

## DABIGATRÁN (▲ PRADAXA®) EN EL TRATAMIENTO DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR

**Editoriala** Ahotik hartzeko hiru antikoagulatzaile berri merkatu dira orain gutxi: dabigatran, rivaroxaban eta apixaban. Merkaturatu aurretik, komunikabideek ikusmin handia piztu zuten osasun-arloko profesional eta herritarren artean, tratamendu antikoagulatzaile iraultzaile bat agertuko zela esanez. Ikusmin hori sortu du, merkatuan dauden beste antikoagulatzaileen aldean (acenocumarol eta warfarina), farmako berri horiekin ez dagoelako aldian behingo INR-kontrolik egin beharrik pazientearen antikoagulazio-egoera balioesteko, eta horretaz gain, beste medikamentu batzuekin eta jakiekin interakzioen bat izateko arrisku gutxiago dutelako.

Dabigatran izan da medikamentu horietatik fibrilazio aurikular ez-balbularraren tratamendurako balio izaten lehena (hautatutako pazienteetan), eta zenbait komunikabideetan sortutako euforia kontuan hartuta, egokia da zuhurtziaz jokatu behar dela esatea, botikaren erabilerarekin erlazioz atutako zalantzak argitu artean.

Zalantza horiek sortu dira, batetik, medikamentuak zer segurtasun-profil eskaintzen duen ez delako oso ondo ezagutzen. Izan ere, 2011ko urrian, AEMPSek, Medikamentuen eta Produktu Sanitarioen Espainiako Agentziak, segurtasun-ohar bat kaleratu zuen dabigatranek eragindako hemorragiengatik jendea hil egin zela ohartarazteko, eta, bide batez, adierazi zuen hemorragiak izateko arriskua zutela giltzurrunetako gutxiegitasuna duten pazienteek, eta, beraz, giltzurrunak aztertu behar zitzaizkiela paziente guztiei. Merkaturatu eta denbora gutxira segurtasun-alerak eragin dituen beste medikamentu bat da hau ere; orain gutxi izan ditugu horrelako beste adibide batzuk, hala nola fingolimod, dronedarona edo natalizumab.

Bestetik, ez dakigu oraindik dabigatran bidezko tratamenduarekiko abikidura, egunean bitan emanda, hobea izango den K bitaminaren antagonisten egiten den tratamenduarekiko abikidura baino. INRaren aldian behingo kontrolak, deserosoak izan arren, tratamendua betetzeko motibazio dira. Dabigatran bidezko tratamenduarekiko abikidura beste edozein medikamentu kronikoren bidez egiten denaren berdina izango da?

Horretaz gain, ondorio antikoagulatzailea monitorizatu ezin izatea eta bere jardura lehengoratu dezakeen antidotorik ez izatea arazo dira, batez ere, urgentziatzeko kirurgia behar bada.

Hortaz, fibrilazio aurikular ez-balbularra duen paziente bati dabigatran eman aurretik balioetsi beharko litzateke, esandako alderdi horiek guztiak kontuan hartuz, medikamentu berri hau benetan hobea izango den pazientearen osasunerako.

Buletin honetan medikamentu honi buruzko informazioa laburtuko dugu, eta medikamentuaren indarguneak eta eragiten dituen ziurgabetasunak deskribatuko ditugu.

**Editorial** Recientemente se han comercializado tres nuevos anticoagulantes orales: dabigatran, rivaroxaban y apixaban. Con anterioridad a su comercialización, los medios de comunicación generales habían despertado una gran expectación entre los profesionales sanitarios y en la ciudadanía, haciéndose eco de la aparición de un nuevo tratamiento anticoagulante revolucionario. La expectación se debe a que, a diferencia de los anticoagulantes existentes en el mercado (acenocumarol y warfarina), estos nuevos fármacos no exigen realizar controles periódicos del INR para valorar el estado de anticoagulación del paciente y además presentan un menor riesgo de interacciones con medicamentos y alimentos.

Dabigatran ha sido el primero de estos medicamentos en conseguir la indicación para el tratamiento de la fibrilación auricular no valvular (en pacientes seleccionados), y a la vista de la euforia desatada en algunos medios, parece oportuno recomendar prudencia, en espera de que se aclaren las numerosas incertidumbres relacionadas con su manejo.

Estas incertidumbres tienen que ver, por una parte, con su perfil de seguridad, no bien conocido. De hecho en octubre de 2011, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) envió una nota de seguridad alertando de muertes por hemorragia causadas por dabigatran e informando del riesgo de hemorragia en pacientes con insuficiencia renal y de la necesidad de evaluar la función renal en todos los pacientes. Estamos ante otro medicamento que da lugar a alertas de seguridad al poco tiempo de comercializarse (recientemente hemos tenido otros ejemplos como fingolimod, dronedarona o natalizumab).

Por otra parte, se desconoce si la adherencia al tratamiento con dabigatran, con dos administraciones diarias, será mejor que con los antagonistas de la vitamina K. Los controles periódicos del INR, a pesar de ser incómodos, son una motivación para cumplir el tratamiento. ¿La adherencia al tratamiento con dabigatran será como la de cualquier otra medicación crónica?

Además, la imposibilidad de monitorizar su efecto anticoagulante, y la no disponibilidad de antidoto que pueda revertir su actividad son problemáticas, especialmente en caso de que sea necesaria una cirugía de urgencia.

Por ello, antes de administrar dabigatran a un paciente con fibrilación auricular no valvular, habría que valorar, teniendo en cuenta todos estos aspectos, si este nuevo medicamento va a implicar beneficios reales en salud para el paciente.

A lo largo de este boletín vamos resumir la información sobre este medicamento y describir sus fortalezas y sus incertidumbres.

### Sumario

- MECANISMO DE ACCIÓN Y POSOLOGÍA
- EFICACIA
- SEGURIDAD
- SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO
- COSTE TRATAMIENTO/AÑO
- CONCLUSIONES
- RECOMENDACIONES
- ANÁLISIS DE IMPACTO PRESUPUESTARIO

## MECANISMO DE ACCIÓN Y POSOLOGÍA

Desde noviembre de 2011 el dabigatrán está disponible en la indicación de prevención de ictus y embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular (FA) no valvular, con uno o más de los siguientes factores de riesgo<sup>1</sup>:

- Ictus, ataque isquémico transitorio o embolia sistémica previos.
- Fracción de eyección ventricular izquierda <40%.
- Insuficiencia cardiaca sintomática  $\geq$  Clase 2 escala New York Heart Association (NYHA).
- Edad  $\geq$ 75 años.
- Edad  $\geq$ 65 años asociada a uno de los siguientes: diabetes mellitus, enfermedad coronaria o hipertensión.

Con anterioridad, dabigatrán estaba autorizado para la prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o cirugía de reemplazo total de rodilla<sup>1</sup>.

**Mecanismo de acción.** El dabigatrán es un potente inhibidor directo de la trombina, competitivo y reversible. Dado que la trombina permite la conversión del fibrinógeno en fibrina en la cascada de la coagulación, su inhibición impide la formación de trombos. También inhibe la trombina libre, la trombina unida a fibrina y la agregación plaquetaria inducida por trombina<sup>1</sup>.

**Posología.** La dosis recomendada en la nueva indicación es de 150 mg 2 veces al día, pudiendo considerarse individualmente la dosis de 110 mg 2 veces al día en pacientes con riesgo tromboembólico bajo y riesgo de hemorragia alto. Se recomienda la dosificación de 110 mg 2 veces al día en pacientes con mayor riesgo de hemorragia: pacientes de  $\geq$ 80 años, los que padecen gastritis, esofagitis o reflujo gastrointestinal<sup>1</sup>.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina (ClCr) 50-80 ml/min) o moderada (ClCr 30-50 ml/min) por lo que se pueden utilizar 150 mg 2 veces al día. En pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr <30 ml/min) está contraindicado<sup>1</sup>.

Las cápsulas se pueden encontrar en blister o en frasco; en ambos casos deben conservarse en el embalaje original para protegerlas de la humedad. El frasco debe mantenerse herméticamente cerrado, y una vez abierto, el medicamento debe utilizarse dentro del plazo de 30 días. Los pacientes que utilicen pastilleros deben ser instruidos para que mantengan las cápsulas dentro del blister<sup>1</sup>.

## EFICACIA

En el estudio RE-LY (estudio de dos años de duración con diseño de no inferioridad) se comparó dabigatrán frente a warfarina, en 18.113 pacientes con FA y al menos uno de los siguientes factores de riesgo: ictus o accidente isquémico transitorio previo; fracción de eyección ventricular izquierda <40%; síntomas de insuficiencia cardiaca de clase 2 o superior de la NYHA; edad  $\geq$ 75 años o 65-74 años en caso de diabetes mellitus, hipertensión o enfermedad arterial coronaria. Se excluyeron los pacientes que presentaban: valvulopatía grave; ictus reciente; riesgo aumentado de hemorragia; ClCr <30 ml/min; enfermedad hepática activa (elevación de las enzimas hepáticas >2 veces el límite superior de la normalidad)<sup>2</sup>.

Los pacientes fueron aleatorizados a: dabigatrán 110 mg 2 veces al día; dabigatrán 150 mg 2 veces al día; o warfarina a dosis ajustada según necesidad, calculada con el INR del paciente (de 2,0 a 3,0 medido al menos mensualmente). El diseño fue doble ciego para los dos brazos de dabigatrán y abierto para el brazo de warfarina. En todas las ramas se permitió el uso concomitante de AAS u otro antiagregante plaquetario<sup>2</sup>.

La variable principal de eficacia estudiada fue una combinada de episodios de ictus o embolismo sistémico y la variable principal de seguridad fue la aparición de hemorragia mayor<sup>2</sup>.

## RESULTADOS (Ver tabla 1)

Hay que señalar que, tras la publicación de los resultados del estudio RE-LY<sup>2</sup>, se publicó una rectificación de los mismos<sup>3</sup> en la que apenas se modifican las variables principales. Con los nuevos datos, las diferencias en la incidencia de infartos de miocardio dejan de ser estadísticamente significativas entre dabigatrán y warfarina, aunque los números no cambian mucho.

Los dos grupos de tratamiento con dabigatrán cumplieron el criterio de no inferioridad con respecto a la warfarina en la variable principal. Además, dabigatrán 150 mg 2 veces al día se asoció con una menor tasa de episodios de ictus o embolismo sistémico que warfarina (RR=0,65; IC95% 0,52-0,81)<sup>3</sup>. En los pacientes tratados con warfarina el porcentaje medio de tiempo dentro del rango terapéutico (INR = 2-3) fue del 64,4%<sup>3</sup>.

Tabla 1. RESULTADOS DE EFICACIA Y SEGURIDAD DEL ESTUDIO RE-LY<sup>2,3</sup>

EVENTOS	DA 110	DA 150	WA	Riesgo Relativo	RRA	NNT	NNH
Ictus o embolismo sistémico*	183 (1,54%)	134 (1,11%)	202 (1,71%)	DA110 vs WA 0,90 (0,74-1,10) DA150 vs WA 0,65 (0,52-0,81)	0,0031 0,0115	322 66	
Ictus o embolismo sistémico**	182 (1,53%)	134 (1,11%)	199 (1,69%)	DA110 vs WA 0,91 (0,74-1,11) DA150 vs WA 0,66 (0,53-0,82)	0,0027 0,0109	370 91	
Hemorragia mayor*	342 (2,87%)	399 (3,32%)	421 (3,57%)	DA110 vs WA 0,80 (0,70-0,93) DA150 vs WA 0,93 (0,81-1,07)	0,0131 No Significativa		76
Infarto de miocardio*	98 (0,82%)	97 (0,81%)	75 (0,64%)	DA110 vs WA 1,29 (0,96-1,75) DA150 vs WA 1,27 (0,94-1,71)	0,0038 0,0035		263 285
Hemorragia gastrointestinal**	133 (1,12%)	182 (1,51%)	120 (1,02%)	DA110 vs WA 1,10 (0,86-1,41) DA150 vs WA 1,50 (1,19-1,89)	No Significativa 0,0101		99
Hemorragia intracraneal**	27 (0,23%)	36 (0,30%)	87 (0,74%)	DA110 vs WA 0,31 (0,20-0,47) DA150 vs WA 0,40 (0,27-0,60)	0,0099 0,0085		101 117
Muerte**	446 (3,75%)	438 (3,64%)	487 (4,13%)	DA110 vs WA 0,91 (0,80-1,03) DA150 vs WA 0,88 (0,77-1,00)	No Significativa		

\* Referencia 3  
\*\* Referencia 2

Un análisis de subgrupos<sup>4</sup> y un informe de la FDA<sup>5</sup> señalan además que el beneficio de dabigatrán sólo es significativo en aquellos centros donde los pacientes tienen peor control del INR con la warfarina. Los resultados de los centros que estaban por encima de la media del control del INR no reflejan superioridad de dabigatrán 150 mg vs warfarina. En estos centros las diferencias de hemorragia mayor entre dabigatrán 110 mg y warfarina dejaron de ser significativas<sup>5,6,7</sup>.

## SEGURIDAD<sup>2,3</sup> (Ver tabla 1)

La **mortalidad global** fue del 4% sin mostrar diferencias significativas entre dabigatrán y warfarina. Si bien, la tasa de muertes por causa vascular fue significativamente inferior en el grupo tratado con dabigatrán 150 mg 2 veces al día ( $p=0,04$ )<sup>2</sup>.

**Hemorragias:** no hubo diferencias significativas en la incidencia de hemorragia mayor entre dabigatrán 150 mg 2 veces al día y warfarina. Dabigatrán 150 mg 2 veces al día produjo menos hemorragias intracraneales que warfarina y más hemorragias gastrointestinales. En los tratados con dabigatrán 110 mg 2 veces al día las incidencias de hemorragia mayor, menor e intracraneal fueron significativamente inferiores que con warfarina<sup>2</sup>.

**Dispepsia:** la incidencia de dispepsia fue más elevada con dabigatrán que con warfarina (11,5% vs 5,8%;  $p<0,001$ ).

**Hepatotoxicidad:** considerando que ximelagatrán, otro inhibidor directo de la trombina, fue retirado en 2006 por esta causa<sup>8</sup>, conviene aclarar que en el estudio RE-LY no se ha observado hepatotoxicidad asociada a dabigatrán<sup>2</sup>. No obstante, en este ensayo se excluyeron los pacientes con niveles de transaminasas superiores a dos veces el límite superior de la normalidad y, teniendo en cuenta su duración de 2 años, se desconoce el riesgo hepático a largo plazo.

**Abandonos:** las tasas de abandonos para dabigatrán 110 mg, 150 mg y warfarina fueron del 14,5%; 15,5% y 10,2% respectivamente durante el primer año y 20,7%; 21,2% y 16,6% a los dos años. Se observaron más abandonos por efectos adversos graves con dabigatrán (2,7%) que con warfarina (1,7%)<sup>2</sup>.

**Infarto de miocardio y síndrome coronario agudo:** la incidencia de infarto de miocardio (IM) fue superior con dabigatrán 110 mg y 150 mg 2 veces al día que con warfarina<sup>2</sup>, rozando la significación estadística en ambos casos<sup>2,3</sup>, habiéndose calculado que podría ocurrir un IM más por cada 285 pacientes tratados con dabigatrán durante 2 años<sup>9,10</sup>. Un metaanálisis publicado en enero de 2012 concluye que el uso de dabigatrán se asocia con un aumento del riesgo de infarto de miocardio o síndrome coronario agudo del 33% (OR 1,33; IC 95% 1,03-1,71;  $p=0,03$ ) en un amplio espectro de pacientes comparados con distintos controles (warfarina, enoxaparina, placebo)<sup>11</sup>.

**Limitaciones del estudio:** el estudio RE-LY presenta varias limitaciones metodológicas que ponen en cuestión la extrapolación de sus resultados a la práctica clínica. La rama tratada con warfarina tiene un diseño abierto. El análisis de los

resultados se realiza por intención de tratar, lo cual favorecería a dabigatrán (en los estudios de no inferioridad el análisis de los resultados debe hacerse por protocolo). Adicionalmente, los criterios de exclusión suponen dejar fuera del estudio a pacientes con FA que habitualmente son susceptibles de recibir tratamiento con un antagonista de la vitamina K (AK), como por ejemplo los que han sufrido un ictus reciente y aquellos con elevaciones de las enzimas hepáticas >2 veces el límite superior de la normalidad. Por otra parte, la incidencia de hemorragia intracraneal con warfarina observada en el estudio RE-LY (0,74% al año) es superior a la observada en ensayos similares (0,3-0,53% al año)<sup>12</sup>. Además el 20% de los pacientes del estudio se encontraban en tratamiento concomitante con aspirina, algo que no es habitual en nuestro medio<sup>2</sup>.

**Datos postcomercialización:** en Japón, desde su lanzamiento en enero de 2011 hasta agosto del mismo año, se han notificado 81 casos de efectos adversos graves, incluyendo hemorragias gastrointestinales graves. Además, se han notificado 5 muertes (un paciente con insuficiencia renal y cuatro pacientes ancianos)<sup>13</sup>. Por su parte, la compañía Boehringer ha comunicado 260 casos a nivel mundial de muerte por hemorragia en pacientes tratados con dabigatrán desde su comercialización en el año 2008<sup>14</sup>. Todo esto ha llevado a la publicación de Notas de Seguridad por parte de las Agencias Evaluadoras de medicamentos (incluyendo la AEMPS) alertando del riesgo de hemorragia en pacientes con insuficiencia renal y recomendando la vigilancia de la función renal antes de iniciar tratamiento con dabigatrán y durante el mismo<sup>15,16,17,18</sup>.

**Otros problemas:** uno de los inconvenientes en cuanto a la seguridad de dabigatrán es que **no tiene un antídoto específico**, lo cual dificulta la resolución de las urgencias hemorrágicas causadas por este fármaco<sup>1,5</sup>.

La terapia de soporte para hemorragias graves tendría que incluir transfusiones de plasma fresco congelado, concentrados de factores de coagulación, concentrados de glóbulos rojos, o intervención quirúrgica<sup>19</sup>. Además, la ausencia de un control constante del INR podría hacer que, en la práctica, la **adherencia** al tratamiento con dabigatrán disminuyera y fuera similar a la de otros fármacos utilizados en la prevención cardiovascular (estatinas, antiagregantes, antihipertensivos, etc.). Así, se ha determinado que en el caso de los antihipertensivos, la adherencia es del 94% el primer año, del 65% en el segundo y tan solo del 34% en el tercero. Por otro lado, aunque las **interacciones** de dabigatrán son menos frecuentes que las de los AK, no está exento de ellas (ver ficha técnica).

*No está justificado  
sustituir el tratamiento  
anticoagulante convencional  
en aquellos pacientes  
bien controlados*

## SUSPENSIÓN DE TRATAMIENTO ANTES DE CIRUGÍA Y CAMBIOS DE ANTICOAGULANTES<sup>1</sup>

En las intervenciones quirúrgicas de urgencia, el tratamiento con dabigatrán debe suspenderse al menos 12 h antes de la intervención. En caso de cirugías programadas, el momento de la suspensión depende de la función renal y el riesgo de sangrado (ver tabla 2).

Tabla 2

Función renal (ClCr en ml/min)	Suspensión antes de una cirugía programada	
	Alto riesgo de sangrado o cirugía mayor	Riesgo estándar
≥80	2 días antes	24 h antes
≥50-80	2-3 días antes	1-2 días antes
≥30-50	4 días antes	2-3 días antes (>48 h)

Cuando sea necesario un cambio de anticoagulante se recomienda:

- Cambio de dabigatrán a anticoagulantes parenterales: esperar 12 h.
- Cambio de anticoagulantes parenterales a dabigatrán: administrar dabigatrán 0-2 h antes del momento previsto para administrar la siguiente dosis programada de anticoagulante parenteral.
- Cambio de dabigatrán a AK: ajustar el tiempo de inicio según la función renal:
  - ClCr ≥50 ml/min, iniciar AK 3 días antes de suspender dabigatrán.
  - ClCr 30-50 ml/min, iniciar AK 2 días antes de suspender dabigatrán.
- Cambio de AK a dabigatrán: suspender AK y administrar dabigatrán tan pronto como el INR sea <2,0.

## COSTE TRATAMIENTO/AÑO

Principio activo	Coste anual (€)
Dabigatrán	1.197,20*
Acenocumarol (5 mg)	54,75
Warfarina (10 mg)	51,10

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

Bajo este escenario, se estima que se necesitaría tratar a 91 pacientes durante 2 años con dabigatrán en lugar de con warfarina para evitar un nuevo caso de ictus o embolismo sistémico. Teniendo en cuenta que los costes de monitorización del INR se estiman en 285-720 € por paciente y año, el coste de un nuevo caso de ictus o embolismo sistémico evitado sería de 76.886-156.056 €.

## CONCLUSIONES

### VENTAJAS DE DABIGATRÁN

- No es necesario realizar controles periódicos del INR para valorar el estado de anticoagulación del paciente.
- No requiere realizar ajustes de dosis
- Presenta un menor riesgo de interacciones con medicamentos y alimentos.

### INCERTIDUMBRES DE DABIGATRÁN

- Los criterios de exclusión de los pacientes en el ensayo RE-LY suponen dejar fuera a pacientes con FA susceptibles de recibir tratamiento con AK, como los que han sufrido un ictus reciente o aquellos con elevaciones de las enzimas hepáticas >2 veces el límite superior de la normalidad, lo cual cuestiona su validez externa.
- En el estudio, el 20% de los pacientes estaban tratados también con aspirina, algo que no es práctica habitual. Esto limita también su aplicabilidad a la población general.
- Un análisis de subgrupos y un informe de la FDA señalan además que el beneficio de dabigatrán sólo es significativo en aquellos centros donde los pacientes tienen peor control con la warfarina.
- El perfil de seguridad de dabigatrán no es suficientemente conocido. Son preocupantes los datos postcomercialización sobre hemorragias graves y muertes con dabigatrán. Además, se ha observado un incremento del riesgo de infarto de miocardio con dabigatrán 150 mg respecto a warfarina que roza la significación estadística. Este aumento de riesgo ha sido confirmado en un metaanálisis. Por otro lado, dabigatrán carece de un antídoto específico, lo cual dificulta la resolución de las urgencias hemorrágicas por éste fármaco.
- El elevado coste de dabigatrán respecto a acenocumarol es otra limitación del fármaco.

## RECOMENDACIONES DE USO DE DABIGATRÁN<sup>6,7</sup>

- **Pacientes en tratamiento previo con antagonistas de la vitamina K (AK):** dabigatrán quedaría como alternativa a los AK, cuando exista hipersensibilidad al acenocumarol, warfarina u otros cumarínicos, cuando no se puede vigilar adecuadamente el INR, cuando el INR se mantiene con frecuencia fuera de rango y cuando se producen episodios tromboembólicos o hemorrágicos con el INR en rango correcto.
- **Pacientes nuevos:** se podría iniciar el tratamiento con dabigatrán en aquellos pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular hemorrágico o riesgo elevado de hemorragia intracraneal. En el resto de los pacientes, iniciar el tratamiento con AK y posteriormente actuar de acuerdo al apartado anterior.

Estas recomendaciones han sido consensuadas con la Sociedad Vasco Navarra de Cardiología, Sociedad Vasca de Medicina de Familia y Comunitaria (OSATZEN), Sociedad de Neurología del País Vasco, Asociación del Norte de Hematología-Hemoterapia, Sociedad de Medicina Interna País Vasco, Sociedad Vasca de Farmacia Hospitalaria, y la vocalía de Euskadi de la Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Pradaxa® (Dabigatrán etexilato). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000829/WC500041059.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf)
2. Connolly SJ et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139-51. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa0905561>
3. Connolly J, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Newly identified events in the Re-LY trial. *N Engl J Med.* 2010;363:1875-6. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMc1007378>
4. Wallentin L, Yusuf, S Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG, et al on behalf of the RE-LY investigators. 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;376:975-83. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673610611944>
5. Beasley N, Thompson A. Clinical Review application type NDA 22-512. Pradaxa (dabigatran). FDA Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM247244.pdf>
6. Scottish Medicine Consortium. Dabigatran etexilate 110 mg and 150 mg hard capsules (Pradaxa®). SMC N° (672/11). Disponible en: [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/dabigatran\\_Prada-xa\\_FINAL\\_August\\_2011\\_Amended\\_05.09.11\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/dabigatran_Prada-xa_FINAL_August_2011_Amended_05.09.11_for_website.pdf)
7. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Final appraisal determination. Dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation. October 2011. Disponible en URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12225/56899/56899.pdf>
8. Zikria J, et al. Oral anticoagulation with factor Xa and thrombin inhibitors: is there an alternative to warfarin? *Discov Med.* 2009;8(43):196-203. Disponible en: <http://www.discoverymedicine.com/Jennifer-Zikria/2009/11/17/oral-anticoagulation-with-factor-xa-and-thrombin-inhibitors-is-there-an-alternative-to-warfarin/> [Consultado el 8 de febrero de 2012]
9. New anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Issues Emerge Health Technol.* 2010;116. Disponible en: [http://cadth.ca/media/pdf/R0004\\_Anticoagulants\\_Atrial\\_Fibrillation\\_cetap\\_e.pdf](http://cadth.ca/media/pdf/R0004_Anticoagulants_Atrial_Fibrillation_cetap_e.pdf)
10. Gage BF. Can we rely on RE-LY? *N Engl J Med.* 2009;361:1200-2. Disponible en URL: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJ-Me0906886>
11. Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events. Meta-analysis of non-inferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* Doi:10.1001/archinternmed.2011.1666. Disponible en: <http://archinte.ama-assn.org/cgi/reprint/archinternmed.2011.1666>
12. Dabigatran for atrial fibrillation. Why we can not rely on RE-LY. Therapeutics Initiative. January- March 2011. Disponible en: <http://www.ti.ubc.ca/sites/ti.ubc.ca/files/80.pdf> [Consultado el 26 de enero de 2012]
13. Dabigatran bleeding risk warning issued in Japan. *Reactions.* 2011(1367):3.
14. Thomson Reuters, 12 noviembre 2011. Boehringer says about 260 deaths related to PRADAXA®. Disponible en: <http://www.reuters.com/article/2011/11/12/boehringer-pradaxa-idUSL5E7MC09K20111112>
15. Dabigatrán (PRADAXA®) y riesgo de hemorragia: nuevas recomendaciones de vigilancia de la función renal. Nota informativa de la AEMPS del 27/10/2011. Disponible en: [http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkcevi05/es/contenidos/informacion/cevi-me\\_notas\\_seguridad/es\\_cevime/adjuntos/2011/11\\_10\\_27\\_Dabigatran.pdf](http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkcevi05/es/contenidos/informacion/cevi-me_notas_seguridad/es_cevime/adjuntos/2011/11_10_27_Dabigatran.pdf)
16. European Medicines Agency updates on safety of Pradaxa. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2011/11/WC500117818.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/11/WC500117818.pdf)
17. FDA Drug Safety Communication: Safety review of post-market reports of serious bleeding events with the anticoagulant Pradaxa (dabigatran etexilate mesylate). Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm282724.htm> [Consultado el 26 de enero de 2012]
18. Dabigatran (Pradaxa) & the risk of bleeding: new recommendations for monitoring kidney function. Disponible en: <http://www.tga.gov.au/safety/alerts-medicine-dabigatran-111103.htm> [Consultado el 26 de enero de 2012]
19. Wann LS et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (Update on dabigatran). *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(11). [doi:10.1016/j.jacc.2011.01.010]. Disponible en: <http://content.onlinejacc.org/cgi/reprint/57/11/1330.pdf>

Fecha de la revisión bibliográfica: febrero de 2012

Se recuerda la importancia de notificar los efectos adversos a la Unidad de Farmacovigilancia  
Teléfono 94 400 7070 · Fax 94 400 7103 · correo-e: [farmacovigilancia@osakidetza.net](mailto:farmacovigilancia@osakidetza.net)

**Galdera, iradokizun edo parte-hartze lanak nori zuzendu / Para consultas, sugerencias y aportaciones dirigirse a:** zure komarkako farmazialaria / el farmacéutico de su comarca o CEVIME / MIEZ - tel. 945 01 92 66 - E-mail: [cevime-san@ej-gv.es](mailto:cevime-san@ej-gv.es)

**Idazkuntza Batzordea / Consejo de Redacción:** José Ramón Agirreza-bala, Iñigo Aizpurua, Miren Albizuri, Iciar Alfonso, María Armendáriz, Sergio Barrondo, Arrate Bengoa, Aritxu Etxeberria, Julia Fernández, Susana Fernández, Itxasne Gabilondo, Leire Gil, Ana Isabel Giménez, Juan José Iglesias, Josune Iribar, Jesús Iturralde, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, M<sup>o</sup> José López, Javier Martínez, Amaia Mendizabal, Carmela Mozo, Elena Olloquegi, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Elena Valverde.



Osakidetza



EUSKO JAURLARITZA  
GOBIERNO VASCO

OSASUN ETA KONTSUMO SAILA  
DEPARTAMENTO DE SANIDAD  
Y CONSUMO

Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia  
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

ISSN: 1575054-X

## ANÁLISIS DE IMPACTO PRESUPUESTARIO (AIP) DE DABIGATRAN EN LA PREVENCIÓN DE ICTUS EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR EN EL MARCO DE LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DEL PAÍS VASCO

Ainara Echeto

Dirección de Farmacia. Departamento de Sanidad y Consumo

El objetivo general del AIP es estimar el impacto económico de la introducción de dabigatrán para la prevención de ictus en el gasto sanitario del Departamento de Sanidad y Consumo, y en concreto en el gasto farmacéutico de la Dirección de Farmacia de la Comunidad Autónoma País Vasco (CAPV). El AIP está basado en datos de prevalencia, se ha realizado desde la perspectiva del financiador (Departamento de Sanidad y Consumo) y con un horizonte temporal de 4 años (2012-2015). Se ha tomado como año base el 2011 y de acuerdo con las últimas recomendaciones para la elaboración de AIPs no se han aplicado descuentos a los costes futuros. Se ha realizado un análisis de sensibilidad univariante y se han tenido en cuenta los costes sanitarios directos: farmacológicos y no farmacológicos.

**Costes farmacológicos:** coste tratamiento/día de cada una de las alternativas: acenocumarol, warfarina y dabigatrán, en base al PVP + IVA (Nomenclator, noviembre 2011). Se han descontado las aportaciones de los pacientes.

**Costes no farmacológicos:** se han contemplado los eventos descritos en el estudio fase III (RE-LY) con cada una de las alternativas en estudio (dabigatrán vs warfarina): ictus o embolismo sistémico, ictus, infarto de miocardio, embolismo pulmonar, hospitalización, hemorragia mayor, hemorragia menor, hemorragia gastrointestinal, hemorragia intracraneal y hemorragia extracraneal. Los costes asociados a cada evento, se han obtenido del libro de tarifas de Osakidetza 2010. No se contemplan los costes a largo plazo de las secuelas de los eventos. El control del INR se ha obtenido de la tarificación de Osakidetza y contempla los costes de extracción y gestión de pedido, así como los reactivos necesarios (el coste puede variar sustancialmente por lo que se han tomado el valor más bajo y el más elevado, 285-720 euros por paciente y año). También se han contemplado los costes referentes a la determinación de la función renal, requerida en todos los pacientes que comienzan el tratamiento con dabigatrán.

**Resultados:** en el escenario más conservador (30% de pacientes tratados con acenocumarol pasan a dabigatrán, con incrementos anuales del 20% hasta el 2015 y el 30% de nuevos tratamientos lo hacen con dabigatrán), se estima que 7.865 pacientes serán tratados con dabigatrán en el 2012 y 13.600 en el 2015. El impacto presupuestario neto en el primer año (2012) será de 9,1 millones (M) € (8,8 M € en el presupuesto farmacéutico y 284.000 € o 1,9 M € en costes no farmacéuticos, si el coste de monitorizar el INR es de 285 € ó 720 €, respectivamente). En el 2015 esta cifra se estima que se incrementará hasta 13,5 M € (15,3 M € en el presupuesto farmacéutico y -1,8 M € ó -6,5 M € en costes no farmacéuticos, asumiendo un coste de monitorización del INR de 285 € ó 720 €, respectivamente). El ahorro en costes no farmacéuticos depende del número de pacientes tratados con dabigatrán y del coste de monitorizar el INR, pero en ningún caso compensa el elevado impacto en el presupuesto farmacéutico.

(en miles de euros)	2012	2013	2014	2015
Impacto Presupuestario Farmacéutico	+8.830	+11.320	+13.145	+15.311
Impacto Presupuestario No Farmacéutico	284 (-1.961)	-576 (-3.755)	-1.142 (-4.996)	-1.821 (-6.483)
Impacto Presupuestario Neto	+9.114 (+6.869)	+10.744 (+7.564)	+12.004 (+8.150)	+13.490 (+8.828)

El AIP muestra que dabigatrán podría tener un elevado impacto en el coste sanitario. El presupuesto farmacéutico es la partida que asumiría el mayor coste suponiendo el 1,5% del presupuesto del 2012 destinado a recetas.