

EKU-Unidad de Efectividad Comparada

Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: Nº EKU I12-04

Revisión sistemática de la evidencia farmacoeconomica de dabigatrán para la prevención de ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular



eku **Osteba**

Eraginkortasuna Konparatzeko Unitatea / Unidad de Efectividad Comparada

Osasun Teknologien Ebaluazioa / Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Este informe es un trabajo conjunto entre EKU-OSTEBA y la Unidad de Farmacoeconomía y Evaluación Económica de la Dirección de Farmacia.

Para citar este informe:

Echeto García A, Bayón Yusta JC, Gardezabal Romillo MJ, López de Argumedo González de Durana M, Acevedo Heranz P, Revisión sistemática de la evidencia farmacoeconómica de dabigatrán para la prevención de ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Departamento de Sanidad y Consumo. Gobierno Vasco, 2012. Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: Nº EKU I12-04

Autoría

Ainara Echeto García ¹

Juan Carlos Bayón ²

M^a José Gardezabal Romillo ¹

Marta López de Argumedo González de Durana ²

Paloma Acevedo Heranz ¹

¹ Dirección de Farmacia. Departamento de . Sanidad y Consumo. Gobierno Vasco / Eusko Jaurlaritzza.

² Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (OSTEBA). Dirección de Gestión de Conocimiento y Evaluación. Departamento de Sanidad y Consumo. Gobierno Vasco / Eusko Jaurlaritzza.

Agradecimientos

A Iñigo Gorostiza, técnico de la Unidad de Investigación del Hospital Universitario de Basurto, por su apoyo en la realización del estudio y sus aportaciones a la metodología.

Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses en relación con este informe.

Índice

RESUMEN EJECUTIVO	5
LABURPEN EGITURATUA.....	7
EXECUTIVE SUMMARY.....	9
I. INTRODUCCIÓN	11
II. METODOLOGÍA	12
2.1. Estrategia de búsqueda bibliográfica.	12
2.2. Criterios de inclusión y exclusión.	13
2.3. Evaluación de la calidad de los estudios.	13
III. RESULTADOS.....	14
3.1. Evaluaciones económicas, análisis coste-efectividad.	14
3.2. Estudios incluidos en la presente revisión sistemática	18
3.3. Calidad de los estudios	25
IV. DISCUSIÓN.....	28
4.1. Limitaciones del estudio	31
4.2. ¿Qué se sabe del tema?	31
4.3. ¿Qué añade el estudio a la literatura?	32
V. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33

Resumen ejecutivo

Título:

Revisión sistemática de la evidencia farmacoeconómica de dabigatrán para la prevención de ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular.

Autores:

Echeto García A, Bayón Yusta JC, Gardezabal Romillo MJ, López de Argumedo González de Durana M, Acevedo Heranz P.

Palabras clave:

Fibrilación auricular, ictus, anticoagulantes orales, análisis coste-beneficio, revisión.

Introducción:

Dabigatran etexilato es el primer inhibidor directo de la trombina comercializado para la prevención de ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV).

Objetivos:

Realizar una revisión sistemática de las evaluaciones económicas publicadas sobre dabigatran en la indicación de prevención de ictus en pacientes con fibrilación auricular no-valvular.

Metodología:

Revisión estructurada de la literatura científica en bases de datos de referencia, selección y evaluación crítica de las evaluaciones económicas. Se definieron criterios de exclusión e inclusión. La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo en bases de datos científicas. La calidad metodológica de las evaluaciones económicas fue evaluada utilizando una lista-guía (check-list) adaptada de la propuesta de Drummond y del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (España).

Resultados:

Se identificaron 89 publicaciones en las bases de datos revisadas. Únicamente 10 cumplieron los criterios de inclusión y fueron seleccionadas para la evaluación crítica. Las 10 evaluaciones

económicas respondieron satisfactoriamente a la mayoría de las preguntas de la lista- guía, por lo que fueron consideradas de buena calidad metodológica. Sin embargo, se observó variabilidad en los resultados finales respecto al coste-efectividad de dabigatran en la indicación en estudio.

Conclusiones:

Se puso de manifiesto la necesidad de considerar la validez externa de las evaluaciones económicas, a la hora de tomar decisiones sobre el manejo de dabigatran para la prevención de ictus en pacientes con FANV. En la revisión sistemática, la validez externa se determinó por los costes (del tratamiento del ictus y del control de INR así como su duración) y las características de la población (riesgo de ictus y/o hemorragia y control de INR).

Laburpen egituratua

Titulua:

Fibrilazio aurikular ez-balbularra duten pazienteetan iktusa prebenitzeko balio duen dabigatranen ebidentzia farmakoekonomikoa sistematikoki aztertzea.

Egileak:

Echeto García A, Bayón Yusta JC, Gardezabal Romillo MJ, López de Argumedo González de Durana M, Acevedo Heranz P.

Gako hitzak:

Atrial fibrillation, stroke, oral anticoagulants, cost-benefit analysis, review.

Sarrera:

Dabigatran etexilatoa tronbinaren kontrako lehenengo zuzeneko inhibitzailea da, eta fibrilazio aurikular ez-balbularra duten pazienteetan iktusak prebenitzeko merkaturatu da.

Helburuak:

Fibrilazio aurikular ez-balbularra duten pazienteetan iktusa prebenitzeko indikaziorako dabigatrani buruz argitaratzen diren ebaluazio ekonomikoak sistematikoki aztertzea.

Metodologia:

Literatura zientifikoa modu egituratuan aztertzea, ebaluazio ekonomikoetako erreferentziatzko, hautaketako eta ebaluazio kritikoko datuak oinarri hartuta. Baztertze- eta barneratze-irizpideak definitu ziren. Bilaketa bibliografikoa datu-base zientifikoetan egin zen. Ebaluazio ekonomikoen kalitate metodologikoa ebaluatzeko Drummond eta Osasun, Gizarte Zerbitzu eta Berdintasuneko Ministerioaren (Espainia) proposamenetatik egokitutako zerrenda-gida bat erabili zen (check-list).

Emaitzak:

Aztertutako datu-baseetan 89 argitalpen identifikatu zituzten. 10ek soilik betetzen zituzten barneratze-irizpideak, eta horiek hautatu zituzten ebaluazio kritikoa egiteko. 10 ebaluazio ekonomiko horiek egoki erantzun zieten zerrenda-gidako galdera gehientsuenei, eta, beraz,

kalitate metodologiko onekotzat jo ziren. Baina amaierako emaitzetan aldakortasun handia zegoen aztertzen ari den indikaziorako dabigatranek duen kostua-eraginkortasunari buruz.

Ondorioak:

Ebaluazio ekonomikoek kanpo-baliorik baduten pentsatu beharra dagoela azaldu zen, dabigatran fibrilazio aurikular ez-balbularra duten pazienteetan iktusak prebenitzeko erabili behar den erabakitzeke. Azterketa sistematikoan, kanpo-balioa zehaztu zen kostuak (iktusaren tratamenduaren kostua eta INRaren kontrolarena eta iraupenarena) eta herritarren ezaugarriak kontuan hartuta (iktusa izateko arriskua edo hemorragia eta INRaren kontrola).

Executive Summary

Title:

Systematic review of economic evaluations of dabigatran for stroke prevention in atrial fibrillation.

Authors:

Echeto García A, Bayón Yusta JC, Gardezabal Romillo MJ, López de Argumedo González de Durana M, Acevedo Heranz P.

Keywords:

Atrial fibrillation, stroke, oral anticoagulants, cost-benefit analysis, review.

Introduction:

Dabigatran etexilate is the first available oral direct thrombin inhibitor for the prevention of stroke in atrial fibrillation. To know the cost-effectiveness of this alternative is the goal for the public Authorities and Health Providers.

Objective:

The objective of this report is to review of published economic evaluations of dabigatran etexylate for the stroke prevention in atrial fibrillation.

Methods:

Structured systematic review in reference database of scientific literature selection and critical appraisal of economic evaluations. The inclusion/exclusion criteria were defined. The search was conducted in scientific databases. Methodological quality was assessed by two investigators, using a checklist adapted from that proposed by Drummond and the Ministry of Health, Social Services and Equality from Spain.

Results:

89 publication were found in reviewed databases. Only ten met the inclusion criteria and were critically assessed. The ten selected studies responded to most questions that are considered essential for quality (included in the checklist), so it was considered as good. However, it was found the existence of variability in dabigatran for indication considered in this cost-effectiveness study results

Conclusions:

It highlighted the need to consider the external validity of the results of economic evaluations for decision-making related to the management of dabigatran in prevention of stroke. In systematic review, the validity was determined by the variability of costs, the long-term treatment of stroke and control of INR, and the characteristics of the population, the risk of stroke and / or bleeding and INR control.

I. Introducción

La fibrilación auricular no-valvular (FANV) es el tipo más frecuente de arritmia y constituye un importante factor de riesgo de sufrir accidente cerebrovascular (ACV) (1). En España un 1% de la población sufre fibrilación auricular, aumentando hasta el 8,5% en la población mayor de 65 años y hasta el 10% en los mayores de 80 años (1). La incidencia se estima en unos 96.000 casos al año, valor que irá en aumento debido al envejecimiento de la población y a la mejora de las tasas de supervivencia en pacientes que sufren cardiopatías (1-2). Aproximadamente 60.000 pacientes son hospitalizados cada año por un primer episodio de ictus (4-5). Se estima que 1 de cada 5 ACV están relacionados con pacientes con FANV. El riesgo de muerte tras un ictus en pacientes con FANV es el doble que el originado por otras causas y los costes sanitarios se incrementan en 1,5 veces (6). La prevención del ACV en los pacientes diagnosticados de FANV es una de las estrategias de la terapia farmacoterapéutica (7-8).

Dabigatrán, un nuevo anticoagulante oral inhibidor directo de la trombina, se comercializa en España desde Noviembre de 2011 para la prevención de ictus en pacientes diagnosticados de FANV, en dosis de 150 mg ó 110 mg dos veces/día, en función de las características personales de los pacientes (9-10). En el estudio RE-LY (12) se observó que dabigatrán 150 mg dos veces/día en comparación con warfarina a dosis ajustadas en función del INR redujo el riesgo de sufrir ictus o embolismo sistémico, con similar riesgo de hemorragias mayores en pacientes con FANV. La ventaja de dabigatrán frente a otros anticoagulantes como acenocumarol/warfarina es que no requiere ajuste de dosis ni controles periódicos de INR y produce menos interacciones medicamento-medicamento y medicamento-alimento.

Desde la aparición de dabigatrán y otros nuevos anticoagulantes orales (como rivaroxaban), se han realizado diversas evaluaciones económicas con el fin de evaluar el coste-efectividad incremental frente a las alternativas terapéuticas convencionales. Con el objetivo de conocer la relación coste-efectividad de dabigatrán en la prevención de ictus en personas con FANV e identificar los factores que permiten interpretar la variabilidad de las diferentes evaluaciones económicas publicadas, se ha llevado a cabo la presente revisión sistemática.

II. Metodología

Se ha realizado una revisión sistemática de la literatura científica sobre las evaluaciones económicas publicadas de dabigatrán para la prevención de ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular.

2.1. Estrategia de búsqueda bibliográfica.

2.1.1. Bases de datos.

- MedLine (PubMed):
- Cochrane Database of Systematic Review y DARE (Abstracts de las revisiones sistemáticas).
- National Health System (Economic Evaluation Database of NHS)- NHS EED
- EURONHEED (Engloba bases de datos de evaluaciones económicas).
- -Bases de datos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (iHTA, Internacional Health Economic Association).
- -Bases de datos de Organismos que realizan recomendaciones basadas en criterios de Coste-Efectividad (NICE, FDA, ERG, ...)

2.1.2. Palabras clave para la búsqueda.

Para la búsqueda de la literatura en MedLine se han combinado estrategias tanto por texto libre como por thesaurus (MeSH). La estrategia por thesaurus fue:

((("Atrial Fibrillation"[Mesh]) AND "Stroke/prevention and control"[Mesh]) AND "Anticoagulants"[Mesh]) AND "Cost-Benefit Analysis"[Mesh])). Además, se realizó una búsqueda por lenguaje libre, incluyendo los términos "Dabigatran" AND "Cost".

En el resto de bases de datos, la estrategia de búsqueda se realizó por lenguaje libre ("dabigatran" AND "cost"). De manera complementaria se realizaron búsquedas manuales de informes de evaluación de tecnologías sanitarias (NICE, Agencia Canadiense de Evaluación de tecnologías sanitarias, etc.).

2.1.3. Límites.

Estudios publicados hasta septiembre de 2012.

2.2. Criterios de inclusión y exclusión.

2.2.1. Criterios de inclusión.

En función del tipo de estudio:

- Evaluaciones económicas completas (las que evalúan al menos dos alternativas aunque una de ellas sea una alternativa sin tratamiento farmacológico activo).
- Revisiones sistemáticas, meta-análisis que evalúen los costes y beneficios de las alternativas en estudio.
- Cualquier tipo de evaluación económica: análisis coste-utilidad, análisis coste-efectividad, análisis coste-beneficio, análisis de minimización de costes y/o análisis de impacto presupuestario.

En función del idioma de publicación:

- Publicaciones originales en inglés o español.

2.2.2. Criterios de exclusión.

- Publicaciones que sólo aportan datos de coste de enfermedad y/o carga de enfermedad.
- Evaluaciones económicas “no completas”.
- Publicaciones que no contemplan entre las alternativas de estudio dabigatrán para la indicación de prevención de ictus en pacientes con FANV.

2.3. Evaluación de la calidad de los estudios.

La calidad metodológica se evaluó por dos investigadores siguiendo los criterios de la lista de comprobación (Checklist) elaborada por la Unidad de Farmacoeconomía de la Dirección de Farmacia del Departamento de Sanidad y Consumo del Gobierno Vasco a partir de la guía recomendada por Drummond et al. (11) y el Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad (España). En caso de discrepancia, los artículos fueron revisados por un tercer investigador.

III. Resultados

El resultado de la búsqueda bibliográfica identificó un total de 89 publicaciones de posible interés para la revisión. El proceso de selección de los artículos queda reflejado en el diagrama de flujo, Figura 1.

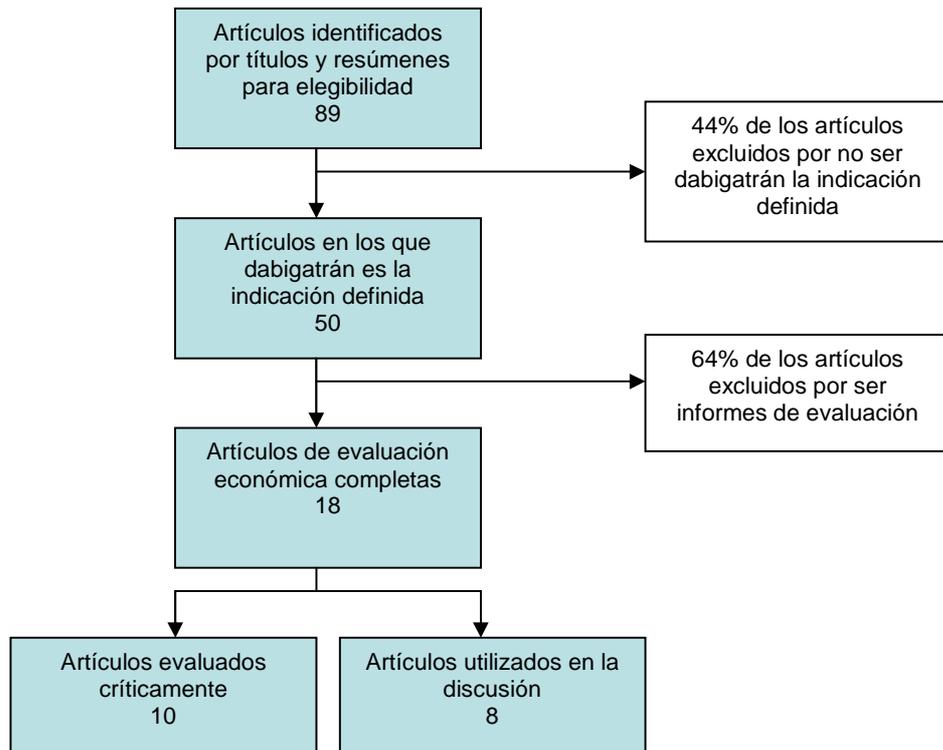


Figura 1: Diagrama de flujo de la revisión bibliográfica.

3.1. Evaluaciones económicas, análisis coste-efectividad.

Todas las evaluaciones económicas seleccionadas, fueron de tipo coste-efectividad. La población diana fueron cohortes simuladas de pacientes con las características de la población incluida en el estudio RE-LY. Las características de las publicaciones seleccionadas se resumen en la Figura 2.

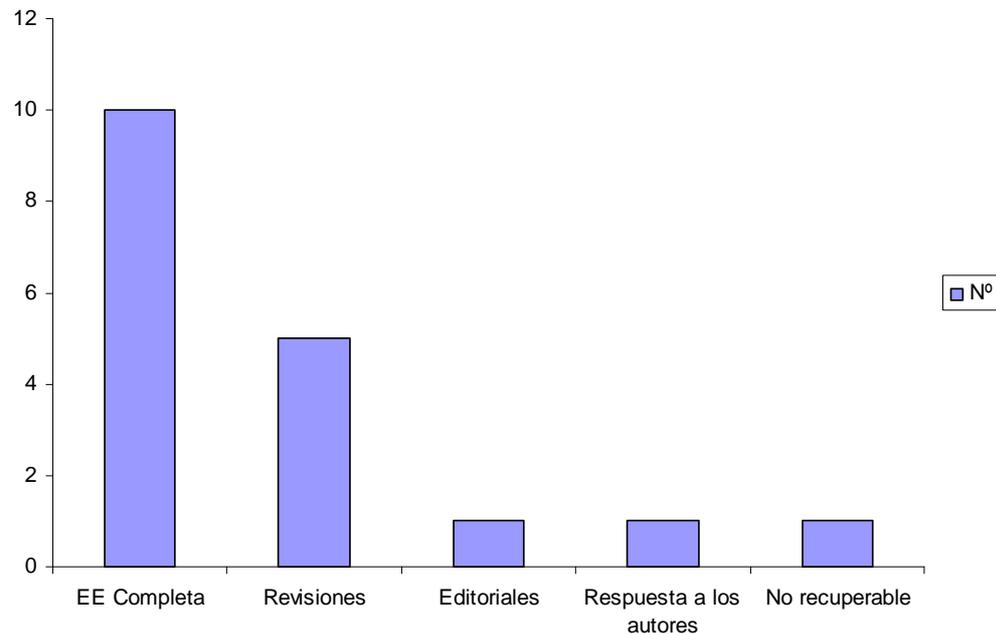


Figura 2: Características de las evaluaciones económicas seleccionadas

Los resultados principales de las evaluaciones económicas fueron los siguientes:

Freeman et al. (15) Realizaron la evaluación económica estimando el precio de dabigatran (no estaba aprobado en esa fecha). En el caso base, dabigatrán 150 mg dos veces/día en comparación con warfarina se asoció con un incremento de los años de vida ajustados por calidad (AVAC), 10,84 vs. 10,28 respectivamente; el ratio coste-efectividad incremental (ICER) fue de 45.372\$US por AVAC ganado. La dosis de 110 mg dos veces/día no fue una alternativa coste-efectiva (51.229\$US por AVAC ganado). Recientemente se ha publicado la actualización de esta evaluación económica (25) con el precio real de dabigatrán y una revisión de los eventos (tasa de efectos adversos) publicados por los investigadores del estudio RE-LY. El ICER de dabigatran (150 mg) vs warfarina, resultó inferior al obtenido en el estudio inicial, 12.386\$US por AVAC ganado. El análisis de sensibilidad demostró que a medida que aumentaba el riesgo de ictus isquémico y/o hemorragia intracraneal de los pacientes, mejoró el ICER de dabigatrán en comparación con warfarina.

Posteriormente *Shah et al.* (16) publicaron otra evaluación económica en la que se evaluó el coste-efectividad de dabigatrán frente a warfarina, aspirina+clopidogrel y aspirina. Los resultados mostraron que dabigatrán fue la terapia más cara entre todas las alternativas estudiadas. La alternativa aspirina+clopidogrel vs. aspirina fue una opción dominada. El ICER de dabigatrán (150 mg dos veces/día) frente a aspirina fue

de 50.000\$US, y frente a warfarina de 86.000\$US, por AVAC ganado. El ICER de warfarina vs. aspirina fue de 12.500\$US y de aspirina + aspirina+clopidogrel de 99.000\$US, por AVAC ganado. Dabigatrán a dosis 110 mg dos veces/día no resultó una opción coste-efectiva en ninguno de los escenarios planteados ni grupos de pacientes. El análisis de sensibilidad mostró que un riesgo de ictus bajo favorecía la opción de administrar aspirina, un riesgo moderado la de warfarina y el riesgo elevado la de dabigatrán 150 mg. Se observó que los resultados fueron sensibles al tiempo que el INR se mantenía en rango terapéutico, en los pacientes tratados con warfarina. Para los pacientes con un excelente control de INR dabigatrán (150 mg) no fue una opción coste-efectiva frente a warfarina, independientemente del riesgo de ictus de los pacientes. Por el contrario, para los pacientes con mal control de INR, dabigatrán (150 mg) fue una opción coste-efectiva.

El estudio publicado por *Sorensen et al.* (17) fue financiado por el laboratorio comercializador de dabigatrán (Boehringer Ingelheim). Los costes farmacológicos como no-farmacológicos fueron los de Canadá. La perspectiva fue la del financiador (Sistema de Salud Canadiense). Los resultados mostraron que dabigatrán (tanto la dosis de 110 mg como la de 150 mg) son opciones coste-efectivas frente a warfarina en todos los grupos de pacientes estudiados (el rango del ICER osciló entre 3,962\$CAN y 29,940\$CAN). Utilizando este mismo modelo, *Langkilde et al.* (22) y *González-Juanatey et al.* (25) han publicado sendos estudios con el objetivo de estimar las implicaciones económicas de la introducción de dabigatran etexilato en el arsenal terapéutico de los anticoagulantes orales en el Sistema Sanitario danés y español respectivamente. Los artículos fueron estudios coste-efectividad que reprodujeron exactamente el mismo modelo de Sorensen et al, utilizando los precios de mercado daneses y españoles. Ambos estudios, también financiado por Boehringer Ingelheim, obtuvieron los mismos resultados y conclusiones que el estudio base. Los autores concluyeron que dabigatran es una opción coste-efectiva en comparación con warfarina, en todos los escenarios planteados y para todos los pacientes con fibrilación auricular no valvular, independientemente del riesgo de ictus que presenten y el control de INR con warfarina.

Otra evaluación económica publicada en el Reino Unido (RU) por *Pink et al.* (18) tuvo como objetivo estimar el ICER de dabigatrán en comparación con warfarina, en la población del RU. Dabigatrán 150 mg fue potencialmente una opción coste-efectiva en comparación con warfarina (23.082£ por AVAC ganado). Sin embargo, para un umbral de aceptabilidad de 20.000£, la probabilidad de continuar siendo una opción coste-efectiva fue del 45%. El análisis por sub-grupos de población reveló que dabigatrán

(150 mg) fue más coste-efectivo en pacientes con mayor riesgo de sufrir ictus (CHADS₂>3). Sin embargo, en Centros que consiguieron un control de INR en rango terapéutico durante el 65,6% o más del tiempo, dabigatrán (150 mg) no fue coste-efectivo (42.386€ por AVAC ganado). La presentación dabigatrán 110 mg, fue dominada por dabigatrán a dosis altas en todos los escenarios planteados. Los autores apuntaron que una estratificación de los pacientes en función del riesgo de ictus y del grado de control del INR, podría representar la mejor estrategia para maximizar los beneficios clínicos y de coste-efectividad de la anticoagulación en pacientes con FANV.

En la evaluación económica realizada por *Kamel et al.* (19), los autores concluyeron que el coste-efectividad de dabigatrán, dependería del control de INR de los pacientes tratados con warfarina y presentaría una mayor ventaja en aquellos pacientes con un peor control. Dabigatrán parece ser una alternativa coste-efectiva para la prevención de ictus en pacientes con FANV que hayan padecido ictus o ataque isquémico transitorio, previos. Sin embargo, los autores especificaron que estos resultados no pueden extrapolarse a centros con excelente control de INR.

Otro estudio publicado por *Kansal et al.* (21), evaluó el coste-efectividad de dabigatran versus warfarina en pacientes con fibrilación atrial no valvular del Reino Unido (RU). El modelo utilizado se basó, en la medida de lo posible, en el modelo NICE. La fuente principal para la obtención de datos fue el estudio RE-LY y los costes según la tarifa del RU y se utilizaron los datos correspondientes a la población del Reino Unido (riesgo de ictus en la población del RU). Los resultados sugirieron que el uso de dabigatran 150 mg 2 veces al día como terapia de primera línea para la prevención de ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular del Reino Unido puede ser una opción coste-efectiva, en comparación con pacientes tratados con warfarina y bien controlados. El análisis de sensibilidad determinístico y probabilístico demostró que los ICER obtenidos de dabigatran vs warfarina son robustos a la incertidumbre y variabilidad de los parámetros incluidos en el modelo. Los autores concluyeron que el elevado precio de dabigatran se compensa con el ratio coste-efectividad favorable que ha demostrado. Esta evaluación económica avaló el uso de dabigatran como tratamiento de primera línea en los pacientes del Reino Unido.

You et al. (23) llevaron a cabo un análisis coste-efectividad con el objetivo de evaluar los potenciales resultados económicos de dabigatrán frente a dosis de warfarina guiadas por genotipo y warfarina a dosis estándar. Se concluyó que las opciones dabigatrán 150mg 2 veces día y dosis de warfarina guiada por genotipo eran dominantes frente a dabigatrán 110mg 2 veces día y warfarina a dosis estándar, respectivamente. En centros donde el porcentaje de tiempo en rango terapéutico

(%TRT) de INR fue $\leq 64\%$ dabigatrán 150mg 2 veces al día fue coste-efectivo (ICER $< 50.000\text{\$}$) frente a dosis de warfarina guiada por genotipo. En centros que presentan un mejor control de INR, dabigatran resultó una opción terapéutica menos coste-efectiva.

Kansal et al. (24) elaboraron un estudio coste-efectividad (financiado por Boehringer Ingelheim) para comparar los resultados económicos de dabigatrán (150mg 2 veces día y 110mg 2 veces día a partir de 80 años) frente a rivaroxaban. Los datos de eficacia se tomaron de los ensayos RE-LY y ROCKET FA, diferentes en diseño y población a analizar. Consecuencia de esto, el riesgo relativo de los eventos del modelo se calculó utilizando la comparación indirecta ajustada entre ambos ensayos, en donde warfarina fue el comparador común. Como resultado se obtuvo que dabigatrán fue la opción dominante (más efectivo 0,152 AVAC y menos costoso - 153\\$CAN que rivaroxaban), corroborado en los análisis de sensibilidad realizados.

3.2. Estudios incluidos en la presente revisión sistemática

Autor y año	Tipo de estudio	País	Perspectiva	Fármaco en estudio	Comparadores	RCEI	Conclusiones
Freeman JV. 2011 ¹⁵	Coste-Efectividad.	EEUU.	Social.	<p>Dabigatrán etexilato 110 mg dos veces/día.</p> <p>Dabigatrán etexilato 150 mg dos veces/día.</p>	Warfarina.	<p>Dabigatrán 110 mg vs. warfarina: 51.229 \$/AVAC.</p> <p>Dabigatrán 150 mg vs. warfarina: 45.372 \$/AVAC (Caso base).</p>	<p>Dabigatrán podría ser una alternativa coste-efectiva frente a warfarina en pacientes con FANV mayores de 65 años y con mayor riesgo de sufrir ictus (CHADS₂≥1).</p> <p>Dabigatrán 150 mg es la opción más eficaz y más coste-efectiva (0,56 QALY adicionales vs. WA).</p> <p>En pacientes con mayor riesgo de ictus isquémico y hemorragia intracraneal, el RCEI de dabigatrán vs. warfarina mejora.</p>

Autor y año	Tipo de estudio	País	Perspectiva	Fármaco en estudio	Comparadores	RCEI	Conclusiones
Pink J. 2011 ¹⁷	Coste-efectividad.	Reino Unido.	Financiador (SNS del Reino Unido).	Dabigatrán etexilato 110 mg dos veces/día. Dabigatrán etexilato 150 mg dos veces/día.	Warfarina.	<u>Población RE-LY:</u> Dabigatrán 110 mg vs warfarina: 43.074 €/AVAC. Dabigatrán 150 mg vs warfarina: 23.082 €/AVAC. <u>Población CHADS₂ 2:</u> Dabigatrán 150 mg vs warfarina: 20.207 €/AVAC. <u>Población CHADS₂ >3:</u> Dabigatrán 150 mg vs warfarina: 15.895 €/AVAC. <u>Población en centros cuyo INR está en rango terapéutico >65,5%:</u> Dabigatrán 150 mg vs warfarina: 42.386 €/AVAC. <u>Población en centros cuyo INR está en rango terapéutico <65,5%:</u> Dabigatrán 150 mg vs warfarina: 20.396 €/AVAC. <u>Población en centros cuyo INR está en rango terapéutico >66,8%:</u> Dabigatrán 150 mg vs warfarina: 26.281 €/AVAC. <u>Población en centros cuyo INR está en rango terapéutico <66,8%:</u> Dabigatrán 150 mg vs warfarina: 17.932 €/AVAC.	Dabigatrán ofrece un ratio beneficio/riesgo positivo en comparación con warfarina. Sin embargo, dabigatrán 110 mg, no es coste-efectiva. Dabigatrán 150 mg será coste-efectiva sólo en pacientes: - Riesgo elevado de ictus. - INR peor controlado.

Autor y año	Tipo de estudio	País	Perspectiva	Fármaco en estudio	Comparadores	RCEI	Conclusiones
Sorensen SV. 2011¹⁷	Coste-Efectividad.	Canadá.	Financiador (SNS de Canadá).	Dabigatrán etexilato 110 mg dos veces/día. Dabigatrán etexilato 150 mg dos veces/día.	Warfarina. Aspirina. No tratamiento.	Dabigatrán 110 mg vs. warfarina: 29.994 \$/AVAC. Dabigatrán 150 mg vs. warfarina: 9.041\$/AVAC . Dosis secuencial de dabigatrán etexilato vs. prescripción de warfarina de acuerdo con la práctica clínica habitual: 3.962 \$/AVAC. Dosis secuencial de dabigatrán etexilato vs. warfarina para el escenario base: 10.440 \$/AVAC.	Dabigatrán es una alternativa coste-efectiva para la prevención de ictus y embolismo sistémicos en pacientes con FANV en Canadá.
Shah SV. 2011¹⁶	Coste-Efectividad.	EEUU.	Financiador (Medicare).	Dabigatrán etexilato 110 mg dos veces/día. Dabigatrán etexilato 150 mg dos veces/día.	Warfarina. Aspirina más clopidogrel. Aspirina. No tratamiento.	Daigatrán 150 mg vs. aspirina: 50.000\$/AVAC. Dabigatrán 110 mg vs. aspirina: 66.000\$/AVAC. Warfarina vs.aspirina: 12.500\$/AVAC. Aspirina + clopidogrel vs. aspirina: 99.000\$/AVAC. Dabigatrán 150 mg vs. warfarina: 86.000\$/AVAC. Dabigatrán 110 mg vs.warfarina: 150.000\$/AVAC. Aspirina + clopidogrel vs. warfarina: dominado.	Parece probable que dabigatrán sea una alternativa coste-efectiva en comparación con warfarina para pacientes con FANV. Estos resultados quizá no sean aplicables en centros en los que la warfarina tiene un excelente control de INR.

Autor y año	Tipo de estudio	País	Perspectiva	Fármaco en estudio	Comparadores	RCEI	Conclusiones
Kamel H. 2012¹⁹	Coste-Efectividad.	No especificado.	Social.	Dabigatrán etexilato 150 mg dos veces/día.	Warfarina (dosis ajustada a INR 2-3).	Dabigatrán vs. warfarina: 25.000\$/AVAC.	Parece probable que dabigatrán sea una alternativa coste-efectiva a warfarina para prevención de ictus en pacientes típicos con FANV e historia previa de ictus o AIT. Estos resultados quizá no sean aplicables en centros en los que la warfarina tiene un excelente control de INR.
Kansal AR. 2012²¹	Coste-Efectividad.	Reino Unido.	No especificada.	Dabigatran etexilato 150 mg dos veces/día (<80 años). Dabigatran etexilato 110 mg dos veces/día (>80 años).	Warfarina. 5mg. Aspirina. No tratamiento.	Dabigatrán 150 mg vs. warfarina: 4.831 £/AVAC. Dabigatrán 110 mg vs. warfarina: 7.090 £/AVAC. Dabigatrán 150 mg vs. aspirina: 3.457 £/AVAC. Dabigatrán vs. no tratamiento, dabigatrán dominante.	Dabigatrán reduce el riesgo de ictus y hemorragia intracraneal en comparación con warfarina, aspirina y no tratamiento. El ratio coste-efectividad es favorable y compensa el mayor precio de dabigatran vs warfarina. Esta evaluación económica sostiene el uso de dabigatrán como un tratamiento de primera línea coste-efectivo, para la prevención de ictus en pacientes con FA.

Autor y año	Tipo de estudio	País	Perspectiva	Fármaco en estudio	Comparadores	RCEI	Conclusiones
Langkilde LK. 2012 ²²	Coste-Efectividad.	Dinamarca	Sistema Sanitario	Dabigatran etexilato 150 mg dos veces/día (<80 años) secuencialmente dabigatran etexilato 110 mg dos veces/día (>80 años)	Warfarina. 5mg.	Dabigatrán vs warfarina: 6.950 €/AVAC (umbral no aceptado en Dinamarca)	Según los resultados obtenidos de un modelo económico basado en el estudio RE-LY, dabigatrán es coste-efectivo en comparación con warfarina, desde la perspectiva del sistema sanitario danés
You JH. 2012 ²³	Coste-Efectividad.	Hong Kong (China)	Financiador	Dabigatrán etexilato 110 mg dos veces/día. Dabigatrán etexilato 150 mg dos veces/día.	Dosis estándar de warfarina . Dosis de warfarina guiada por genotipo.	Warfarina guiada por genotipo es dominante frente a dosis estándar de warfarina. Dabigatrán 150mg es dominante frente a Dabigatrán 110mg. Dabigatrán 150mg vs dosis de warfarina guiada por genotipo: 13.810 \$US/AVAC.	Dabigatrán 150mg parece la opción más coste efectiva (RCEI <50.000 \$US) en centros donde el porcentaje de tiempo en rango terapéutico es ≤64%. La opción dosis de warfarina guiada por genotipo sería la más coste-efectiva si la calidad de vida para las terapias warfarina y dabigatrán son compatibles.
Kansal AR. 2012 ²⁴	Coste-Efectividad.	Canadá	Financiador	Dabigatrán 150mg dos veces día, cambiando a dabigatrán 110mg dos veces día al alcanzar los 80 años.	Rivaroxaban.	Dabigatrán es dominante frente a rivaroxabán (es más efectivo 0,152 AVAC y menos costoso - 153 \$CAN/paciente). El beneficio neto monetario de dabigatrán fue igual a 4.717 \$CAN/paciente (para un umbral de aceptabilidad de 30.000 \$CAN/AVAC).	Dabigatrán parece ofrecer ventajas clínicas frente a rivaroxaban cuando se comparan dentro de la misma población y análisis conjunto. Analizando estas diferencias en un modelo económico se encuentra que dabigatrán es menos costoso y más efectivo que rivaroxaban.

Autor y año	Tipo de estudio	País	Perspectiva	Fármaco en estudio	Comparadores	RCEI	Conclusiones
González-Juanatey JR. 2011 ²⁵	Coste-Efectividad.	España.	Sistema Sanitario.	Dabigatran 150 mg dos veces día y al cumplir los 80 años dabigatran 110 mg dos veces día.	Warfarina. Patrón de prescripción para la práctica clínica en España: 60% con AVK, 30% con ácido acetilsalicílico y 10% no tratamiento.	Dabigatrán vs warfarina: 17.581 €/AVAC. Dabigatrán vs patrón de prescripción: 14.118 €/AVAC.	Desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud español, dabigatrán es una estrategia eficiente en la indicación de prevención de ictus en pacientes con FA no valvular en comparación con warfarina y con el patrón de prescripción de la práctica clínica habitual.

3.3. Calidad de los estudios

Los diez estudios seleccionados respondieron a la mayoría de las preguntas que se consideran esenciales para determinar su calidad, por lo que se consideró la misma como buena.

La calidad de los estudios de evaluación económica, medida con base en la lista de comprobación utilizada para dicha función, quedó reflejada en la Tabla 1.

	Pink J. (18)	Freeman JV (15)	Shimoli V (16)	Sorensen SV (17)	Kamel H (19)	Kansal AR (21)	Langkilde LK (22)	You JH (23)	Kansal AR (24)	González Juanatey JR (25)
¿Se describió claramente el objetivo de la evaluación económica?	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
¿Se especificó y describió claramente cuales son las alternativas comparadas?	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
¿Se describió la enfermedad, su relevancia y la aportación terapéutica del fármaco?	√	√	√	√		√	√		√	√
¿Se señaló y justificó el estudio realizado (coste-efectividad, coste-utilidad, etc), siendo adecuada la medida de resultados en función del tipo de análisis?	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
¿Se especificó claramente la perspectiva de la evaluación económica y se justificó en función de la pregunta de investigación?	√	√	√	√	√		√	√	√	√
¿Se indicaron las características básicas de la población objeto del estudio, siendo el paciente elegido adecuado para el mismo?	√			√		√	√	√	√	√
¿Se indicaron las fechas de recogida de los datos de efectividad y de uso de recursos, y se señaló el año considerado para los costes?	√	√	√	√	√	√	√			√
¿Se indicó la herramienta principal de modelización, sus características principales y asunciones?		√		√		√	√	√	√	√
¿Se indicaron las fuentes principales de los datos de eficacia?	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
¿Se señalaron de forma adecuada los datos de efectividad de las diferentes alternativas y sus asunciones principales?		√		√				√	√	√
La medida de resultados en salud utilizada ¿fue adecuada en función de la pregunta planteada y se indicó con claridad?	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
En el caso de que la medida de resultados sean AVACs ¿se referencian los valores y la metodología utilizada?	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
¿Se indicaron los tipos de costes recogidos y fueron adecuados con la perspectiva adoptada?	√		√	√			√	√		√

¿Se indicaron las principales partidas de costes y si hubo alguno excluido por no ser relevante?	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
¿Se indicó por separado el uso de recursos de los costes unitarios y se indicaron las fuentes de los mismos?	√	√	√	√	√	√	√	√			
¿Fueron actualizados los costes y fueron los precios de mercado?	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
¿Se ajustaron los costes y beneficios futuros, indicando y justificando los tipo de descuento aplicado?	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
¿Se indicaron por separado para cada tratamiento los resultado de efectividad y costes totales?		√	√	√		√		√	√	√	√
¿Se realizó un análisis incremental de los costes y consecuencias de las diferentes alternativas?	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
¿Se realizó algún análisis de sensibilidad presentándose los resultados de los mismos?	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
¿Se discutieron las suposiciones y limitaciones del estudio?	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
¿Las conclusiones respondieron a la pregunta de investigación, estuvieron justificadas y se desprendieron de los resultados obtenidos?	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
¿Las conclusiones son generalizables y extrapolables a la práctica habitual?			√	√							

Tabla 2: Evaluación de la calidad de las evaluaciones económicas incluidas.

IV. Discusión

Al igual que es requisito indispensable conocer la eficacia, seguridad y calidad de los nuevos medicamentos, conocer su ratio coste-efectividad incremental debería serlo igualmente, especialmente para aquellos medicamentos para los que existen alternativas terapéuticas en el mercado. Una revisión sistemática de la evidencia farmacoeconómica publicada, permite contrastar de forma fiable y práctica los resultados obtenidos entre las diferentes evaluaciones económicas y es una herramienta útil para la toma de decisiones.

Hasta la fecha se ha identificado una revisión sistemática sobre dabigatrán en prevención de ictus enfocada únicamente a la evaluación de la evidencia farmacoeconómica (30). Mediante esta revisión se han identificado 10 artículos de evaluación económica, en donde se constata, la existencia de variabilidad en los resultados (15-25).

Las evaluaciones económicas realizadas por *Freeman et al.* (15), *Shah et al.* (16), *Pinket al.* (18) y *Kamel et al.* (19), obtienen como resultado que dabigatran 150 mg sería una opción coste-efectiva, pero no así dabigatran a dosis bajas (110 mg). Sin embargo, matizan que el ICER de dabigatran 150 mg frente a warfarina a dosis ajustadas, mejora significativamente en pacientes con elevado riesgo de ictus y/o en aquellos tratados con warfarina que presentan un mal control de INR. En concreto *Pink et al.* (18), concluyen que la probabilidad de que dabigatran 150mg sea una opción coste-efectiva para un umbral de 20,000€ es del 45% y que la mejor estrategia es la estratificación de los pacientes en función del riesgo de ictus y del control de INR. Por el contrario, *Sorensen et al.* (17) concluyen que dabigatran es una opción coste-efectiva tanto en a dosis altas (150 mg) como bajas (110 mg) y para todos los grupos de pacientes.

Entonces, ¿qué factores son importantes a la hora de interpretar la variabilidad de estos resultados para la toma de decisiones sobre el uso de dabigatrán en la prevención del ictus? Los costes del tratamiento de los eventos a largo plazo y los costes del control de INR, así como la estratificación de la población, en función del riesgo de ictus y del porcentaje de tiempo en el que el INR se encuentra en rango terapéutico, pueden explicar dicha variabilidad.

En el estudio publicado por *Shah et al.* (16), los costes de tratamiento del ictus a lo largo de cinco años son 15 veces superior al coste del tratamiento farmacológico. Sin embargo, en el estudio de *Pink et al.* (18) el coste del tratamiento de ictus es únicamente 5 veces superior al tratamiento farmacológico. Algo similar ocurrió en el estudio de *Sorensen et al.* (17) en donde el ICER presentó un elevado grado de incertidumbre asociado al coste de dabigatrán y la tasa de ictus. El coste del control de INR varía desde los 405\$CAN/año en el estudio de *Sorensen et al.* (17) hasta los 84\$US/año del estudio de *Freeman et al.* (15) y *Kamel et al.* (19). Para *Pink et al.* (18) y *Shah et al.* (16) el coste fue de 198,39€/año y 364\$US/año respectivamente.

La estratificación de la población en función del control de INR que presentan los pacientes tratados con warfarina y del riesgo de ictus, es una opción que plantearon algunos de los autores como estrategia para maximizar los beneficios de la anticoagulación con dabigatran en términos clínicos y de coste-efectividad en pacientes con FANV. Este aspecto queda especialmente reflejado en los resultados obtenidos por *Pink et al.* (18), en donde se observa que dabigatran 150 mg fue más coste-efectivo en pacientes con mayor riesgo de sufrir ictus ($CHADS_2 > 3$) y en los que el INR permanecía en rango terapéutico menos del 65,5% del tiempo. Sin embargo, autores como Sorensen et al., Kansas et al., Langkide et al. y González-Juanatey et al. concluyen que dabigatrán es una opción coste-efectiva en comparación con warfarina, independientemente del riesgo de ictus y del control de INR con warfarina.

Esta variabilidad de los resultados de las evaluaciones económicas también queda reflejada en las diferentes recomendaciones sobre el uso de dabigatrán en prevención de ictus. En el Reino Unido, el National Institute for Clinical Excellence (NICE) analizó la evaluación económica presentada por el laboratorio comercializador (26) y encargó al Grupo de Economía de la Salud de la Universidad de York (ERG) un modelo de decisión interno cuyo objetivo fue analizar los resultados en la población del Reino Unido (27). El estudio concluyó que dabigatrán 150 mg dos veces/día frente a warfarina presenta ventajas clínicas en la prevención de ictus, pero los resultados no son extrapolables a la población general con FANV del Reino Unido, ya que los pacientes del estudio RE-LY presentan un riesgo más elevado de sufrir ictus que los pacientes con FANV descritos en el informe del NICE (26). En el trabajo realizado por el ERG, se mostró que el coste-efectividad de dabigatrán difiere en función del riesgo de ictus de los pacientes y no es coste-efectivo en pacientes que puedan mantener un buen control del INR. A pesar de los resultados del ERG, el NICE consideró que la evidencia disponible es insuficiente para excluir a los pocos pacientes que podrían

presentar un excelente control de INR, de la indicación de dabigatrán como potencial alternativa terapéutica (26).

En España, el Comité Mixto de Evaluación de nuevos medicamentos recomienda por consenso utilizar dabigatrán en pacientes en tratamiento previo con antagonistas de la vitamina K (AVK) por lo que dabigatrán quedaría como alternativa a los AVK, 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 INR en rango correcto (28). En pacientes nuevos recomiendan iniciar el tratamiento con dabigatrán en aquellos pacientes con antecedentes de ACV hemorrágico o riesgo elevado de hemorragia intracraneal. En el resto de los pacientes, iniciar el tratamiento con AVK y posteriormente actuar de acuerdo al apartado anterior (28-29). Además, recientemente la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) ha publicado recientemente un informe sobre “Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular” (31). Este documento elaborado por la AEMPS, en colaboración con las Comunidades Autónomas, especifica que para que un paciente pueda comenzar un tratamiento con los nuevos anticoagulantes orales debe cumplir todos los criterios recogidos en la tabla 3.

1	Presencia de fibrilación auricular NO valvular con indicación de tratamiento anticoagulante (ver sección 3).
2	Ausencia de contraindicaciones generales para anticoagulación (ver sección 4.3)
3	Presencia de al menos una de las situaciones clínicas que se detallan en las secciones 4.2.1 o 4.2.2.
4	Ausencia de contraindicaciones específicas para los nuevos anticoagulantes (ver tabla 1 y referencias 4 y 6).
5	Capacidad para entender el riesgo beneficio de la anticoagulación y/o con atención a familiar/social que lo entienda.
6	Historia de buen cumplimiento terapéutico previo que permita intuir de forma razonable la buena adaptación de las instrucciones del nuevo tratamiento (ver secciones 5.1 y 5.2).

7	Posibilidad fiable de seguimiento periódico de los controles que sean necesarios (clínicos, seguimiento de la función renal; ver sección 5.2).
---	--

Tabla 3: Criterios para el uso de los nuevos anticoagulantes.

Como conclusión, se destaca la necesidad de considerar la validez externa de los resultados de las evaluaciones económicas para la toma de decisiones relacionadas con el manejo de dabigatran en prevención de ictus. En la revisión sistemática realizada, la validez está condicionada por la variabilidad de los costes, del tratamiento a largo plazo del ictus y del control de INR, y de las características de la población, del riesgo de ictus y/o hemorragia y del control de INR.

4.1. Limitaciones del estudio

Las limitaciones de esta revisión son las derivadas de los estudios de evaluación económica seleccionados. En todos ellos los datos de eficacia y seguridad se obtienen de un único ECA, el estudio RE-LY de dos años de duración, lo que puede ocasionar que cualquier debilidad en el diseño del mismo, como es no haber cegado la rama de tratamiento con warfarina, provoque que los datos de efectividad difieran de los de eficacia obtenidos en el ensayo. Así mismo, nuevos estudios de eficacia y/o efectividad a más largo plazo podrían diferir en cuanto a los resultados de eficacia y seguridad demostrada para dabigatrán en el RE-LY.

Los datos de utilidad de las distintas alternativas, necesarios para el cálculo de los AVACs, se obtienen de datos previamente publicados, así en el caso de dabigatrán se asumieron las utilidades calculadas para ximelagatrán, lo que ocasiona que los AVACs calculados no sean del todo precisos y puedan contener cierto grado de incertidumbre.

Por último se considera que dabigatrán reemplazará totalmente a warfarina, lo cual en la práctica clínica parece ser improbable.

4.2. ¿Qué se sabe del tema?

El ensayo clínico RE-LY señaló que dabigatrán 150 mg dos veces/día en comparación con warfarina, reduce el riesgo de sufrir ictus o embolismo sistémicos en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Además no requiere ajuste de dosis ni controles periódicos de INR. Los estudios de evaluación económica coste-efectividad realizados hasta la fecha, señalan a dabigatrán como una posible alternativa coste efectivo con respecto a warfarina. Se han publicado dos revisiones sobre dabigatrán, una de ellas

analiza variables clínicas y farmacoeconómicas de la evidencia publicada y la otra es una revisión más general sobre el coste-efectividad de las terapias farmacológicas e invasivas para la prevención de ictus en pacientes con FANV.

4.3. ¿Qué añade el estudio a la literatura?

La revisión de la literatura realizada, presenta una síntesis estructurada de la evidencia científica publicada hasta el momento sobre estudios de evaluación económica con análisis coste-efectividad, de dabigatrán vs. warfarina para prevención de ictus en pacientes con FANV. A pesar de la heterogeneidad de los estudios, permite obtener una visión global sobre sus costes y resultados de efectividad, identificando las variables que influyen dicha heterogeneidad, lo que puede ser de ayuda a los decisores sanitarios a la hora de decidir sobre las alternativas terapéuticas. Junto con la revisión de Mc Keage et al (30), son las únicas revisiones que hemos detectado enfocada al coste-efectividad de dabigatrán para la prevención de ictus en pacientes con FANV.

V. Referencias bibliográficas

1. Cea-Calvo L et al. Prevalence of atrial fibrillation in the Spanish population aged 60 years or more. The PREV-ICTUS study. *Rev Esp Cardiol*, 2007;60(6):616-24.
 2. Mar J et al. Budget impact analysis of thrombolysis for stroke in Spain: a discrete event simulation model. *Value in Health*, 2010;13(1):69-76.
 3. Diaz Sanchez S. Anticoagulación en la fibrilación auricular. *Jano*, 2010. Actualización:44-48.
 4. López MJ et al. Análisis coste-utilidad del manejo de la fibrilación auricular concomitante en España. *Gac Sanit*, 2010;24(1):59-65.
 5. Calvo Romero JM. [Should dabigatran or vitamin K antagonists be used in prevention of stroke in patients with atrial fibrillation?]. *Rev Clin Esp*. 2011;211(3):142-146.
 6. Gil Núñez A. [Advances in the prevention of cerebral ischaemia due to atrial fibrillation]. *Neurología*. 2010;25(7):401-8.
 7. J.M. Beguiristain et al. Coste de la enfermedad cerebrovascular aguda. *Rev Neurol* 2005; 40 (7): 406-411.
 8. Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol*. 2010 Dec;9(12):1157-63.
 9. Ficha Técnica Pradaxa® (dabigatran). FDA: www.fda.gov
 10. Ficha Técnica Pradaxa® (dabigatran): AGEMED: www.aemps.es
 11. Drummond et al. *Health Economics*. 1995; 4(2): 85–94.
 12. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*;361(12):1139-51.
 13. Röther J and Crijns H. Prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: the role of new antiarrhythmic and antithrombotic drugs. *Cerebrovasc Dis*. 2010 Aug;30(3):314-22.
 14. Schwartz NE and Albers GW. Dabigatran challenges warfarin's superiority for stroke prevention in atrial fibrillation. *Stroke*. 2010 Jun;41(6):1307-9.
 15. Freeman JV, Zhu RP, Owens DK, et al. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2011 Jan 4;154(1):1-11.
 16. Shah SV and Gage BF. Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prophylaxis in atrial fibrillation. *Circulation*. 2011 Jun 7;123(22):2562-70.
-

17. Sorensen SV, Kansal AR, Connolly S, et al. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation: a Canadian payer perspective. *Thromb Haemost*. 2011 May;105(5):908-19.
 18. Pink J, Lane S, Pirmohamed M, et al. Dabigatran etexilate versus warfarin in management of non-valvular atrial fibrillation in UK context: quantitative benefit-harm and economic analyses. *BMJ*. 2011;343:d6333.
 19. Kamel H, Johnston SC, Easton JD, et al. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation and prior stroke or transient ischemic attack. *Stroke*. 2012;43(3):881-3.
 20. Ezekowitz MD, Connolly S, Parekh A, et al. Rationale and design of RE-LY: randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran. *Am Heart J*. 2009;157(5):805-10, 810.e1-2.
 21. Kansal AR, Sorensen SV, Gani R et al. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in UK patients with atrial fibrillation. *Heart* 2012; 98: 573-578
 22. Langkilde LK and Bergholdt M. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation. Applying RE-LY to clinical practice in Denmark. *J Med Econ* 2012; 15: 695-703
 23. You JH, et al. Cost-effectiveness of dabigatran versus genotype-guided management of warfarin therapy for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Plos One* 2012; 7: e39640
 24. Kansal AR, et al. Dabigatran versus rivaroxaban for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation in Canada. Comparative efficacy and cost-effectiveness. *Thromb Haemost* 2012; 108: 672-682
 25. Gonzalez-Juanatey JR, Alvarez-Sabin J, Lobos JM et al. Cost-effectiveness of Dabigatran for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation in Spain. *Rev Esp Cardiol* 2012; 65: 901-910
 26. National Institute for Health and Clinical Excellence. Dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation. Final appraisal: Link: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12225/56899/56899.pdf> (Último acceso: 22/06/2012).
 27. Centre for reviews and dissemination/Centre for health economics. Dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation: Evidence review group report. Link: <http://www.hta.ac.uk/erg/reports/2359.pdf> (Último acceso: 22/06/2012).
 28. Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Euskadi. Dabigatran: Informe de evaluación. Link: http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkcevi02/es/contenidos/informacion/cevime_atencion_primaria/es_cevime/r01hRedirectCont/contenidos/informacion/cevime_nuevo_medicamento/es_nme/adjuntos/dabigatran_informe.pdf
 29. Documento de Consenso del uso de dabigatran para la prevención de ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular, de las Sociedades Científicas de Euskadi. Link: <http://www.osakidetza.euskadi.net/r85->
-

pkfarm01/es/contenidos/informacion/orain_farmacia/es_orain/adjuntos/consenso_dabig
atran.pdf (Último acceso: 22/06/2012).

30. McKeage K. Dabigatran etexilate: a pharmacoeconomic review of its use in the prevention of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation. *Pharmacoeconomics* 2012; 30: 841-855
 31. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Informe de utilidad terapéutica UT/V1/26062012. Enlace (última entrada 13/11/2012):
http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-aco-rev_05-09-12.pdf
-

EKU-OSTEBA | Tfno.: 94.403.24.25 | Email: osteba5-san@ej-gv.es

EKU-Unidad de Efectividad Comparada es un órgano informativo, de asesoramiento o consulta que aporta información sobre tecnologías sanitarias emergentes y obsoletas, de forma que permita ajustar la oferta de la cartera de servicios sanitarios a aquellas tecnologías con máximo valor para la salud de la población y mejorar la utilización de los recursos.

eku **Osteba**

Eraginkortasuna Konparatzeko Unitatea / Unidad de Efectividad Comparada
Osasun Teknologien Ebaluazioa / Evaluación de Tecnologías Sanitarias



EUSKO JAURLARITZA
GOBIERNO VASCO

OSASUN ETA KONTSUMO
SAILA
DEPARTAMENTO DE SANIDAD
Y CONSUMO

