 33,1= 61,42€	
-35 días en artroplastia cadera (AC)	AC: 9 días en hospital y 19 días ambulatorio a PVP 31,86+104,88=136,74€ AC: 9 días en hospital y 26 días ambulatorio a PVP 31,86+143,5=175,36€	AC: 9 días en hospital y 19 días ambulatorio a PVP: 12,6 +83,98=96,58 AC: 9 días en hospital y 26 días ambulatorio a PVP: 12,6+114,92=127,52
Coste tratamiento completo		
-10 días en artroplastia rodilla (AR)	39,4 €	20,04 €
-14 días en artroplastia rodilla (AR)	61,42 €	37,72 €
-28 días en artroplastia cadera (AC)	136,74 €	96,58 €
-35 días en artroplastia cadera (AC)	175,36 €	127,52 €
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia		
-10 días en artroplastia rodilla (AR)	+19,32€	
-14 días en artroplastia rodilla (AR)	+23,7€	
-28 días en artroplastia cadera(AC)	+40,16€	
-35 días en artroplastia cadera(AC)	+47.84€	

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

No procede ya que la eficacia y la seguridad es equivalente.

7.2.b-Coste eficacia incremental estudios publicados

Wolowacz SE et al ²⁸ realiza un estudio de coste utilidad. El coste de la profilaxis para los pacientes prótesis de cadera, incluyendo los medicamentos y los costes de administración, se estimó £ 137 para dabigatrán y £ 237 para enoxaparina (£ 7 de enfermería del hospital durante el tiempo estancia, £ 91 para las visitas domiciliarias de enfermería para la administración después del alta hospitalaria, y un adicional de £ 2 en gastos de control de los medicamentos). Desde la perspectiva de la UK NHS, con la tromboprofilaxis dabigatrán se reducen los gastos en comparación con enoxaparina 40 mg una vez al día.

Es de señalar las mínimas y clínicamente insignificantes diferencias encontradas en AVACs entre las diferentes alternativas (0,006 a 0,007 años) es decir 2 a 3 días (sic) y en el coste incremental de 17 a 101 libras. (tabla 13). Ello va a favor de la equivalencia de alternativas entre enoxaparina y dabigatrán.

Tabla 13.Diferencias mínimas en eficacia (AVACs) y en costes en el estudio de Wolowacz SE

	TKR Rodilla			THR Cadera		
	Dabigatran	Enoxaparina	Incremental	Dabigatran	Enoxaparina	Incremental
Media de AVACS ganados por paciente	7,647	7,639	0,007	8,432	8,26	0,006
Costes estimados 2008 en libras	589	606	-17	392	493	-101

NICE evalúa costes²⁹ y considera que dabigatran 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 de distrito para ayudar a garantizar el cumplimiento de la medicación. El coste unitario por visita a la casa de una enfermera es de aproximadamente £ 24. El fabricante estima que la presentación por el 13% de los pacientes con THR que no pueden o no quieren realizar la administración. (tabla 14)

Tabla 14. costes Nice

Table 1 Estimated drug costs for THR and TKR						
Drug	Daily dose	Daily drug cost	THR treatment days	TKR treatment days	Cost of course (THR)	Cost of course (TKR)
LMWH*	4000 units	£4.00	30	8	£120.00	£32.00
Fondaparinux	2.5 mg	£6.66	30	8	£199.80	£53.28
Dabigatran	210 mg	£4.20	30	8	£126.00	£33.60

* The daily cost of LMWH is estimated as £4.00, consistent with the weighted average used in the health economic submission. Prescription cost analysis data suggest the most commonly prescribed LMWH is enoxaparin (£4.20 a day). Dalteparin (£2.82 a day) and tinzaparin (£3.83 a day) are also prescribed.

Estimaciones de costes de administración para los pacientes que no pueden o no quieren realizar la administración

Table 2 Cost of administration for LMWH and fondaparinux in THR patients	
Estimated proportion of THR patients unable to self-administer	13%
Estimated number of home visits required	20
Cost per home visit (community nurse)	£24
Estimated average cost per patient	£62

Se dispone de un estudio farmacoeconómico publicado en Mayo del 2008³⁰ en la revista Orthopade Derk, en el cual hace una valoración económica del gasto derivado del uso de heparinas de bajo peso molecular en comparación con el uso de dabigatran en pacientes que han sido sometidos a cirugía de cadera. Valora el gasto en 6 hospitales alemanes. Se concluye que el uso de dabigatran supone un ahorro de 2,43 euros por pacientes (en hospitales donde practican la cirugía) y de 1,40 euros 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.

Tabla 15. Datos de Unidad de documentación clínica año 2008				
CODIGO	DESCRIPCIÓN	Nº ENFERMOS	ESTANCIAS TOTALES (días)	ESTANCIA MEDIA (días)
81.51	Artroplastia de rodilla	330	2970	8
81.54	Artroplastia de cadera totales	112	1008	9
	total	442	3978	
Impacto económico anual estimado				
Impacto económico estimado de la sustitución de enoxaparina por dabigatran durante hospitalización				8.513 €
Impacto económico estimado de la sustitución de bemiparina por dabigatran durante hospitalización				14.082 €

Se estima que durante un año serán tratados en nuestro hospital un total de 442 pacientes con el nuevo fármaco. El coste anual adicional para el hospital será de 3978 estancias x 3,54 euros (coste diario de dabigatran)= **14.082 €**.

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

Considerando la duración total del tratamiento según ficha técnica (10 días para artroplastia de rodilla programada y 28-35 días para artroplastia de cadera programada).

El impacto económico anual estimado de la sustitución de enoxaparina por dabigatran en atención primaria sería de (según datos de nº intervenciones del año 2008):

-Suponiendo que los pacientes con artroplastia de cadera, sigan el resto de tratamiento en su domicilio (19 a 26 días) 112 pacientes (2.128 a 2.912 días de tto) supondrían: 2.128 x 1,1 (diferencia de coste PVP)=**2.341€** // 2.912 x 1,1=**3.203€**

-Suponiendo que los pacientes con artroplastia de rodilla, sigan el resto de tratamiento en su domicilio (2 días) 330 pacientes (660 días de tto) supondrían un coste: 660 x 1,1=**726€**

El impacto económico anual estimado de la sustitución de bemiparina por dabigatran en atención primaria sería de (según datos de nº intervenciones del año 2008):

-Suponiendo que los pacientes con artroplastia de cadera, sigan el resto de tratamiento en su domicilio (19 a 26 días) 112 pacientes (2.128 a 2.912 días de tto) supondrían: 2.128 x 1,52 (diferencia de coste PVP)=**3.234€** // 2.912 x 1,52=**4.426€**

-Suponiendo que los pacientes con artroplastia de rodilla, sigan el resto de tratamiento en su domicilio (2 días) 330 pacientes (660 días de tto) supondrían un coste: 660 x 1,52= **1003 €**

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

No estimado

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

Eficacia y seguridad de Dabigatrán.

Respecto a enoxaparina pauta habitual en Europa: Dabigatrán cumple los criterios de no inferioridad. No se presentan diferencias relevantes en el riesgo de sangrado.

Respecto a enoxaparina pauta habitual en EEUU. Ésta presenta una eficacia algo superior a dabigatrán (diferencia absoluta del 5,8% en la variable principal compuesta), y también una tendencia a mayor riesgo hemorrágico (diferencia absoluta de 0,8% en hemorragias graves).

Los datos anteriores indican un beneficio riesgo muy similar respecto a enoxaparina cuando se emplean en la prevención de TEV en cirugía ortopédica electiva de rodilla y cadera. Las ligeras diferencias de eficacia se compensan con el riesgo hemorrágico.

Se recomienda estrecha monitorización clínica (en busca de signos de sangrado o anemia) durante el periodo de tratamiento, especialmente en las siguientes circunstancias: trastornos de la coagulación, trombocitopenia, enfermedad gastrointestinal ulcerosa activa, biopsia o traumatismo grave recientes, hemorragia intracraneal o cirugía cerebral, espinal u oftálmica recientes, endocarditis bacteriana.

En los próximos meses se conocerán los resultados de los estudios realizados en el resto de indicaciones, en el que se emplean tratamientos a largo plazo, lo que permitirá disponer de datos sólidos tanto de eficacia como de seguridad (especialmente de la toxicidad hepática).

Debido a la repercusión que puede tener el cambio de HBPM a dabigatran, por el gran número de sujetos susceptibles de tratamiento hay que ser prudentes y esperar al resultado de los EC que se están llevando a cabo que nos den más datos acerca de la seguridad del fármaco.

También hay que ser prudentes en su prescripción sabiendo que el perfil de seguridad real de los fármacos no se conoce hasta que no lleva un tiempo comercializado

Conveniencia

La administración vía oral de los nuevos anticoagulantes es una ventaja importante, sobre todo para el paciente ambulatorio. Sin embargo habrá que asegurar un buen cumplimiento.

Coste

El coste del nuevo anticoagulante es algo superior al de las HBPM, pero en conjunto y dada la duración limitada de los tratamientos, el impacto económico es poco relevante.

En resumen,

Para la prevención del TEV en cirugía ortopédica electiva, dabigatrán, bemiparina y enoxaparina presentan unos costes y unos beneficios muy similares, se consideran equivalentes clínicos y equivalentes en coste-efectividad.

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

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

9.- BIBLIOGRAFÍA.

¹ Marín, Ortega A : Informe Dabigatrán. Clínica Universitaria. Universidad de Navarra (13/02/2009)

² Pradaxa ® Ficha técnica. European Medicines Agency (EMA). 2008.

³ Marco P et al. Nuevos anticoagulantes orales: características de las moléculas, mecanismos de acción, farmacocinéticas y farmacodinámicas. Med Clin (Barc) 2008; 131(supl 2): 66-69.

⁴ Pradaxa ® European Public Assessment Report. European Medicines Agency (EMA). 2008.

-
- ⁵ Eriksson BI et al. Oral dabigatrán 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.
- ⁶ Eriksson BI et al: Dabigatrán 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
- ⁷ The RE-MOBILIZE Writing Committee: Oral Thrombin Inhibitor Dabigatrán Etexilate vs North American Enoxaparin Regimen for Prevention of Venous Thromboembolism After Knee Arthroplasty Surgery. *The Journal of Arthroplasty* 2009; 24, 1: 1-9
- ⁸ Eriksson BI et al: A new oral direct thrombin inhibitor, dabigatrán etexilate, compared with enoxaparin for prevention of thromboembolic events following total hip or knee replacement: the BISTRO II randomized trial. *J Thromb Haemost*, 2005 3: 103–111
- ⁹ Quinlan DJ, et al. Association between asymptomatic deep vein thrombosis detected in patients undergoing elective hip or knee surgery. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 1438-43
- ¹⁰ Chevalier P et al: Rivaroxabán plutôt qu'une HBPM après chirurgie orthopédique élektive majeure? *Minerva*, 8,1, ene 2009
- ¹¹ Eikelboom JW et al: American association of orthopedic surgeons and american college of chest physicians guidelines for venous thromboembolism prevention in hip and knee arthroplasty differ. *CHEST* 2009; 135:513–520
- ¹² Sorrel E, Wolowacz SE et al Efficacy and safety of dabigatrán etexilate for the prevention of venous thromboembolism following total hip or knee arthroplasty. A meta-analysis. *Thromb Haemost* 2009; 101: 77–85
- ¹³ Brooke E, Baetz, Pharm D and Sarah A. Spinler "Dabigatrán etexilate: an oral direct thrombin inhibitor for prophylaxis and treatment of thromboembolic diseases." *Pharmacotherapy* 2008;28(11):1354-1373
- ¹⁴ Granero J et al: Enfermedad tromboembólica en pacientes de cirugía ortopédica. *Med Clin (Barc)* 2008, supl 2: 18-24.
- ¹⁵ NICE DRAFT 2009. National Collaborating Centre for Acute Care at The Royal College of Surgeons of England. Venous thromboembolism: reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital. 1st version Venous thromboembolism: reducing the risk – full guideline DRAFT (March 2009).
- ¹⁶ ACCP 2008: Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, Colwell CW.. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008 Jun;133(6 Suppl):381S-453S.
- ¹⁷ NICE 2007. Venous thromboembolism. Reducing the risk in surgical inpatients. NICE. April 2007.
- ¹⁸ NICE DRAFT 2009. National Collaborating Centre for Acute Care at The Royal College of Surgeons of England. Venous thromboembolism: reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital. 1st version Venous thromboembolism: reducing the risk – full guideline DRAFT (March 2009).
- ¹⁹ UP TODAY 2009
- ²⁰ SECOT. Granero J, Peidro L : Guía de profilaxis tromboembólica en cirugía ortopédica y traumatología. Addendum Enero 2009.
- ²¹ Scottish Medicines Consortium NHS Scotland. Dabigatrán 466/08. Jun 2008.
- ²² NICE. Final appraisal determination. Dabigatrán for the prevention of venous thromboembolism after total hip or total knee replacement in adults. July 2008
- ²³ NICE: Nice technology appraisal guidance 157. Dabigatrán for the prevention of venous thromboembolism after total hip or total knee replacement in adults. Issue date. Set 2008.
- ²⁴ CEDAC. Canadian Agency for drugs and technologies in Health. Final recommendation on reconsideration. Dabigatrán etexilate. 21 Jan 2009.
- ²⁵ UKMi London New Drugs Group: Dabigatrán for the prevention of venous thromboembolism. APC/DTC Briefing document. Aug 2008
- ²⁶ MTRAC. Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee. Dabigatrán. Verdict and summary Set 2008
- ²⁷ Marín, Ortega A : Informe Dabigatrán. Clínica Universitaria. Universidad de Navarra (13/02/2009)
- ²⁸ Wolowacz SE et al Economic Evaluation of Dabigatrán Etexilate for the Prevention of Venous Thromboembolism After Total Knee and Hip Replacement Surgery. *Clin Ther* 2009;31:194-212
- ²⁹ NICE: Costing statement: Dabigatrán etexilate for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee replacement surgery in adults
- ³⁰ Wilke T et al. Oral anticoagulation after major hip or knee replacement surgery: a process-driven managerial pharmacoeconomic analysis in German hospitals *Orthopade* 2008 May; 37(5):448-56
- ³² Informe Dabigatrán. Hospital Son Dureta. Mayo 2009.