



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS
MEDICAMENTOS DE USO HOSPITALARIO



OSASUN ETA KONTSUMO
SAILA
DEPARTAMENTO DE SANIDAD
Y CONSUMO

INFORME DE EVALUACIÓN

Principio activo:	DABIGATRÁN ETEXILATO
Nombre comercial y presentaciones:	PRADAXA (Boehringer Ingelheim S.A.) 75 y 110 mg cáps c/ 10 cápsulas (PVL: 17,70 € + IVA 4% = 18,41 €) c/ 30 cápsulas (PVL: 53,10 € + IVA 4% = 55,22 €) c/ 60 cápsulas (PVL: 106,20 € + IVA 4% = 110,45 €) Precio unitario (IVA incluido): 1,84 €/caps. (ambas dosis)
Condiciones de dispensación:	R (con receta médica); (●): aportación reducida
Procedimiento de autorización:	Centralizado EMEA
Fecha de autorización:	Abril 2008
Código ATC / DDD ¹ :	B01AE07: Inhibidores directos de la trombina / 0,22 g
Excipientes de declaración obligatoria:	Amarillo anaranjado (E-110)

INTRODUCCIÓN ²

La necesidad de prevenir la aparición de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de rodilla o cadera está claramente establecida. Actualmente, las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) son los fármacos anticoagulantes más utilizados en la prevención de TEV tras cirugía ortopédica mayor. Otros fármacos utilizados en esta patología son el fondaparinux y los antagonistas de la vitamina K, siendo acenocumarol el más utilizado en nuestro entorno. Pero no todo son ventajas con estos fármacos: las heparinas y el fondaparinux requieren vía de administración parenteral, mientras que el acenocumarol precisa monitorización frecuente del INR y ajustes de dosis debido, principalmente, a sus múltiples interacciones con alimentos y/o con otros medicamentos. Estas limitaciones hacen que se estén buscando nuevos fármacos anticoagulantes, que no pierdan eficacia respecto a los actuales, se administren por vía oral y no tengan las limitaciones de los antagonistas de la vitamina K; entre ellos se encuentran dos fármacos recientemente comercializados: rivaroxabán y dabigatrán.

INDICACIONES APROBADAS ³

Prevención primaria de episodios de TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o rodilla, programadas en ambos casos.

MECANISMO DE ACCIÓN ³

Dabigatrán es un potente inhibidor directo de la trombina, competitivo y reversible. Dado que la trombina permite la conversión de fibrinógeno a fibrina en la cascada de coagulación, su inhibición impide la formación de trombos. Dabigatrán inhibe la trombina libre, la trombina unida a fibrina y la agregación plaquetaria inducida por trombina.

FARMACOCINÉTICA ^{2,3}

Dabigatrán-Etexilato (DABI-E) es un profármaco, que no muestra actividad farmacológica alguna. Tras su administración oral, DABI-E se absorbe rápidamente y se transforma en dabigatrán mediante hidrólisis enzimática, catalizada por esterasas en plasma e hígado, siendo ésta la forma activa. Los estudios de fase

El han demostrado que existe una clara relación entre los niveles plasmáticos de dabigatrán y el grado del efecto anticoagulante.

Absorción: DABI-E experimenta una absorción postoperatoria relativamente lenta, alcanzándose la C_{max} a las 6 h, debido a factores como la anestesia, la paresia gastrointestinal y los efectos quirúrgicos. Esta absorción lenta y retrasada sólo suele observarse el mismo día de la cirugía. En los días posteriores, la absorción es rápida, alcanzándose la C_{max} a las 2 h de la administración. Los alimentos no afectan a la cantidad total absorbida de DABI-E, pero incrementan en 2 h el tiempo requerido para alcanzar la C_{max}.

Distribución: la unión de dabigatrán a proteínas plasmáticas es baja (34-35%), y su volumen de distribución de 60-70 litros, lo que implica la existencia de una distribución tisular moderada.

Metabolismo y eliminación: Dabigatrán se elimina principalmente por orina (85%), y de forma inalterada. Su semivida de eliminación es de 14-17 h. Dabigatrán es sustrato del transportador glicoproteína-P, una proteína implicada en la inactivación de varios fármacos. Esto hace que haya posibilidad de interacciones farmacocinéticas con fármacos inductores o inhibidores de dicha proteína (ver apartado "Interacciones").

En la discusión científica de la EMEA se incluye el siguiente párrafo en el apartado de Farmacocinética: "Es importante subrayar que las características farmacocinéticas de dabigatrán, por ejemplo baja biodisponibilidad (6,5 %) con muy amplia variabilidad interindividual, la relación concentración-efecto y el riesgo de sangrado sugieren enormemente la necesidad de su monitorización."

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN ³

Las siguientes recomendaciones aparecen en la Ficha Técnica de Pradaxa[®] y son aplicables para la prevención del TEV tras una artroplastia programada de rodilla o cadera.

- *Dosis recomendada:* 220 mg una vez al día, vía oral, administrados en 2 cápsulas de 110 mg.
- *Inicio del tratamiento:* debe iniciarse dentro de las 1-4 horas posteriores a la cirugía, administrando una única cápsula de 110 mg, y continuar al día siguiente con 220 mg (2 cápsulas) una vez al día. Si la hemostasia no está asegurada, es necesario retrasar el inicio del tratamiento. Si éste no comienza el mismo día de la intervención quirúrgica, el inicio se hará con 220 mg (2 cápsulas) una vez al día.
- *Forma de administración:* las cápsulas deben tragarse enteras con agua, con o sin alimentos.
- *Duración del tratamiento:* 10 días en artroplastia de rodilla
28-35 días en artroplastia de cadera

Ajustes de dosis

En los pacientes con alguna de las situaciones que se indican a continuación hay que hacer ajuste de la dosis.

- Insuficiencia renal moderada (Aclaramiento de creatinina: CL_{CR} = 30 – 50 ml/min).
- Ancianos (Edad > 75 años).
- Pacientes en tratamiento con amiodarona.

La dosis recomendada en estos casos es de 150 mg una vez al día, administrados como 2 cápsulas de 75 mg. Todos los demás aspectos (inicio, forma de administración y duración del tratamiento) no se modifican respecto al resto de la población.

EFICACIA CLÍNICA ²⁻¹⁵

La evaluación de la eficacia clínica se basa en los resultados de 3 ensayos clínicos de fase III. Dos de ellos son ensayos pivotaes realizados fundamentalmente en Europa:

- Ensayo 1160.25 (RE-MODEL): en pacientes sometidos a cirugía de sustitución total de rodilla.
- Ensayo 1160.48 (RE-NOVATE): en pacientes de cirugía de sustitución total de cadera.

El otro ensayo clínico es un estudio de apoyo, realizado en Norteamérica (con excepción de un centro en el Reino Unido):

- Ensayo 1160.24 (RE-MOBILIZE): en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de rodilla.

Las dosis y pauta de administración en estos estudios de fase III fueron establecidas basándose en los datos proporcionados por el programa de fase II, principalmente por el ensayo 1160.19 (BISTRO II).

No existen estudios publicados donde se compare, directamente, DABI-E frente a otras HBPM distintas de enoxaparina (ENO); ni frente a fondaparinux o rivaroxabán.

Ensayo BISTRO II

Estudio de fase II, multicéntrico, de grupos paralelos, doble ciego y con control activo; realizado en 60 centros en Europa y 2 en Sudáfrica. Se incluyeron 1973 pacientes que eran intervenidos para reemplazo total de **rodilla o cadera** y que fueron aleatorizados a uno de los 5 grupos de tratamiento para recibir DABI-E por vía oral (50, 150, ó 225 mg dos veces al día ó 300 mg una vez al día), o bien ENO subcutánea 40 mg una vez al día. El inicio del tratamiento con DABI-E se producía entre 1-4 horas después de la cirugía y 12 horas antes de esta, en el caso de ENO. La duración del tratamiento en ambos casos era de 6-10 días (esta duración no coincide con los actuales estándares para cirugía de cadera pero era aceptable cuando se realizó el ensayo clínico). La variable principal de eficacia era la incidencia de TEV, detectado por venografía o por aparición de eventos sintomáticos, durante el tratamiento; esta variable es aceptable cuando se trata de un ensayo clínico exploratorio, de acuerdo con la "Guideline on clinical investigation of medicinal products for prophylaxis of high intra and post-operative venous thromboembolic risk" (CPMP/EWP/707/98 Rev.1 corr.) de la EMEA.

Los resultados muestran una disminución significativa de TEV dosis-dependiente cuando se incrementaban las dosis de DABI-E. Comparando con ENO las tasas de episodios de hemorragia mayor eran mayores en todos los grupos que recibían DABI-E (excepto en el grupo de 50 mg dos veces/día) siendo muy próximo a la significación estadística en el grupo de 300 mg una vez/día ($p = 0,051$).

Por ello, ninguna de las dosis empleadas en este estudio era finalmente elegida para los estudios de fase III, pero se concluía que las dosis terapéuticas de DABI-E debían encontrarse en el rango de 100 – 300 mg /día.

Las características y resultados de los dos ensayos pivotaes mencionados se exponen en las tablas de los Anexos 1 y 2 de este informe.

Ensayo RE-MODEL (Anexo 1)

Este estudio se llevó a cabo en pacientes con cirugía programada de sustitución total de **rodilla**. Es un estudio de no-inferioridad, con opción de realizar análisis de superioridad. En este ensayo se incluyeron también pacientes con factores de riesgo: mayores de 75 años (19,6 %); peso > 90 Kg (26,5 %); índice de masa corporal (IMC) > 30 (45 %); y aproximadamente 1/3 de los pacientes presentaban insuficiencia renal leve, siendo moderada ($CL_{CR} = 30 - 50$ ml/min) en el 5,4 % de los pacientes.

La duración de la profilaxis era de 6-10 días, lo que debe considerarse sub-óptimo, ya que las recomendaciones en el período de realización del estudio eran, como mínimo, 10 días de tratamiento (10-14 días).

El estudio demuestra que ambas dosis de DABI-E no eran inferiores a ENO, en base a los criterios de no-inferioridad especificados en la prevención de TEV después de la cirugía de reemplazo total de rodilla programada.

Los resultados sólo muestran significación estadística (en el límite) en el caso de la variable secundaria: trombosis venosa profunda (TVP) sintomática cuando se compara DABI-E 220 mg/día con ENO 40 mg/día (no así con DABI-E 150 mg/día vs ENO 40 mg/día).

Ensayo RE-NOVATE (Anexo 2)

Se realizó por los mismos investigadores que el anterior pero en este caso se llevó a cabo en pacientes con cirugía programada de reemplazo unilateral total de cadera. Es también un estudio de no-inferioridad, y la metodología es prácticamente igual que en el estudio RE-MODEL. La principal diferencia es la duración del tratamiento en ambos estudios.

En este ensayo también se incluyeron pacientes con los factores de riesgo descritos en el estudio anterior, siendo el porcentaje de pacientes con cada uno de ellos similar al estudio RE-MODEL.

Aunque en la publicación donde aparece este estudio el tipo de análisis que se describe es “por intención de tratar modificada” (ITTm), sin hacer más precisiones, parece ser (ver CHMP Assessment Report for Pradaxa. EMEA/174363/2008) que el análisis estadístico primario está basado en “Full Analysis Set” (FAS) y de forma secundaria en “Análisis por protocolo” (PP); es decir, como en el ensayo RE-MODEL.

Otras cuestiones a mencionar en este estudio son:

- El estudio RE-NOVATE es uno de los primeros donde la duración del tratamiento profiláctico para la cirugía de cadera se prolonga hasta los 28-35 días, como recomienda la Guía de la EMEA (CPMP/EWP/707/98 Rev.1 corr.).
- En ausencia de ensayos clínicos controlados con placebo de ENO en esta patología y que duren 28-35 días, los autores de este ensayo usan un análisis conjunto de los datos publicados en estudios de 8-14 días de duración para hacer extrapolaciones y calcular el margen de no-inferioridad.
- En este estudio más del 70% de las dosis de DABI-E eran administradas fuera del hospital, observándose un buen cumplimiento, y con un perfil de efectos adversos satisfactorio.
- El 24% de los pacientes reclutados no fue incluido en el análisis de eficacia primario. Ésto concuerda con estudios previos en los que se usa la TVP como variable y, en cualquier caso, eran menores las pérdidas que las predichas al comienzo del estudio (35%).
- Como era de esperar, la frecuencia de TEV venográfico o sintomático se reducía notablemente comparando con estudios previos de profilaxis de corta duración (5-11 días).
- Se produjeron 6 muertes durante el período de tratamiento en los dos grupos de DABI-E frente a ninguna en el de ENO. (Muerte por cualquier causa: DABI-E 220 mg + DABI-E 150 mg vs ENO: 6/2.293 vs 0/1.142 [$p < 0,05$; NNT 333; IC: 191 a 1.313]).
- En cuanto a los eventos con repercusión clínica (muerte por cualquier causa + embolismo pulmonar + TVP sintomática), variable no pre-especificada en el ensayo, pero de gran relevancia clínica, se encuentran diferencias estadísticamente significativas favorables a ENO cuando se compara DABI-E 220 mg con ENO: 14/1.137 vs 4/1.142 ($p < 0,05$; NNT 125; IC: 65 a 1.453), y cuando se compara el acumulado de DABI-E 220 mg + DABI-E 150 mg con ENO: 26/2.293 vs 4/1.142 ($p < 0,05$; NNT 143; IC: 79 a 727).
- En este ensayo, igual que ocurría en el RE-MODEL, se observa una relación dosis-respuesta a DABI-E. Los resultados, numéricamente, eran ligeramente mejores con DABI-E 220 mg que con la dosis de 150 mg, pero el análisis estadístico de las variables primarias y secundarias mostró no-inferioridad con respecto a ENO de ambas dosis de DABI-E (en ningún caso el límite del IC95% supera el margen de no-inferioridad establecido: 7,7%).
- Sólo se encuentra diferencia estadísticamente significativa (en el límite) en el caso de la variable secundaria TVP sintomática cuando se compara DABI-E 150 mg con ENO, siendo la

diferencia favorable a ENO (en el caso de DABI-E 220 mg la diferencia con ENO no es significativa).

Por todo ello, este estudio muestra que el tratamiento con DABI-E no es inferior a ENO después de la cirugía programada de reemplazo total de cadera en cuanto a la prevención de TEV.

Ensayo RE-MOBILIZE

Es un estudio de soporte realizado, principalmente, en centros de Norteamérica. El diseño, tipo de análisis estadístico, población, criterios de inclusión y exclusión y las variables de medida son muy parecidos a los del estudio RE-MODEL, también en cirugía ortopédica de **rodilla**.

La diferencia fundamental entre este ensayo y los estudios pivotaes anteriores está en el tiempo de inicio de DABI-E y ENO post-cirugía y en la dosis e intervalo de administración de ENO. En Norteamérica el inicio del tratamiento con ENO es posterior a la cirugía (mientras que en Europa el inicio suele ser anterior), y además se utiliza una dosificación de 30 mg/12 h (en Europa de 40 mg/24 h).

Como la aleatorización se realiza después de la cirugía, en este estudio eran excluidos pacientes que tenían complicaciones durante la cirugía o cuando ésta se prolongaba excesivamente, lo que implica excluir a pacientes que podrían tener alto riesgo de TEV (esto no ocurría en los 2 estudios pivotaes).

El ensayo no consiguió demostrar la no-inferioridad de DABI-E con respecto a ENO en ninguna de las dosis utilizadas, ya que el margen del IC95% para la variable principal supera, en ambos casos, el límite establecido de 9,2%.

Durante el período de tratamiento del estudio se confirmaron casos de TVP en los 3 grupos de tratamiento (6 con DABI-E 150; 7 con DABI-E 220 y 5 con ENO). También se produjeron casos de embolismo pulmonar (EP) en 6 pacientes del grupo de DABI-E 220 y 5 casos en el de ENO. Dos pacientes murieron, uno en el grupo de DABI-E 220 (en el que EP podría ser la causa) y el otro en el de DABI-E 150, no asociado con EP.

Los autores concluyen que los datos de este estudio, comparados con los del estudio RE-MODEL, sugieren que la pauta de ENO 30 mg/12 h durante 12 días puede proporcionar mayor protección frente a TEV que el régimen de ENO 40 mg/24 h. Consideran que esa información puede ser importante para pacientes de más alto riesgo. En base a los resultados de este estudio consideran que ENO es superior a DABI-E, en las posologías estudiadas, en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo unilateral total de rodilla y por tanto no hacen ninguna recomendación de dosis con DABI-E.

Consideraciones finales sobre los ensayos clínicos de eficacia

- La validez interna de estos estudios parece aceptable y el comparador adecuado, ya que ENO y las demás HBPM son los tratamientos empleados actualmente.
- El tipo de análisis estadístico primario empleado en los 3 estudios es análisis por intención de tratar (ITT) o bien Full Analysis Set (FAS), que es similar al análisis por intención de tratar modificado (ITTm); además en el caso de los 2 estudios pivotaes se plantea, de forma secundaria, el análisis por protocolo (PP). Esto no coincide con las recomendaciones de la EMEA que aconseja que en los estudios de no-inferioridad el tipo de análisis sea PP. No obstante, parece que en este caso ambos tipos de análisis darían resultados coincidentes.
- Según se desprende de la Guía de la EMEA (CPMP/EWP/707/98 Rev.1 corr.), la variable principal elegida en los 3 estudios (TEV total + mortalidad por todas las causas) no es la de mayor relevancia clínica; si lo es, en cambio, una de las elegidas como variable secundaria en los 3 estudios (TEV mayor + mortalidad relacionada con tromboembolismo).

La elección de la variable primaria podría estar condicionada por el hecho de que, desde la introducción de las HBPM como tratamiento profiláctico estándar, se ha reducido significativamente la frecuencia de TEV mayor y la mortalidad relacionada con TEV, de ahí que se necesiten poblaciones muy grandes para poder demostrar la no-inferioridad.

- El margen de no-inferioridad establecido en los estudios deriva de las recomendaciones de la EMEA. Puede parecer un margen excesivamente amplio, pero hay que tener en cuenta que se trata de una variable compuesta, en la que la mayoría de los eventos son venográficos asintomáticos y no tienen consecuencias clínicas.
- Las dosis propuestas como terapéuticas de DABI-E (150 ó 220 mg una vez al día) no se han mostrado inferiores a ENO (40 mg una vez al día) en los estudios pivotaes.
- Parece que la pauta de ENO 30 mg / 12 h en cirugía de rodilla podría ser superior a la de 40 mg/24 h en términos de eficacia, con las limitaciones que suponen el tener diferentes criterios de aleatorización y duración del tratamiento, aunque cuando se comparan los resultados de las variables secundarias clínicas las diferencias no son significativas.
- Se ha realizado un metaanálisis utilizando los datos de los 3 ensayos de fase III ya citados; en él se compara la dosis de DABI-E 220 mg con ENO. Los resultados no muestran diferencias significativas en ninguna de las variables analizadas, tanto cuando se combinan los datos de los 2 estudios pivotaes, como cuando se hace con los datos de los 3 estudios, indicando ésto que DABI-E 220 mg es no-inferior a ENO, aunque los autores del metaanálisis apunten que no debe excluirse la posibilidad de que exista influencia de la heterogeneidad de los estudios.

En cualquier caso la EMEA cuestiona que se pueda realizar un metaanálisis entre poblaciones tan diferentes (distintos tipos de cirugía, de duración de tratamiento, de pautas de dosificación y administración, aleatorización pre- y post-cirugía, etc). Además, sólo debería ser aceptable si los resultados de los estudios individuales apuntan todos en la misma dirección, lo que no es así, pues 2 ensayos muestran no-inferioridad y el otro no. Por ello considera la EMEA este metaanálisis como un estudio “exploratorio”, no “confirmatorio”.

SEGURIDAD ^{2-6, 8, 13-15}

La seguridad de DABI-E se evaluó en un total de 4 ensayos clínicos, uno de búsqueda de dosis (fase II) y tres de eficacia y seguridad (fase III). Un total de 10.084 pacientes fueron tratados en esos estudios con, al menos, una dosis de fármaco (DABI-E o ENO); de ellos, 5.419 fueron tratados con dosis de DABI-E de 150 mg o 220 mg / día (media: 17,6 días; rango: 1 – 69 días).

Los efectos adversos producidos fueron comparables en los 4 ensayos evaluados, y también entre los distintos grupos de tratamiento en cada ensayo. En la tabla 1 se exponen aquellos observados con una mayor frecuencia en los 2 estudios pivotaes:

Tabla 1. Efectos adversos más frecuentes en los E.C pivotaes (RE-MODEL + RE-NOVATE)

	DABI-E 150	DABI-E 220	ENO
Náuseas	21,2%	20,5%	25%
Vómitos	16%	16,8%	16,8%
Eventos hemorrágicos totales	13,8%	13,8%	13,4%
Estreñimiento	11%	11,9%	12,3%
Insomnio	8,2%	7,8%	8,1%
Edema periférico	7,3%	6,4%	5,9%
Exudación de herida	6,9%	7%	4,7%
Hipopotasemia	1,2%	1,6%	0,9%

La mayoría de los efectos adversos fueron leves o moderados; los graves fueron comparables entre los grupos de tratamiento. En todos los grupos las reacciones adversas se incrementaron con la edad y con la disminución del CL_{CR}.

Debido al antecedente de ximelagatrán, fármaco del mismo grupo retirado por su toxicidad hepática, se prestó especial atención a esta cuestión en el programa de control de riesgos de DABI-E. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas con ENO en cuanto a hepatotoxicidad.

Los eventos hemorrágicos están entre los más relevantes y de mayor incidencia. La variable principal de seguridad en los ensayos clínicos fue el **sangrado mayor** definido como: “*aquel que incluye alguna de estas situaciones: sangrado clínicamente evidente asociado con un descenso de hemoglobina ≥ 2 g / dl o que requiere transfusión de 2 o más concentrados de hematíes o de sangre total; hemorragia fatal, retroperitoneal, intracraneal, intraocular o intraespinal; sangrado que ocasiona suspensión del tratamiento o que obliga a reintervenir*”. La utilización de esta variable principal está de acuerdo con las recomendaciones de la Guía de la EMEA (CPMP/EWP/707/98 Rev.1 corr.).

Aunque la incidencia de eventos hemorrágicos totales fue frecuente (ocurrió en el 13-14 % de los pacientes), la incidencia de episodios de sangrado mayor no alcanzó el 2 % en ninguno de los ensayos ni de los grupos, como se puede ver en la tabla 2:

Tabla 2. Riesgo de sangrado en los ensayos clínicos de fase III de dabigatrán (nº pacientes / %)

E.C / Variables	DABI-E 150 mg/día (n = 1.866 pacientes)	DABI-E 220 mg/día (n = 1.825 pacientes)	ENO 40 mg/día (n = 1.848 pacientes)
<u>E.C RE-MODEL + RE-NOVATE (pivotales)</u>			
• Sangrado mayor	24 (1,3 %)	33 (1,8 %)	27 (1,5 %)
• Sangrado por todas las causas ^a	258 (13,8 %)	251 (13,8 %)	247 (13,4 %)
E.C / Variables	DABI-E 150 mg/día (n = 871 pacientes)	DABI-E 220 mg/día (n = 857 pacientes)	ENO 30 mg/12 h (n = 868 pacientes)
<u>E.C RE-MOBILIZE</u>			
• Sangrado mayor	5 (0,6 %)	5 (0,6 %)	12 (1,4 %)
• Sangrado por todas las causas ^a	72 (8,2 %)	74 (8,6 %)	84 (9,7 %)

a: incluye sangrado mayor + sangrado no mayor clínicamente relevante + sangrado menor.

Las diferencias de sangrado mayor y de sangrado por todas las causas cuando se compara cualquiera de los grupos de DABI-E con ENO no fueron estadísticamente significativas en ningún caso.

El programa de ensayos clínicos en curso (RE-VOLUTION) para el tratamiento y profilaxis de la enfermedad tromboembólica grave, en el que se esperan incluir 34.000 pacientes, contribuirá a una mejor información sobre la seguridad de DABI-E.

No existen comparaciones directas con otras HBPM distintas de ENO ni tampoco con rivaroxabán.

Sobredosis ³

No se dispone de un antídoto específico que antagonice el efecto farmacodinámico del dabigatrán. En caso de sobredosis, se deberá suspender inmediatamente el tratamiento, manteniendo una diuresis adecuada, ya que dabigatrán se elimina principalmente por vía renal. Debe considerarse también la instauración de hemostasia quirúrgica o transfusión de plasma congelado reciente. Aunque no aparece en ficha técnica, es presumible que la administración de factor VII activado pueda revertir el efecto de una sobredosis de dabigatrán.

Dabigatrán sí es dializable, a diferencia de rivaroxabán, aunque no se dispone de experiencia clínica al respecto.

Contraindicaciones y precauciones de empleo ³

DABI-E está *contraindicado* en las siguientes situaciones:

- Hipersensibilidad a DABI-E o alguno de los excipientes
- Insuficiencia renal grave ($CL_{CR} < 30$ 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 con quinidina

Asimismo, deben observarse las siguientes *precauciones de empleo*:

Riesgo hemorrágico: se recomienda una estrecha monitorización clínica (en busca de signos de sangrado o anemia) durante el tratamiento con DABI-E, especialmente en patologías o circunstancias que pueden aumentar el riesgo de hemorragia. En caso de hemorragia grave, se interrumpirá inmediatamente el tratamiento con DABI-E.

Uso pediátrico: DABI-E no está recomendado para uso en menores de 18 años, debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Embarazo y lactancia: DABI-E no debe utilizarse durante el embarazo; el periodo de lactancia natural debe interrumpirse durante el tratamiento con DABI-E.

Insuficiencia hepática: Los pacientes con elevación de las enzimas hepáticas > 2 veces el límite superior de la normalidad se excluyeron de los ensayos clínicos. Por lo tanto, no se recomienda el uso de DABI-E en esta población. El valor de ALT (GPT) debe determinarse como parte de la evaluación preoperatoria estándar.

Peso: No es necesario el ajuste de dosis. No obstante, se recomienda una estrecha monitorización clínica, ya que la experiencia en pacientes con peso corporal < 50 Kg o > 100 Kg es muy limitada.

Anestesia epidural/espinal: debido al riesgo de aparición de hematomas epidurales o espinales, no se recomienda el uso de DABI-E en pacientes a los que se está administrando anestesia mediante catéter epidural permanente tras una intervención. La administración de la primera dosis de DABI-E debe realizarse como mínimo 2 h tras la retirada del catéter, y el paciente deberá someterse a exploraciones frecuentes en cuanto a signos y síntomas neurológicos.

Cambio de DABI-E a un anticoagulante parenteral: se recomienda esperar 24 h tras la última dosis de DABI-E, antes de comenzar con el anticoagulante parenteral.

Cambio de un anticoagulante parenteral a DABI-E: se iniciará el tratamiento con DABI-E en el momento previsto para administrar la siguiente dosis programada del anticoagulante parenteral.

Interacciones ³

DABI-E no es metabolizado por el sistema del citocromo P450, y no ejerce efectos *in vitro* sobre las enzimas del citocromo P450 humano, por lo que no se prevén interacciones medicamentosas a ese nivel. Pero dabigatrán es sustrato del transportador glicoproteína-P, una proteína implicada en la inactivación de otros fármacos. Ésto hace que haya posibilidad de interacciones farmacocinéticas con fármacos inductores de dicha proteína (rifampicina y hierba de San Juan pueden disminuir su efecto) o inhibidores (amiodarona, verapamilo y claritromicina pueden aumentarlo).

Como pauta general, aquellos medicamentos que pueden incrementar el riesgo de hemorragia no deben administrarse de forma concomitante con DABI-E: a) quinidina está expresamente contraindicada; b) anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios, amiodarona, verapamilo, claritromicina y AINE (especialmente aquellos con semivida de eliminación > 12 h) deben usarse con precaución. En tratamiento concomitante con amiodarona, la dosis de DABI-E deberá reducirse hasta 150 mg diarios.

Rifampicina y hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) pueden disminuir la exposición sistémica a dabigatrán, y se utilizarán también con precaución. Al administrar DABI-E conjuntamente con pantoprazol,

se observó una reducción del 30 % en el área bajo la curva de concentración plasmática/tiempo, aunque en los ensayos clínicos realizados hasta el momento no se observaron efectos sobre hemorragia o eficacia.

COSTE DEL TRATAMIENTO ^{3, 6, 14-17}

Se realiza la comparación del coste del tratamiento frente a otros fármacos con la misma indicación: rivaroxabán, fondaparinux y ENO (tratamiento estándar). Para calcularlo se tienen en cuenta las recomendaciones de la Guía de la EMEA (CPMP/EWP/707/98 Rev.1 corr.) sobre la duración de éste:

- Cirugía de reemplazo total de rodilla: 10-14 días.
- Cirugía de reemplazo total de cadera: 28-35 días.

Las dosis que se consideran son aquellas que aparecen en las fichas técnicas de las especialidades farmacéuticas sujetas a comparación.

En cuanto al precio a aplicar al fármaco, el cálculo se hace suponiendo que en cirugía de rodilla todo el tratamiento se administra en el hospital. Para el cálculo en cirugía de cadera se considera el precio de 9 días de tratamiento en el hospital (mediana resultante en el estudio RE-NOVATE), y por tanto aplicando el PVL + IVA, más 24 días de tratamiento ambulatorio (para completar un total de 33 días de tratamiento, mediana resultante en el estudio RE-NOVATE), tomando en este caso el PVP + IVA.

Los precios de cada uno de los fármacos objeto de comparación se muestran a continuación:

<u>FÁRMACO</u>	<u>PRESENTACIÓN</u>	<u>PVL + IVA</u> (envase / precio unitario)	<u>PVP + IVA</u> (envase / precio unitario)
Dabigatrán (Pradaxa [®])	110 mg caja 10 cáps.	18,41 € / 1,84 €	27,63 € / 2,76 €
Rivaroxabán (Xarelto [®])	10 mg caja 10 comp.	42,33 € / 4,23 €	63,53 € / 6,35 €
Fondaparinux (Arixtra [®])	2,5 mg/0,5 ml caja 10 jer.	91,98 € / 9,20 €	138,06 € / 13,81 €
Enoxaparina (Clexane [®])	40 mg/0,4 ml caja 10 jer.	29,50 € / 2,95 €	44,28 € / 4,43 €

En la tabla 3. se muestran los costes del tratamiento con cada una de las alternativas, en los dos tipos de cirugía, que resultan de aplicar estos precios y teniendo en cuenta las premisas expuestas anteriormente.

Tabla 3. Comparación de costes de dabigatrán con otros fármacos en prevención de TEV en cirugía ortopédica de rodilla y cadera.				
	DABI-E	RIVAROXABÁN	FONDAPARINUX	ENO
Posología	220 mg / día (O)	10 mg / día (O)	2,5 mg / día (s.c)	40 mg / día (s.c)
Coste tto / día (PVL + IVA)	3,68 €	4,23 €	9,2 €	2,95 €
Coste tto / día (PVP + IVA)	5,52 €	6,35 €	13,81 €	4,43 €
Coste tto completo (RODILLA) ^a (10 días en hospital)	36,8 €	42,3 €	92 €	29,5 €
Coste tto completo (CADERA) ^b (9 días en hospital + 24 días en A.P.)	165,6 € (33,12 € + 132,48 €)	190,47 € (38,07 € + 152,40 €)	414,2 € (82,8 € + 331,44 €)	132,9 € (26,55 € + 106,32 €)
Coste incremental / paciente (respecto al tto de referencia)	<u>Rodilla: + 7,3 €</u> <u>Cadera: + 32,7 €</u>	<u>Rodilla: + 12,8 €</u> <u>Cadera: + 57,57 €</u>	<u>Rodilla: + 62,5 €</u> <u>Cadera: + 281,3 €</u>	Referencia

a: 10 días es la duración recomendada en la Ficha Técnica de Pradaxa[®].

b: 33 días es la mediana resultante en el estudio pivotal RE-NOVATE.

A.P.: tratamiento ambulatorio (aplicar PVP + IVA)

El cálculo de los costes que se presentan refleja, exclusivamente, el coste de adquisición del fármaco; no incluye los costes que pudieran derivarse de su administración en el hospital y/o el medio ambulatorio.

El National Institute for Clinical Excellence (NICE) del Reino Unido en su "Technology Appraisal Guidance nº 157" de septiembre de 2008 sobre DABI-E en profilaxis del TEV en cirugía de reemplazo total de rodilla o cadera considera a DABI-E como una opción coste-efectiva, como las HBPM o fondaparinux, para usar por parte del National Health Service (NHS).

La Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) evaluó un análisis coste-utilidad, comparando DABI-E y ENO en este tipo de pacientes. Aunque DABI-E mostraba algún ahorro de costes comparado con ENO, la CADTH no lo consideró suficiente como para compensar la mayor incidencia de trombosis venosa con DABI-E en el ensayo clínico RE-MOBILIZE.

CONCLUSIONES ^{2, 8, 15, 17-22}

- Dabigatrán-etexilato no presenta diferencias significativas respecto a enoxaparina en cuanto a eficacia y seguridad en pacientes sometidos a cirugía programada de sustitución unilateral total de rodilla o cadera. No hay datos comparativos de dabigatrán-etexilato frente a fondaparinux o rivaroxabán.
- La dosis de dabigatrán-etexilato de 220 mg mostraba tendencia a una mayor eficacia que la de 150 mg cuando se comparaba con enoxaparina, pero también aparecía una tendencia al incremento de sangrado con la dosis mayor. En cualquier caso las diferencias con respecto a enoxaparina no son significativas y eso permite utilizar la dosis de 220 mg como dosis habitual y la de 150 mg en poblaciones de riesgo como pacientes con insuficiencia renal moderada o ancianos.
- Cuando se compara dabigatrán-etexilato con otros anticoagulantes utilizados en la misma indicación (heparinas de bajo peso molecular, fondaparinux o antagonistas de la vitamina K) ofrece potenciales ventajas, que incluyen: dosis fija diaria, administración oral, inicio de acción rápido, bajo potencial de interacciones medicamentosas. Como inconvenientes cabe citar: contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave y/o insuficiencia hepática. Además carece de antídoto específico por lo que su acción no puede ser revertida de forma inmediata en caso necesario.
- El coste de dabigatrán-etexilato es algo superior al de las heparinas de bajo peso molecular pero en conjunto, y teniendo en cuenta que la duración del tratamiento es limitada, el impacto económico de utilizar uno u otras debería ser poco relevante. En este sentido NICE indica que podría ser una opción a las heparinas de bajo peso molecular o fondaparinux en la prevención de TEV en cirugía electiva mayor ortopédica.
- El aumento de eventos clínicos (muerte por cualquier causa, embolismo pulmonar, TVP sintomática) que se observa en ambos grupos de dabigatrán, 26 eventos sobre 2.293 pacientes tratados con dabigatrán (ambas dosis) y 4 eventos sobre 1.142 pacientes tratados con enoxaparina, obliga a ser prudentes a la hora de utilizar este fármaco, y a esperar los resultados de estudios postcomercialización con mayor número de pacientes.
- Respecto a la comparación indirecta entre dabigatrán y rivaroxabán, parece que su balance beneficio/riesgo es similar y con ambos fármacos hay que contraponer la prevención del TEV con el riesgo de sangrado mayor¹⁹.

VENTAJAS A FAVOR DE RIVAROXABÁN:

- En insuficiencia renal grave (CLcr = 15-30 ml/min) se requiere precaución en pacientes en tratamiento con rivaroxabán, mientras que dabigatrán-etexilato está contraindicado. En pacientes con CLcr < 15 ml/min está contraindicado el uso de ambos fármacos.
- Uso de anestesia espinal/epidural: no se recomienda el uso de dabigatrán-etexilato mientras se mantenga el catéter, y hay que esperar como mínimo 2 horas tras la retirada del mismo para administrar el fármaco. Por el contrario, se puede administrar rivaroxabán a pacientes con catéter epidural. Entre una dosis de rivaroxabán y la retirada del catéter deben pasar al menos

18 horas; tras retirar el catéter, esperar como mínimo 6 horas para administrar la siguiente dosis de rivaroxabán (24 horas entre ambas dosis).

- Uso en ancianos: no hay que ajustar la dosis de rivaroxabán. Sin embargo, con dabigatrán-etexilato hay que reducir la dosis a 150 mg/día en mayores de 75 años.
- Insuficiencia hepática: Dabigatrán-etexilato está contraindicado en enfermedad hepática que pueda afectar a la supervivencia y se desaconseja su empleo si los valores de transaminasas son superiores al doble del LSN. Rivaroxabán está contraindicado en hepatopatía asociada a coagulopatía y riesgo clínicamente elevado de hemorragia. Puede utilizarse con precaución en pacientes cirróticos con disfunción hepática moderada.

VENTAJAS A FAVOR DE DABIGATRÁN-ETEXILATO:

- Rivaroxabán, al metabolizarse a través del CYP3A4 presenta riesgo de interacción con los medicamentos que se metabolizan por esta vía. Dabigatrán, al no metabolizarse por las enzimas del CYP3A4, presenta un menor riesgo potencial de interacciones.
- A falta de más estudios que confirmen datos de seguridad, sobre todo en lo que hace referencia a efectos adversos de baja incidencia y a episodios de sangrado, especialmente en pacientes de mayor riesgo, parece que las alternativas existentes (heparinas de bajo peso molecular, fondaparinux, rivaroxabán y dabigatrán-etexilato) no presentan diferencias importantes en cuanto a eficacia y seguridad. La principal ventaja de rivaroxabán y dabigatrán-etexilato radica en que se pueden administrar por vía oral y, en una patología de corta duración como ésta, esta ventaja no es tan grande. Por todo ello, en la selección del anticoagulante deberán tener un papel muy importante razones de conveniencia. En los pacientes que no pueden o no deseen autoinyectarse, estos fármacos pueden ser una buena alternativa. Sin embargo, no hay que olvidar que se trata de fármacos con experiencia clínica limitada por lo que siguen siendo de elección aquellos de eficacia y seguridad bien establecidas.

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo del Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Uso Hospitalario.

Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.

MIEMBROS DEL COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE USO HOSPITALARIO

- José Manuel Agud Aparicio.
- Iñigo Aizpurua Imaz.
- Pedro Aranegi Lasuen.
- M^a José Arrizabalaga Arrizabalo.
- M^a Victoria Egurbide Arberas.
- Julia Fernández Uría.
- Francisco Javier González Mielgo.
- Olatz Ibarra Barrueta.
- Rafael Ilardia Lorentzen.
- Unax Lertxundi Etxebarria.
- Gonzalo López Arzo.
- Carlos Martínez Martínez.
- Isabel Porras Arregui.
- M^a Luisa Vilella Ciriza.

Miembros consultores:

- Gemma Iruin Irulegui

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE USO HOSPITALARIO INFORME DE EVALUACIÓN Nº 8 / JUNIO 2009

ISSN 2171-8946

Disponible en: <http://www.osakidetza.euskadi.net/cevime/es>

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

BIBLIOGRAFÍA

1. http://www.whocc.no/atcddd/new_atc_ddd.html
2. CHMP Assessment Report for PRADAXA. Procedure No. EMEA/H/C/829 Doc Ref. EMEA/174363/2008. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/pradaxa/H-829-en6.pdf>
3. Ficha técnica PRADAXA. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/pradaxa/H-829-PI-es.pdf>
4. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, Van Dijk CN, Frostick SP et al. for the RE-MODEL Study Group. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost.* 2007; 5: 2178-85.
5. The RE-MOBILIZE Writing Committee. Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplasty.* 2009; 24 (1): 1-9.
6. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, Van Dijk CN, Frostick SP et al. for the RE-NOVATE Study Group. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomized, double blind, non inferiority trial. *Lancet.* 2007; 370: 949-56.
7. Sanford M, Plosker GL. Dabigatran etexilate. *Drugs.* 2008; 68(12): 1699-1709.
8. UKMi London New Drugs Group. Dabigatran for the prevention of venous thromboembolism. APC/DTC Briefing Document (August 2008). www.nelm.nhs.uk
9. Common Drug Review. Dabigatran etexilate (pradax – Boehringer Ingelheim Canada). Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2008. http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Pradax_January-28-2009.pdf
10. Scottish Medicines Consortium NHS Scotland. Dabigatran Etexilate 466/08. (May 2008).
11. Wolowacz SE, Roskell NS, Plumb JM, Caprini JA, Eriksson BI. Efficacy and safety of dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism following total hip or knee arthroplasty. *Thromb Haemost.* 2009; 101: 77-85
12. Eriksson BI, Dahl OE, Ahnfelt L, Kälebo P, Stangier J, Nehmiz G et al. Dose escalating safety study of a new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, in patients undergoing total hip replacement: BISTRO I. *J Thromb Haemost.* 2004; 2: 1573-80.
13. Eriksson BI, Dahl OE, Büller HL, Hettiarachchi R, Rosencher N, Bravo M-L et al. for the BISTRO II Study Group. A new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran 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: 103-11.
14. Guideline on clinical investigation for medicinal products for prophylaxis of high intra and post-operative venous thromboembolic risk. Committee for Medicinal for Human Use (CHMP). www.emea.europa.eu Ref: CPMP/EWP/707/98. Rev.1 corr. London, 15 November 2007.
15. NICE technology appraisal guidance 157. Dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement in adults. (September 2008). www.nice.org.uk/TA157
16. Wolowacz SE, Roskell NS, Maciver F et al. Economic evaluation of dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism after total knee and hip replacement surgery. *Clin Ther.* 2009; 31 (1): 194 -212.

17. Common Drug Review. Dabigatran Etexilate. CEDAC final recommendation on reconsideration and reasons for recommendation, January 2009: 1-3.
18. Health Technology Assessment Rapid Review. Dabigatran or rivaroxaban versus other anticoagulants for thromboprophylaxis after major orthopedic surgery: systematic review of comparative clinical-effectiveness and safety. Ottawa; Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; May 2009.
[http://www.cadth.ca/media/pdf/M0006 Rivaroxaban and Dabigatrán L3 e.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/M0006_Rivaroxaban_and_Dabigatrán_L3_e.pdf)
19. NICE technology appraisal guidance 170. Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after total hip or total knee replacement in adults. (april 2009).
www.nice.org.uk/TA170
20. Prescrire Rédaction. Dabigatran-Pradaxa. En rester á une héparine, mieux connue. Rev Prescrire. 2008; 28 (301): 806-10.
21. Prescrire Rédaction. Rivaroxaban-Xarelto. Après prothèse de hanche ou du genou: une HBPM semble plus sure. Rev Prescrire. 2009; 29 (307): 326-9.
22. Puigventós F, Martínez-López I, Periañez L. Editorial: Nuevos anticoagulantes orales: expectativas y realidades. Aten Farm .2009; 11 (1): 3-5.

ANEXO 1.- ENSAYO CLÍNICO RE-MODEL

Referencia	Tipo de estudio y objetivo	Población (N, características)	Pauta de tratamiento / seguimiento	Variables de medida	Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / Valores p (grupo estudio vs grupo control)	Calidad del estudio (Escala Jadad)
<p>EC RE-MODEL</p> <p>Eriksson BI et al (J Thromb Haemost 2007; 5: 2178-85)</p> <p>Período de realización: noviembre 2004 - marzo 2006</p> <p>Financiado por Boehringer Ingelheim</p>	<p>EC fase III, aleatorizado, doble ciego, con control activo, multinacional, multicéntrico (105 centros de Europa, Australia y Sudáfrica), Ensayo pivotal.</p> <p>Aleatorización 1:1:1 en de cada grupo.</p> <p>Estudio de no inferioridad con opción de realizar análisis de superioridad.</p> <p>Tipo de análisis estadístico: FAS (primario). Análisis PP secundario.</p> <p>Objetivo: Establecer la eficacia y seguridad de 2 dosis de DABI-E (150 y 220 mg/1 vez al día) vs ENO (40 mg/1 vez al día) para la prevención del TEV tras cirugía de reemplazo total de rodilla.</p>	<p>2.183 pacientes incluidos; de ellos, 2.101 aleatorizados y 1.541 incluidos para estudiar la variable primaria de eficacia.</p> <p>Características de los pacientes similares en los 3 grupos incluyéndose también pacientes con factores de riesgo.</p> <p><u>Criterios de inclusión</u> Pacientes que van a ser sometidos a intervención programada de reemplazo unilateral total de rodilla: - Edad: ≥ 18 años - Peso: > 40 Kg</p> <p><u>Criterios de exclusión</u> Diátesis hemorrágica; historia de enfermedad aguda intracraneal o ictus hemorrágico; cirugía mayor; HTA no controlada o infarto de miocardio en los últimos 3 meses; hemorragia gastrointestinal, urogenital o enfermedad ulcerosa los últimos 6 meses; enfermedad hepática severa; niveles de GOT o GPT > 2 veces el límite superior de la normalidad dentro del último mes; I.R severa (CLcr < 30 ml/min); tratamiento con AINE de acción prolongada; enfermedad maligna activa; embarazo.</p>	<p>- DABI-E 150 mg/día (vo) (n = 526 pacientes). - DABI-E 220 mg/día (vo) (n = 503 pacientes). - ENO 40 mg/día (sc) (n = 512 pacientes)</p> <p>La primera dosis de DABI-E era 75 ó 110 mg respectivamente según el grupo de tto y se administraba 1-4 h después de finalizada la intervención. La primera dosis de ENO era de 40 mg y se administraba en la tarde anterior a la intervención (aunque en algunos países se iniciaba postoperatoriamente, imitando la práctica local).</p> <p>La duración del tratamiento era de 6-10 días.</p> <p>Se permitía la administración concomitante de AAS < 160 mg/día y de inhibidores selectivos de la COX-2.</p> <p><u>Seguimiento:</u> el período de tratamiento se considera desde la administración de la 1ª dosis de DABI-E o ENO hasta 3 días después de la última dosis. Los eventos que ocurren en ese período se incluyen en el análisis de las variables primarias y secundarias de eficacia.</p> <p>Se realizaba venografía bilateral dentro de las 24 h posteriores a la última dosis de DABI-E o ENO.</p> <p>Se practicaban test clínicos y hematológicos antes del tratamiento, el último día de administración del tratamiento, a las 4-6 semanas y a los 3 meses después de la cirugía.</p> <p><u>Pérdidas:</u> de los 2.183 pacientes reclutados sólo 1.541 (73%) fueron incluidos en el análisis primario de eficacia. Razones principales para el abandono prematuro: retirada del consentimiento, efectos adversos e incumplimiento del protocolo (incluyendo venografía inadecuada o no realización de ésta)</p>	<p><u>Variable principal</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • TEV total + muerte por todas las causas. (variable compuesta de TVP proximal o TVP distal, sintomática o venográfica + EP sintomático no mortal + muerte por todas las causas) <p><u>Variables secundarias</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • TEV mayor + muerte relacionada con TEV. (variable compuesta de TVP proximal + EP no mortal + muerte relacionada con TEV) • TVP sintomática. <p>Límite de no inferioridad: 9,2% (en la variable principal) (margen que es la mínima diferencia que preserva los 2/3 del IC 95 % de la diferencia entre ENO y placebo)</p>	<p>Los valores de RAR% (IC95%) que se muestran corresponden a las diferencias entre los grupos de DABI-E y ENO</p> <ul style="list-style-type: none"> • DABI-E 150: 213/526 (40,5%) RAR% (IC95%): 2,8% (-3,1 a 8,7) (NS) • DABI-E 220: 183/503 (36,4%) RAR% (IC95%): -1,3% (-7,3 a 4,6) (NS) • ENO 40: 193/512 (37,7%) <ul style="list-style-type: none"> • DABI-E 150: 20/527 (3,8%) RAR% (IC95%): 0,3% (-2 a 2,6) (NS) • DABI-E 220: 13/506 (2,6%) RAR% (IC95%): -1% (-3,1 a 1,2) (NS) • ENO 40: 18/511 (3,5%) <ul style="list-style-type: none"> • DABI-E 150: 3/696 (0,4%) RAR% (IC95%): -0,6% (-1,7 a 2) (NS) • DABI-E 220: 1/675 (0,1%) RAR% (IC95%): -1% (-1,9 a -0,2) (S) NNT (IC95%): 98 (53 a 500) • ENO 40: 8/685 (1,1%) 	<p>Aleatorización: 1 Doble ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorizac. apropiada: 1 Ciego apropiado: 1</p> <p>TOTAL: 5 puntos</p>

AAS: ácido acetilsalicílico
COX-2: ciclooxigenasa-2
ENO: enoxaparina

DABI-E: dabigatrán etexilato
EP: embolismo pulmonar
FAS: Full Analysis Set

PP: análisis por protocolo
TEV: tromboembolismo venoso
TVP: trombosis venosa profunda

ANEXO 2.- ENSAYO CLÍNICO RE-NOVATE

Referencia	Tipo de estudio y objetivo	Población (N, características)	Pauta de tratamiento / seguimiento	Variables de medida	Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / Valores p (grupo estudio vs grupo control)	Calidad del estudio (Escala Jadad)
<p>EC RE-NOVATE</p> <p>Eriksson BI et al (Lancet 2007; 370: 949-56)</p> <p>Período de realización: diciembre 2004 - abril 2006</p> <p>Financiado por Boehringer Ingelheim</p>	<p>EC fase III, aleatorizado, doble ciego, con control activo, multinacional, multicéntrico (115 centros de Europa, Australia y Sudáfrica), Ensayo pivotal.</p> <p>Aleatorización 1:1:1 en de cada grupo.</p> <p>Estudio de no inferioridad.</p> <p>Tipo de análisis: ITTm</p> <p>Objetivo: Comparar la eficacia y seguridad de 2 dosis de DABI-E (150 y 220 mg/1 vez al día) vs ENO (40 mg/1 vez al día) en la reducción del TEV tras cirugía de reemplazo total de cadera y demostrar la no-inferioridad de DABI-E.</p>	<p>3.613 pacientes reclutados; de ellos, 3.494 aleatorizados y 2.651 incluidos para estudiar la variable primaria de eficacia.</p> <p>Características de los pacientes similares en los 3 grupos incluyéndose también pacientes con factores de riesgo.</p> <p><u>Criterios de inclusión</u> Pacientes que van a ser sometidos a intervención programada de reemplazo total de cadera: - Edad: ≥ 18 años - Peso: > 40 Kg</p> <p><u>Criterios de exclusión</u> Diátesis hemorrágica; historia de enfermedad aguda intracraneal o ictus hemorrágico; cirugía mayor; HTA no controlada o infarto de miocardio en los últimos 3 meses; hemorragia gastrointestinal, urogenital o enfermedad ulcerosa los últimos 6 meses; enfermedad hepática severa; niveles de GOT o GPT > 2 veces el límite superior de la normalidad dentro del último mes; I.R severa (CLcr < 30 ml/min); tratamiento con AINE de acción prolongada; enfermedad maligna activa; embarazo.</p>	<p>- DABI-E 150 mg/día (vo) (n = 874 pacientes). - DABI-E 220 mg/día (vo) (n = 880 pacientes). - ENO 40 mg/día (sc) (n = 897 pacientes)</p> <p>La primera dosis de DABI-E era 75 ó 110 mg respectivamente según el grupo de tto y se administraba 1-4 h después de finalizada la intervención. La primera dosis de ENO era de 40 mg y se administraba en la tarde anterior a la intervención (aunque en algunos países se iniciaba post-operatoriamente imitando la práctica local).</p> <p>La duración del tratamiento era de 28-35 días (mediana: 33 días; rango: 1 - 47).</p> <p>Se permitía la administración concomitante de AAS < 160 mg/día y de inhibidores selectivos de la COX-2.</p> <p><u>Seguimiento:</u> el período de tratamiento se considera desde la administración de la 1ª dosis de DABI-E o ENO hasta 3 días después de la última dosis. Los eventos que ocurren en ese período se incluyen en el análisis de las variables primarias y secundarias de eficacia.</p> <p>Se realizó venografía bilateral dentro de las 24 h posteriores a la última dosis de DABI-E o ENO.</p> <p>Se practicaron tests clínicos y hematológicos antes del tratamiento, al alta hospitalaria, el último día de administración del tratamiento y los 2-3 meses después de la cirugía.</p> <p>Durante el seguimiento 3 pacientes (1 en cada grupo) sufrieron eventos sintomáticos.</p> <p><u>Pérdidas:</u> de los 3.613 pacientes reclutados sólo 2.651 (76%) fueron incluidos en el análisis primario de eficacia. La razón principal para la exclusión, en todos los grupos, era la falta de datos venográficos adecuados; otras razones fueron: retirada del consentimiento, efectos adversos e incumplimiento del protocolo.</p> <p>Un caso de EP fatal se produjo 4 días después de la cirugía en el grupo de DABI-E 150 mg.</p>	<p><u>Variable principal</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • TEV total + muerte por todas las causas. (variable compuesta de TVP proximal o TVP distal, sintomática o venográfica + EP sintomático no mortal + muerte por todas las causas) <p><u>Variables secundarias</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • TEV mayor + muerte relacionada con TEV. (variable compuesta de TVP proximal + EP no mortal + muerte relacionada con TEV) • TVP sintomática. <p>Límite de no inferioridad: 7,7% (en la variable principal) (margen que es la mínima diferencia que preserva los 2/3 del IC 95 % de la diferencia entre ENO y placebo en un estudio de 8-14 días de tratamiento)</p>	<p>Los valores de RAR% (IC95%) que se muestran corresponden a las diferencias entre los grupos de DABI-E y ENO</p> <ul style="list-style-type: none"> • DABI-E 150: 75/874 (8,6%) RAR% (IC95%): 1,9% (-0,6 a 4,4) (NS) • DABI-E 220: 53/880 (6%) RAR% (IC95%): -0,7% (-2,9 a 1,6) (NS) • ENO 40: 60/897 (6,7%) • DABI-E 150: 38/888 (4,3%) RAR% (IC95%): 0,4% (-1,5 a 2,2) (NS) • DABI-E 220: 28/909 (3,1%) RAR% (IC95%): -0,8% (-2,5 a 0,8) (NS) • ENO 40: 36/917 (3,9%) • DABI-E 150: 9/1156 (0,8%) RAR% (IC95%): 0,7% (0,2 a 1,2) (S) NNT (IC95%): 145 (83 a 500) en favor de ENO. • DABI-E 220: 6/1137 (0,5%) RAR% (IC95%): 0,4% (0 a 0,9) (NS) • ENO 40: 1/1142 (0,1%) 	<p>Aleatorización: 1 Doble ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorizac. apropiada: 1 Ciego apropiado: 1</p> <p>TOTAL: 5 puntos</p>

AAS: ácido acetilsalicílico
COX-2: ciclooxigenasa-2
ENO: enoxaparina

DABI-E: dabigatrán etexilato
EP: embolismo pulmonar
ITTm: Análisis por intención de tratar modificado

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE USO HOSPITALARIO
INFORME DE EVALUACIÓN N° 8 / JUNIO 2009

PP: análisis por protocolo
TEV: tromboembolismo venoso
TVP: trombosis venosa profunda