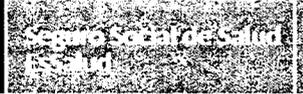




**PERÚ**

**Ministerio  
de Trabajo  
y Promoción del Empleo**

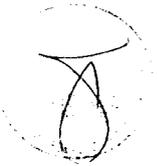


**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E  
INVESTIGACIÓN – IETSI**

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N°  
043–SDEPFyOTS-DETS IETSI-2016  
EFICACIA Y SEGURIDAD DE DABIGATRAN 110MG EN PACIENTES  
ADULTOS CON FIBRILACION AURICULAR NO VALVULAR DE ALTO RIESGO  
TROMBOEMBOLICO Y RESPUESTA INADECUADA A WARFARINA**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y  
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS  
DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS**



*Julio, 2016*



## EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías.
3. Yuani Román Morillo – Directora de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD.
4. Francis Rojas Rodríguez – Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías-IETSI-ESSALUD.
5. Angela Uyen Cateriano – Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías-IETSI-ESSALUD.
6. Cesar León Silva Lizárraga – Médico Cardiólogo, Hospital Alberto Sabogal Sologuren.



## CONFLICTO DE INTERÉS.

Los que suscriben manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento a ser evaluado.

## FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud - ESSALUD

## CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de Dabigatran 110mg en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular de alto riesgo tromboembólico y respuesta inadecuada a warfarina. Dictamen preliminar de evaluación de Tecnología Sanitaria n° 043-SDEPFYOTS-DETS IETSI-2016. Lima, Perú. 2016

## LISTA DE ABREVIATURAS

AGREE	Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation
ACV	Accidente cerebrovascular
AVK	Antagonistas de Vitamina K
BID	Dos veces al día
BMJ	British Journal of Medicine
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos y Drogas
EMA	Agencia de Medicamentos Europea
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
FA	Fibrilación Auricular
FDA	Administración de Drogas y Alimentos
GCP	Guía de Práctica Clínica
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation
HNF	Heparina No Fraccionada
HSE	Health Systems Evidence
INR	Relación Normalizada Internacional
IDT	Inhibidor Directo de Trombina
LMWHs	Heparina No Fraccionada de bajo peso molecular
MA	Meta-Análisis
NEJM	New England Journal of Medicine
NICE	Instituto Nacional de Salud y Excelencia en Cuidado
NGC	The National Guideline of Clearinghouse
NOAC	Nuevos Anticoagulantes Orales
OR	Odds Ratio
ROCKET-AF	Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of ACV and Embolism Trial in Atrial Fibrillation
RS	Revisión Sistemática
SMC	Consortio de Medicinas Escocés
TRT	Tiempo en Rango Terapéutico



## CONTENIDO

LISTA DE ABREVIATURAS .....	3
I. RESUMEN .....	5
II. INTRODUCCIÓN .....	7
A. ANTECEDENTES .....	7
B. ASPECTOS GENERALES .....	8
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS .....	10
III. METODOLOGÍA .....	12
A. ESTRATEGIA DE BUSQUEDA .....	12
B. TERMINOS DE BUSQUEDA.....	12
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD .....	13
IV. RESULTADOS.....	14
A. FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFIA ENCONTRADA.....	14
B. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA .....	15
C. DESCRIPCION Y EVALUACION DE LA EVIDENCIA .....	16
i. GUIAS DE PRÁCTICA CLINICA .....	16
ii. REVISIONES SISTEMATICAS.....	17
iii. EVALUACIONES DE TECNOLOGIA SANITARIA .....	19
iv. ENSAYOS CLINICOS ALEATORIZADOS.....	21
v. ESTUDIOS OBSERVACIONALES .....	24
vi. ESTUDIOS NO-PUBLICADOS.....	26
V. DISCUSION .....	27
VI. CONCLUSIONES.....	29
VII. RECOMENDACIONES .....	30
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	31
ANEXO N° 1 - Condiciones de uso.....	33



## I. RESUMEN

- La fibrilación auricular (FA) es el tipo de arritmia cardíaca más común en adultos, siendo una causa importante de morbilidad así como un factor de riesgo para la mortalidad. Se estima que en pacientes adultos mayores de 80 años, el riesgo de mortalidad aumenta en un 23.5% en relación a pacientes más jóvenes. Los pacientes con FA poseen además un riesgo incrementado de desarrollar eventos tromboembólicos como accidentes cerebrovasculares (ACV) y embolia sistémica (ES).
- El presente dictamen expone la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad de dabigatran 110mg para el tratamiento de pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular de alto riesgo tromboembólico tras una respuesta inadecuada a warfarina.
- Warfarina es un antagonista de la vitamina K (AVK) y constituye actualmente la terapia estándar de FA no valvular, reduciendo el riesgo de ACV en alrededor del 62% de los pacientes tratados. Sin embargo, su mecanismo de acción es indirecto en la cascada de coagulación además de poseer limitaciones de administración y controles laboratoriales rutinarios importantes.
- El anticoagulante oral de nueva generación dabigatran, es un inhibidor directo de trombina (IDT). A diferencia de las terapias convencionales con AVKs, dabigatran interactúa directamente con las moléculas de trombina, impidiendo así la formación de coágulos.
- La evidencia acerca de la eficacia y seguridad de dabigatran recae principalmente en único ensayo clínico aleatorizado de fase III de no-inferioridad, el RE-LY 2009. En este estudio se demostró que a dosis de 110mg dos veces al día, dabigatran es no-inferior a warfarina en la prevención de eventos tromboembólicos en pacientes con FA no valvular con score  $CHA_2DS_2VAS_c > 2$ , por lo que no ofrece un beneficio clínico neto mayor a la terapia estándar en términos de eficacia. En términos de seguridad, dabigatran 110mg previene mayor cantidad de eventos de sangrado severo, leve e intracraneal en comparación con warfarina.
- Existe un grupo de pacientes que no responde a la terapia de primera línea con warfarina y que se beneficiarían de una terapia de segunda línea con dabigatran, ya que posee un mecanismo de acción diferente al cual el paciente podría



responder favorablemente. El perfil farmacocinético y farmacodinámico lineal diferente a warfarina no requeriría controles laboratoriales frecuentes, ni evaluaciones de un especialista hematólogo, además de eliminar las restricciones dietéticas para el paciente con FA-no-valvular en la prevención de ACV y ES.

- El uso de una alternativa como dabigatran se justifica solamente en pacientes inadecuadamente anticoagulados a pesar de un tratamiento con warfarina, por lo cual es necesario pasar a otra alternativa de anticoagulación con un mecanismo de acción diferente.
- Por lo expuesto el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI aprueba el uso de dabigatran 110mg para el manejo de pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular no valvular de alto riesgo tromboembólico y con respuesta inadecuada a warfarina, según lo especificado en el Anexo N°1. El Dictamen Preliminar tendrá una vigencia de dos años a partir de la fecha de su publicación.



## II. INTRODUCCIÓN

### A. ANTECEDENTES

El presente dictamen presenta la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad de dabigatran 110mg para el tratamiento de pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular de alto riesgo tromboembólico y respuesta inadecuada a warfarina.

Así, la Dra. Luz Mendoza Sánchez de la red Sabogal, siguiendo la **Directiva 002-IETSI-ESSALUD-2015**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del petitorio de dabigatran 110mg según la siguiente pregunta PICO:



<b>P</b>	Adulto con fibrilación auricular de alto riesgo tromboembólico con inadecuada respuesta a warfarina - Alto riesgo tromboembólico: score $CHA_2DS_2-VAS_C > 2$ - Falla a warfarina después de más de 6 meses $TTR < 60\%$
<b>I</b>	Dabigatran 110mg dos veces al día (BID)
<b>C</b>	Regímenes sin dabigatran (no hay opción en el petitorio de EsSalud luego de fracaso de warfarina).
<b>O</b>	1.- Mayor sobrevida global 2.- Disminución de eventos de accidente cerebrovascular o embolia sistémica 3.- Disminución de eventos de sangrado

Luego de reuniones técnicas con especialistas en cardiología incluidos en el equipo redactor, además de los representantes del equipo evaluador del IETSI, se ajustaron los términos de la pregunta PICO original, para satisfacer la necesidad de los casos de los pacientes que originaron la solicitud, y las necesidades de otros con la misma condición clínica. Esta pregunta PICO además facilitó la búsqueda de la evidencia científica reduciendo los sesgos de selección de estudios y publicaciones. Así, la versión final de la Pregunta PICO con la que se realizó la presente evaluación es:

<b>P</b>	Paciente adulto con fibrilación auricular no valvular de alto riesgo tromboembólico (CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VAS <sub>C</sub> ≥2) <sup>1</sup> con inadecuada respuesta a warfarina <sup>2</sup> .
<b>I</b>	Dabigatran 110 mg , dos veces al día (BID)
<b>C</b>	Continuación de tratamiento con Warfarina
<b>O</b>	Sobrevida global Eventos de accidentes cerebrovasculares (ACV) Embolia sistémica Eventos desangrado

## B. ASPECTOS GENERALES

La fibrilación auricular (FA) es el tipo de arritmia cardíaca más común en adultos, siendo una causa importante de morbilidad así como un factor de riesgo para la mortalidad en general. Se estima que en pacientes menores a 50 años menos del 1% es afectado, mientras que en adultos mayores a 80 años, el riesgo aumenta a un 23.5% (1). El riesgo de desarrollarlo es de aproximadamente uno en cada cuatro personas a partir de los 40 años en adelante (2).

Los pacientes con FA poseen además un riesgo incrementado de desarrollar eventos tromboembólicos como accidentes cerebrovasculares (ACV). Los eventos tromboembólicos son ocasionados por la excesiva formación de coágulos sanguíneos o trombos en las arterias y venas por lo que las terapias para el tratamiento de estas condiciones se centran en el uso de terapias anticoagulantes. (2).

En la práctica clínica, se emplea frecuentemente el puntaje CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>C</sub> para determinar si el paciente con FA es tributario de una terapia anticoagulante según su nivel de riesgo de desarrollar ACV. El CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>C</sub> ha reemplazado al anterior CHADS<sub>2</sub>, ya que este nuevo incluye más criterios que estratifican de mejor manera al paciente de bajo riesgo que con el puntaje anterior. Es medido clínicamente a través de la valoración (1 o 2 puntos) de los siguientes factores de riesgo:

<sup>1</sup> Puntaje CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VAS<sub>C</sub>: puntaje clínico para la estimación de riesgo de ACV en pacientes con FA, con el cuál se determina si se requiere terapia anticoagulante o antiplaquetaria.

<sup>2</sup> valor de INR en sangre fuera del rango terapéutico entre 2.0 y 3.0; TRT menor de 60%

- C – Insuficiencia cardíaca (1pt)
- H – Hipertensión o presión arterial por encima de 140/90 (1pt)
- A<sub>2</sub> – Edad mayor a 75 años (2pts)
- D – Diabetes mellitus (1pt)
- S<sub>2</sub> – ACV isquémico o hemorrágico previo o evento tromboembólico (2 pts)
- V – Enfermedad vascular (ej.: enfermedad periférica arterial, infarto al miocardio) (1pt)
- A – Edad entre 65 y 74 años (1pt)
- S<sub>c</sub> – Sexo (i.e. masculino/femenino) (1pt)

Con respecto al tratamiento, dentro de los fármacos anticoagulantes convencionales se encuentran la heparina no fraccionada (HNF) y de bajo peso molecular (LMWHs), o los antagonistas de vitamina K (AVK), los cuales ejercen su efecto sobre varios factores en la cascada de coagulación. Por ejemplo, uno de los AVK frecuentemente usado es warfarina, la cual interfiere con la conversión cíclica de la vitamina K desencadenando la producción de factores de coagulación (factores VII, IX, X y II) con una baja actividad anticoagulante (3). Warfarina es actualmente la terapia estándar que ha demostrado eficacia clínica en los últimos 50 años, reduciendo el riesgo de ACV en alrededor del 62%. Sin embargo, su mecanismo de acción es indirecto en la cascada de coagulación y posee ciertas limitaciones en su uso como por ejemplo el monitoreo rutinario y el ajuste de dosis constante (1).

Por estas razones, se propone una nueva generación de anticoagulantes orales (*new oral anticoagulants* o NOACs por sus siglas en inglés) más selectivos y directos, como es el caso de los inhibidores del factor Xa (e.g. rivaroxaban) y los inhibidores directos de la trombina como dabigatran. Estos medicamentos actúan sobre una sola enzima en la vía de coagulación (i.e. Factor Xa o trombina) inhibiendo de esta manera la formación de trombos para la prevención de condiciones como la tromboembolia en pacientes con fibrilación auricular. Cabe mencionar que a la fecha no existe ningún estudio comparativo directo (head-to-head) entre diferentes NOACs. De hecho, los NOACs han sido frecuentemente comparados frente a los inhibidores de vitamina K como warfarina.

## C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS

El anticoagulante oral de nueva generación dabigatran (Pradaxa®, Boehringer Ingelheim) es un inhibidor directo de trombina (IDT). Administrado como prodroga, dabigatrán etexilato (DE) se asocia a un núcleo de ácido tartárico, el cual es rápidamente convertido en la droga activa mediante hidrólisis por esterasas plasmáticas. La biodisponibilidad oral del DE es del 6.5% luego de su absorción por el tracto gastrointestinal. A diferencia de las terapias convencionales con AVKs, dabigatran interactúa directamente con las moléculas de trombina a través de un enlace iónico entre su grupo funcional básico y un residuo de Asparagina-189 en el sitio activo de la molécula (3).

En ensayos pre-clínicos, se corroboró su perfil farmacocinético (FC) y farmacodinámico (FD) lineal, ya que presenta un incremento de concentración en suero ( $C_{MAX}$  proporcional a la dosis de la droga). Se observó así una correlación positiva directa entre las pruebas de coagulación sanguínea y la concentración del fármaco en el plasma. Debido a este predecible perfil FC y FD, dabigatran no requiere monitorización de la coagulación rutinaria, como lo es en el caso de los AVKs. Es excretado vía renal, por lo que existe contraindicación en pacientes con insuficiencia o falla renal (Cl-Cr sérica <30ml/min) (3)

Aprobado inicialmente por la Agencia de Medicamentos Europa (EMA) en el 2008 y posteriormente por la FDA en el 2010, dabigatran cuenta actualmente con registro sanitario en más de 100 países y con las siguientes indicaciones de uso (4):

- Reducir el riesgo de ACV y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no-valvular.
- Tratamiento de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) en pacientes que hayan sido tratados con anticoagulante parenteral de 5 a 10 días.
- Reducir el riesgo de recurrencia TVP y EP.
- Tratamiento profiláctico para TVP y EP en pacientes con previa cirugía de reemplazo de cadera.

En el caso de hemorragias no-controladas, existe un antídoto (idarucizumab) que ha sido desarrollado por la misma farmacéutica que fabrica dabigatran, sin embargo, los estudio que comprobaran su eficacia y seguridad aún se encuentra en proceso de desarrollo (NCT02104947), por lo que no se encuentra disponible aún en el mercado.

Cuando dabigatran fue aprobado por la FDA en el año 2010, era el único anticoagulante alternativo a warfarina y escalo rápidamente en el mercado alcanzando ventas de US \$1.5 billones en el 2012 (5). Se asume que esto se debió principalmente a la facilidad de su modo de administración a comparación de warfarina; dabigatran no requiere de controles sanguíneos semanales, ajustes de dosis, ni restricciones dietéticas.

En el Perú, según la Dirección General de Medicamentos y Drogas (DIGEMID), el mercado cuenta con registro sanitario de dabigatran para las siguientes presentaciones:

Registro Sanitario	Marca Registrada	Dosis	Presentación	Precio en S/. por unidad <sup>3</sup>
EE01844 E21193	Pradaxa®	110mg	Capsula	S/. 7.30
E22620	Pradaxa®	150mg	Capsula	S/. 7.30

Asimismo, en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, se cuenta con la terapia estándar warfarina como primera línea de tratamiento en las siguientes presentaciones según la DIGEMID:

Registro Sanitario	Marca Registrada	Dosis	Presentación	Precio en S/. por unidad <sup>4</sup>
NG442	Coumadin®	5mg	Tableta	S/. 0.17
EN01047	Coumadin®	5mg	Tableta	S/. 0.17
EN00062	Coumadin®	5mg	Tableta	S/. 0.17
NG1675	Coumadin®	5mg	Tableta	S/. 0.17



<sup>3</sup> Precio mínimo de venta en el sector público en la farmacia del INCN a Julio 2016. Fuente: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/Precios/ProcesoL/Consulta>

<sup>4</sup> Precio mínimo de venta en el sector público en la farmacia del Hospital de Apoyo Rezola a Julio 2016. Fuente: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/Precios/ProcesoL/Consulta>

### III. METODOLOGÍA

#### A. ESTRATEGIA DE BUSQUEDA

Se realizó una estrategia de búsqueda sistemática de la evidencia científica con respecto a la eficacia y seguridad de Dabigatran en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular de alto riesgo tromboembólico y con respuesta inadecuada a warfarina. Para la búsqueda primaria se revisó la información disponible por entes reguladoras y normativas como la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) de Estados Unidos, la Agencia de Medicamentos Europea (EMA) y la Dirección General de Medicamentos y Drogas (DIGEMID) en el Perú. Posteriormente se buscaron Guías de Práctica Clínica a través de los metabuscadores: Translating Research into Practice (TRIPDATABASE), Epistemonikos y Health Systems Evidence (HSE). Finalmente, se realizó una búsqueda dentro de las bases de datos Pubmed, EMBASE, y The Web of Science además de información generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas, evaluación de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, tales como The Cochrane Library, el Instituto Nacional de Salud y Excelencia en Cuidado (NICE), The National Guideline Clearinghouse (NGC), The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), The Scottish Medicines Consortium (SMC), que a su vez fue complementada con una búsqueda en [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), para identificar estudios primarios en elaboración o que no hayan sido publicados aún.

#### B. TERMINOS DE BUSQUEDA

Se empleó vocabulario controlado explotado, también referido como términos *Medical Subject Headings* (MeSH) para la búsqueda en PubMed, así como palabras clave en lenguaje libre incluyendo sinónimos abreviaturas, y acrónimos complementados con filtros de búsqueda altamente específicos adaptados a las otras fuentes de información.

##### Tipos de estudios

Comparative Study  
Multicenter Study  
Follow-Up Studies  
Randomized Controlled Trial  
Controlled Clinical Trial  
Randomized Controlled Trial  
Phase III Clinical Trial  
Phase IV Clinical Trial

##### Sustancias

Anticoagulants  
Benzimidazoles  
Prodrugs  
Pyridines  
Warfarin  
Dabigatran  
Pradaxa  
Coumarin

### Términos MeSH

Anticoagulants/administration & dosage	Hemorrhage/chemically induced
Anticoagulants/adverse effects	Myocardial Infarction/epidemiology
Anticoagulants/therapeutic use	Prodrugs/therapeutic use
Atrial Fibrillation/complications	Proportional Hazards Models
Atrial Fibrillation/drug therapy	Pyridines/administration & dosage
Atrial Fibrillation/mortality	Pyridines/adverse effects
Benzimidazoles/administration & dosage	stroke/epidemiology
Benzimidazoles/adverse effects	stroke/prevention & control
Dabigatran	Warfarin/administration & dosage
Double-Blind Method	Warfarin/adverse effects
Dyspepsia/chemically induced	Warfarin/therapeutic use
Embolism/epidemiology	



### C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

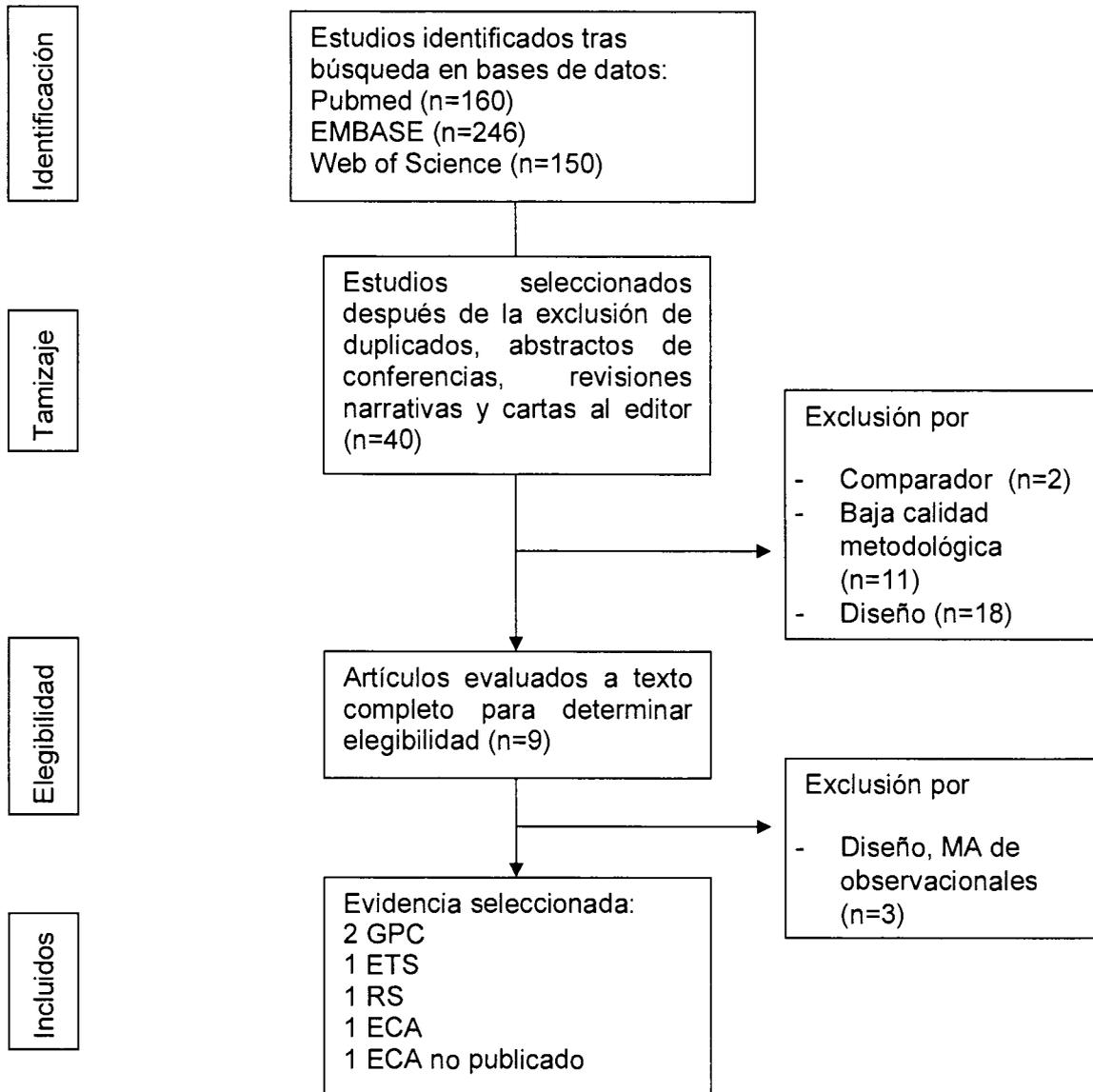
Se priorizó la selección de literatura científica que evaluó dabigatran en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular de alto riesgo tromboembólico y con respuesta inadecuada a warfarina. Se priorizó la selección de guías de práctica clínica (GPC) de mejor calidad metodológica que cuenten con una descripción de la elaboración de las recomendaciones emitidas y clasificación -de los grados de fuerza y niveles de recomendaciones. Seguidamente, se seleccionaron las revisiones sistemáticas (RS) con o sin meta-análisis (MA) disponibles a la fecha, así como ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que no hayan sido incluidos en las revisiones sistemáticas encontradas y que permitieran responder a la pregunta PICO formulada. Adicionalmente, en caso de encontrar gran heterogeneidad entre los estudios de las RS que no permita observar el verdadero efecto de interés para la pregunta PICO, se extraeran los estudios primarios para ser analizados individualmente. Se recurrió a la inclusión y evaluación de estudios observacionales,



## IV. RESULTADOS

Tras la búsqueda bibliográfica se encontraron documentos que evaluaron la eficacia y seguridad de dabigatran en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular de alto riesgo tromboembólico y con respuesta inadecuada a warfarina.

### A. FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFIA ENCONTRADA



## B. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se encontró evidencia acerca de la eficacia y seguridad de Dabigatran (DAB) en pacientes con fibrilación auricular no valvular de alto riesgo tromboembólico y con respuesta inadecuada a warfarina

**Guías de Práctica Clínica (GPC):** Se encontraron las GPC NICE 2012 y ESC 2012 en las cuales se recomienda el uso de DAB en la población de pacientes de nuestra pregunta PICO.

**Revisiones Sistemáticas (RS):** Se encontró la RS Cochrane de Salazar et al., 2004

**Evaluaciones de Tecnología Sanitaria (ETS):** Se encontraron el Reporte de DAB (Pradaxa®) del Comité de Transparencia de la Alta Autoridad de Salud (HAS) de Francia del 2014 y el resumen del Reporte de Evaluación de la autorización comercial de DAB por la Agencia de Medicamentos Europea (EMA) del 2015

**Estudios Primarios:** Se describió al detalle el ensayo clínico aleatorizado de Connolly et al., 2009, el cual fue el estudio pivotal de DAB para obtener la autorización comercial.

**Estudios Observacionales:** Se encontró la actualización del Comunicado de la FDA sobre la seguridad de los medicamentos, 13 de Mayo 2014.

**Estudios no-publicados:** Se encontró el ensayo clínico aleatorizado fase III en desarrollo RE-VERSE AD

## C. DESCRIPCION Y EVALUACION DE LA EVIDENCIA

### i. GUIAS DE PRÁCTICA CLINICA

#### **Sociedad Europea de Cardiología 2012: “2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation” (6)**

Esta es un documento de recomendación como guía para el manejo de fibrilación auricular. Con respecto a la recomendación de recetar dabigatran (DAB), se reporta que dada la heterogeneidad de los estudios de NOACs, y en ausencia de estudios que los comparen directamente (head-to-head) es inapropiado decidir en definitiva cuál de los NOACs es mejor o más eficaz. DAB es recomendado (junto con sus similares apixaban y rivaroxaban en igual preferencia) para el tratamiento de pacientes con FA, un puntaje CHADS-VASc mayor o igual a 2 con nivel de evidencia IA<sup>5</sup>.

Este nivel de recomendación está basado únicamente en los resultados del ensayo clínico aleatorizado RE-LY 2009 de Conolly et al. 2009 como lo establecen en el nivel de evidencia. Al no contar con una metodología de elaboración que evidencie el proceso por el cual se emitieron las recomendaciones la validez de esta guía y sus indicaciones son cuestionables. La calidad metodológica y los resultados del ECA RE-LY 2009 se evaluarán más adelante en el presente Dictamen.

#### **Instituto Nacional del Cuidado y Excelencia en Salud (NICE) 2012: “Dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation” (7)**

La Guía NICE en su última actualización del 2012, recomienda DAB para la prevención de ACV, embolia sistémica en pacientes con FA no-valvular con uno o más de los siguientes factores de riesgo:

- ACV previo, ataque isquémico temporal o embolia sistémica
- Fracción de eyección menor al 40%
- insuficiencia cardíaca sintomática según la clasificación de la asociación del corazón de nueva york (NYHA) clase 2 o mayor

---

<sup>5</sup> Clase I: Evidencia o acuerdo general que un tratamiento o procedimiento es beneficioso, útil y efectivo. El tratamiento está indicado o recomendado.

Nivel de evidencia A: información derivada de varios ensayos clínicos aleatorizados o meta-análisis.

- mayor de 75 años
- Edad de 65 años o mayor con uno de los siguientes condiciones: diabetes mellitus, enfermedad coronaria o hipertensión

Los investigadores de NICE tomaron en cuenta la evidencia proveniente del estudio RE-LY 2009, la cual fue considerada de buena calidad metodológica; pero con incertidumbre acerca de la generalización de los resultados. La observación se hizo en base a que la definición de alto riesgo de ACV difiere de la establecida por NICE en su guía clínica anterior, la cual es más inclusiva. En la población del RE-LY se excluyó a participantes mayores a 65 años y con factores de riesgo adicionales para ACV, como lo son los pacientes incluidos en la nueva clasificación  $CHA_2DS_2-VAS_c \geq 2$ .

El Comité reconoció que la dosis de 150mg dos veces al día es clínicamente más efectiva que warfarina en la reducción del riesgo de ACV o embolia sistémica, ACV isquémico y mortalidad por causa vascular. Sin embargo, la dosis de 110mg, dos veces al día, fue encontrada no-inferior que warfarina, más no clínicamente más efectiva (i.e., no superior).

Cabe mencionar que el Comité de NICE consideró que en el caso de pacientes con control adecuado de INR, el uso de DAB no proveería un beneficio clínico adicional. Sin embargo, los especialistas en cardiología consultados por NICE enfatizaron la importancia de menor ocurrencia de hemorragias intracraneales y ACV asociadas a ambas dosis de DAB (110mg y 150mg) en comparación con warfarina.

También se consideraron los eventos adversos adicionales a la terapia con DAB. A pesar que ambas dosis de DAB estuvieron asociadas a reducciones estadísticamente significativas en la incidencia de eventos asociados a hemorragias mortales comparadas con warfarina, el Comité evaluador resaltó que existe una incidencia mayor en el sangrado gastrointestinal (GI) para la dosis de DAB 150mg frente a warfarina que fue estadísticamente significativa. Es de notar que incluso pequeños cambios en las tasas de sangrado GI causarían un impacto sustancial en el sistema de servicios de salud, ya que hemorragias GI mayores tienen una repercusión significativa en el riesgo de mortalidad. Sin embargo, los investigadores del Comité reconocieron que el beneficio clínico, aunque mínimo en eficacia, genera repercusión de igual importancia al reducir el riesgo de ACV o embolia sistémica en FA no-valvular. Cabe mencionar que esta conclusión se refiere al uso de DAB como tratamiento de primera línea. No se hace referencia al uso de DAB como tratamiento de segunda línea en pacientes no respondedores a warfarina.

## ii. REVISIONES SISTEMATICAS

**Salazar et al., 2014** “Direct thrombin inhibitors versus vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in people with non-valvular atrial fibrillation (Review)” (1)

Es una revisión sistemática Cochrane, la cual tuvo el objetivo de evaluar comparativamente la eficacia de inhibidores directos de trombina (IDT) frente a AVKs a largo plazo con respecto a muertes vasculares y eventos isquémicos en pacientes con FA no-valvular. Así mismo, también buscó evaluar desenlaces de seguridad para dicha comparación con respecto a eventos mayores de sangrado fatales y no fatales, eventos isquémicos entre otros efectos adversos.

Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados que compararon la anticoagulación de IDTs frente a AVK para la prevención de embolia cerebral o sistémica en pacientes con FA no-valvular y uno o más factores de riesgo para ACV. Las intervenciones de interés incluyeron los IDT en dosis estándares (DAB 110 mg BID y 150 mg BID, AZD0837 300mg BID y ximelagatran 36 mg BID) comparado con AVK (dosis ajustada de warfarina) con un valor INR en sangre entre 2 y 3.

Como desenlaces primarios a evaluar, se consideró un desenlace compuesto de mortalidad vascular y eventos isquémicos (que incluyó: ACV isquémico no-fatal, ataques isquémicos transitorios, eventos de embolia sistémica no-fatales e infarto al miocardio (MI) no-fatal). Adicionalmente, se consideró un desenlace compuesto de eventos de sangrado mayores fatales o no-fatales (incluyendo ACV hemorrágico). No se consideraron eventos de sangrado menores. Como desenlaces secundarios se consideraron eventos adversos fatales y no-fatales que no sean eventos de sangrado o isquémicos que hayan causado la discontinuación del tratamiento. Finalmente, se incluyó el desenlace de mortalidad por cualquier causa durante el tratamiento.

Del total de 1,025 estudios identificados, solo 8 fueron seleccionados para el meta-análisis final. Se analizaron los resultados de manera ponderada NOACs versus AVKs así como individualmente por cada estudio. Así, se compararon los IDT dabigatran 110mg y 150mg BID (3 estudios, 12,335 sujetos), AZD0837 300mg una vez al día (2 estudios, 233 participantes) y ximelagatran 36mg BID (3 estudios, 3726 sujetos) comparados con el AVK warfarina (10, 287 pacientes). De estos estudios, los tres que analizaron DAB como intervención fueron RE-LY 2009, SPORTIF III 2003 y SPORTIF V 2005.

Los ocho estudios conformaron una población de 26,601 sujetos analizados en el análisis primario. El estudio pivotal RE-LY de Connolly et al., 2009 fue el de mayor peso (66% de los participantes). Del total de pacientes analizados, 615 fueron hombres, la edad promedio en todos los estudios fue mayor a 70 años y el puntaje de riesgo de ACV empleado fue el CHADS<sub>2</sub>, el cuál fue 2.1 en promedio, a excepción de un estudio en el que el puntaje fue 3. En todos los grupos control de warfarina, el valor de INR fue mantenido en el rango terapéutico de 2.0 a 3.0 la mayor parte de la duración del estudio (entre el 57% y 71% del tiempo). En cinco estudios de los ocho, la administración del ITD fue de manera doble-ciega, mientras que warfarina siempre fue proporcionado de manera abierta, debido a que la dosis de warfarina requiere ser ajustada rutinariamente según los valores del INR medidos en sangre (mientras que el ITD no).

Los resultados de esta RS evidenciaron que no se encontraron diferencias significativas para el desenlace primario de mortalidad por causas vasculares y eventos isquémicos entre los grupos ITD y VKA. En el análisis individual de los estudios, sí se encontró que DAB a dosis de 150mg fue superior a warfarina para el mismo desenlace. Sin embargo, esta dosis no es parte de la pregunta PICO que guía la presente evaluación de tecnología sanitaria.

Con respecto a los eventos hemorrágicos (fatales y no-fatales incluyendo ACVs hemorrágicos) se observó que fueron significativamente menos frecuentes en el grupo de IDT (OR 0.87 [95%CI 0.78 a 0.97] p=0.0087). Los estimados ponderados fueron influenciados en su mayoría por la dosis de ximelagatran y DAB 110mg BID. Específicamente, el estudio RE-LY 2009 representa el 75% de la población analizada por lo que debe ser considerado en la interpretación general de los efectos globales de la RS. También es importante resaltar que esta revisión contiene algunas limitaciones metodológicas ya que los ocho estudios incluidos difieren en varios aspectos que influyen en el cálculo del efecto ponderado, como por ejemplo diseño (fases 2 y 3), número de participantes, análisis por intención a tratar (ITT) y por protocolo (PP), duración del estudio (seguimiento corto de pacientes) y definiciones de los desenlaces primarios y secundarios. Otra de las limitaciones metodológicas es la falta de datos suficiente para realizar comparaciones directas (head-to-head) entre los diferentes IDT. Finalmente, el efecto estimado abarca resultados individuales de tres intervenciones diferentes de IDT, por lo que la aplicabilidad de los resultados de esta evidencia con respecto al uso único de DAB a dosis de 110mg debe ser realizada con cautela. Por esta razón de esta revisión sistemática se tomarán en cuenta únicamente los resultados del RE-LY 2009, el cual será evaluado en la sección de estudios primarios más adelante en el documento.

### iii. EVALUACIONES DE TECNOLOGIA SANITARIA

#### **Autoridad Nacional de Salud (HAS) de Francia, Comisión de la Transparencia, 17 de Diciembre 2014: "Avis - Pradaxa®" (8)**

En esta evaluación de tecnología sanitaria se evaluó la renovación de la subvención de DAB tabletas de 75mg, 110mg y 150mg por parte del seguro social de salud francés. Se evaluó este medicamento como tratamiento de primera y segunda línea para varias indicaciones: FA no-valvular para la prevención de ACV y ES, así como de prevención de eventos tromboembólicos en cirugía de cadera u ortopédicas.

Los comparadores que se consideraron clínicamente pertinentes para realizar la ETS fueron apixaban (2.5mg y 5mg) y rivaroxaban (15mg y 20 mg) así como antagonistas de vitamina K (warfarina, acenocoumarol y fluindione) y ácido acetilsalicílico (75mg a 325mg/día). Los evaluadores establecieron que la evidencia disponible para la indicación

del tratamiento de FA no valvular para la prevención de ACV y ES, recae principalmente en un único ensayo clínico aleatorizado (ECA) fase 3, el estudio pivotal, RE-LY 2009, incluido también en la RS Cochrane evaluada anteriormente. Adicionalmente la comisión recibió por parte de Bristol-Myers Squibb y Pfizer, quince estudios de análisis complementarios (por sub-grupos), los cuales fueron considerados únicamente como evidencia exploratoria, de menor calidad que un ECA fase 3, y no decisivos para la evaluación de dabigatran. La comisión encontró asimismo 4 meta-análisis que evaluaron los riesgos de síndrome coronario agudo, dos modelos de beneficio-riesgo de la terapia con dabigatran y un análisis post-hoc de la Unión Europea, los cuales tampoco fueron considerados como evidencia de buena calidad debido a limitaciones metodológicas. El laboratorio fabricante también presentó 18 meta-análisis de comparaciones indirectas entre los NOACs dabigatran versus rivaroxaban y/o apixaban, de los cuales solo tres (CADTH 2012, Kansal et al., 2012 y Rasmussen et al., 2012) cumplieron los criterios de diseño y calidad metodológica que se ajustan a la evaluación de interés de la ETS. Se revisaron así mismo seis estudios observacionales incluyendo la cohorte Medicare, cuyo estudio será descrito en una sección posterior del presente Dictamen. Los resultados de estos estudios observacionales sirvieron, al igual que los análisis por sub-grupos, para fin exploratorio únicamente.



Tras la evaluación completa de los estudios considerados para esta ETS, la comisión de transparencia concluyó que la única evidencia de buena calidad metodológica disponible constituye el estudio RE-LY 2009. En base a este ECA, el beneficio neto de la dosis de DAB 110mg evaluado a través del desenlace compuesto prevención de eventos isquémicos y hemorrágicos, no difiere significativamente entre los dos tratamientos enoxaparina/warfarina y dabigatran (OR 0.9 [95%CI 0.84 a 1.02], no se muestra el valor p). Además, que DAB en ambas dosis disminuye el riesgo de hemorragias intracraneales más no de gastrointestinales, y en su lugar aumenta el riesgo de síndrome coronario agudo en comparación a warfarina (OR 1.35 [95%CI 1.00 a 1.61], no se muestra el valor p). Los investigadores discutieron que basado en las comparaciones indirectas entre NOACs evaluadas, aparentemente no se encuentra una diferencia significativa entre rivaroxaban y dabigatran a dosis de 110mg con respecto a eficacia (OR 1.03 [95%CI 0.79 a 1.33], no se presenta valor p), pero DAB 110mg provoca menor cantidad de hemorragias mayores que rivaroxaban (OR 0.80 [95% CI 0.69 a 0.93], sin mostrar valor p). Tampoco se encontró una diferencia significativa de eficacia y seguridad entre DAB 110mg y apixaban. Los investigadores hacen énfasis en que estas conclusiones estas sujetas a riesgo de sesgo en un grado poco cuantificable, debido a las diferencias en las poblaciones incluidas y a la calidad de los estudios comparados.



Finalmente, la decisión de esta ETS para la recomendación de la subvención de DAB por parte del seguro social francés con respecto a la prevención de ACV y de ES en pacientes

adultos con FA no-valvular es favorable estrictamente como tratamiento de segunda línea bajo los siguientes contextos clínicos:

- En pacientes con tratamiento de AVK en los cuales el control del INR está fuera del rango terapéutico, es decir un TRT < 60%. Esta población corresponde a nuestra población de interés de la pregunta PICO.
- En pacientes para los cuales los AVKs estén contraindicados o no sean bien tolerados, que no puedan ingerirlos o quienes les involucre una dificultad el llevar el control constante del INR.

La recomendación no es favorable como tratamiento de primera línea o para algún otro contexto clínico no mencionado anteriormente, ya que se consideró que DAB no otorga un beneficio clínico mayor a warfarina. Cabe mencionar además que esta recomendación se realizó tomando en cuenta que a la fecha de realización de la ETS, tampoco existe en el mercado un antídoto para revertir el efecto anticoagulante en casos de sangrado incontrolable debido al medicamento.



#### iv. ENSAYOS CLINICOS ALEATORIZADOS

**Conolly et al., 2009 “Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation”**  
(9)

Este ECA es el estudio pivotal de DAB de “Evaluación de Terapia Anticoagulación a Largo Plazo (RE-LY por sus siglas en inglés)”, el cual fue un ensayo multicéntrico de no-inferioridad. El objetivo fue comparar dos dosis de DAB (110mg y 150mg BID) frente a warfarina como terapias para el manejo de fibrilación auricular (sin especificar valvular o no-valvular). Este estudio fue desarrollado entre los años 2005 y 2009, patrocinado por Boehringer Ingelheim en coordinación con el Instituto de Investigación de Salud en la Población en Canadá.

Se registraron 18,113 pacientes cuyos criterios de inclusión constaron de pacientes con FA documentada en electrocardiografía al momento del tamizaje o dentro de los últimos 6 meses y al menos una de las siguientes características: ACV o ACV transitorio, fracción de eyección de menos del 40%, clasificación NYHA II o mayor, síntomas de insuficiencia cardíaca dentro de los 6 meses previos al estudio. Las características demográficas de los pacientes incluidos fueron similares en ambos grupos.

Todos los análisis se realizaron (según el protocolo revisado) en la población ITT. El análisis primario fue diseñado para probar si cualquiera de las dos dosis era no-inferior a warfarina, usando un modelo proporcional Cox. La hipótesis de no-inferioridad fue definida

con un margen superior de una cola al 97.5%. Se declaraba no-inferioridad para ambas dosis al obtener un intervalo de confianza que caiga debajo del margen 1.46 para los desenlaces principales de eficacia (límite derivado del meta-análisis de AVKs versus terapia de control). De probar no-inferioridad para ambas dosis, se evaluaron los desenlaces de eficacia y seguridad para superioridad. DAB se administró de manera ciega en capsulas de 110mg o 150mg según el grupo dos veces al día. Warfarin fue administrado de manera abierta en tabletas de 1mg, 3mg, y 5mg y la dosis fue ajustada mensualmente según un INR entre 2.0 y 3.0

Con respecto al desenlace primario, se encontró que el evento ACV o embolia sistémica ocurrió en 182 pacientes en la dosis de DAB 110mg (1.53% anual) y 134 pacientes en el grupo de DAB 150mg (1.11% por año) y 199 sujetos en warfarina (1.69% anual). Estas tasas se traducen en que el riesgo de sufrir ACV o embolia sistémica (ES) se redujo en aproximadamente un tercio (35%) en el grupo de pacientes que recibieron la dosis de DAB 150mg frente a warfarina (HR = 0.65) estadísticamente significativo (CI 95% 0.52 a 0.81; p= 0,0001). Ambas dosis de DAB probaron ser no-inferiores a warfarina (p<0.001). Con esto, se evaluaron ambas dosis para superioridad, con lo que se observó que la dosis de DAB 150mg fue superior a warfarina (HR=0.66) siendo estadísticamente significativa (CI 95% 0.53 a 0.82; p < 0.001). Sin embargo, este no fue el caso para la dosis de 110mg, HR=0.91 (95% CI 0.74 a 1.11; p=0.34).

Los desenlaces de ACV fueron evaluados para superioridad presentando los siguientes resultados estadísticamente significativos: ACV hemorrágico 0.38% anual para warfarina, 0.12% anual para DAB 110mg (RR 0.31; 95% CI 0.17 a 0.56 p<0.001), y 0.10% para DAB 150mg (RR 0.26; 95%CI 0.14 a 0.49; p<0.001). Los otros desenlaces de eventos de ACV (isquémico o no específico, no que no conduce a discapacidad, que conduce a discapacidad o fatal) no resultaron estadísticamente significativos para la dosis de DAB 110mg, pero sí para la dosis de DAB 150mg. Cabe mencionar que estos desenlaces fueron de interés para nuestra pregunta PICO, sin embargo, el enfoque de la intervención de nuestra evaluación se centra en los resultados de la dosis de DAB 110mg en comparación con warfarina. Un último desenlace de interés fue sobrevida global, evaluado en el estudio como muerte por causas vasculares y muerte por cualquier causa. Con respecto a muerte por causas vasculares se obtuvo una incidencia anual del 2.69% para warfarina, 2.43% para DAB 110 mg (RR 0.90; 95% CI 0.77 a 1.06 p=0.21), y 2.28% para DAB 150mg (RR 0.85; 95%CI 0.72 a 0.99; p<0.04). La comparación de estos tres resultados evidencia que no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el brazo de comparación DAB 110mg versus warfarina y una diferencia estadísticamente significativa pero marginal para la comparación con la dosis de DAB 150mg. La muerte por cualquier causa incidió en una anualmente en el 4.13% de los pacientes con warfarina, 3.75% con DAB 110 mg (RR 0.91; 95% CI 0.80 a 1.03 p=0.13), y 3.64% con DAB 150mg (RR 0.88; 95%CI 0.77 a 1.00; p = 0.051). Estas últimas tasas

anuales no revelaron diferencias estadísticamente significativas para ninguna de las dos comparaciones con warfarina, por lo que se concluye que la warfarina y dabigatran en ambas dosis, tienen un similar efecto sobre la mortalidad por cualquier causa.

Con respecto a los desenlaces de seguridad, el desenlace sangrado severo incluyó los eventos hemorragia fatal, hemorragia no-fatal y hemorragia gastrointestinal, presentando las siguientes tasas de incidencia: 3.36% para warfarina, 2.71% para DAB 110 mg (RR 0.80; 95% CI 0.69 a 0.93  $p=0.003$ ), y 3.11% para DAB 150mg (RR 0.93; 95%CI 0.81 a 1.07;  $p<0.051$ ). Los estimados revelan que solo el brazo de DAB 110mg versus warfarina obtuvo una diferencia estadísticamente significativa, interpretado como una reducción del riesgo de sangrado severo para DAB 110mg del 20% (tan pequeño también como el 7% o grande como el 31%) en comparación a la terapia con warfarina. Al analizar individualmente cada criterio de este desenlace compuesto es importante resaltar que la dosis de DAB 150mg aumentó el riesgo de sangrado severo gastrointestinal en comparación con warfarina evidenciado por un RR de 1.50 (95% CI 1.19 a 1.89;  $p<0.001$ ), mientras que para la dosis de 110mg el riesgo fue igual que warfarina. El riesgo de desarrollar sangrado intracraneal también disminuyó en los pacientes asignados a los grupos de DAB: 0.74% anual para warfarina, 0.23% anual para DAB 110 mg (RR 0.31; 95% CI 0.20 a 0.47  $p<0.0001$ ), y 0.30% anual para DAB 150mg (RR 0.40; 95%CI 0.27 a 0.60;  $p<0.001$ ). Otros resultados de reacciones adversas secundarias entre warfarina y DAB fueron similares, con la excepción de la dispepsia, que ocurrió en el 5.8% de los pacientes tratados con warfarina, comparado con el 11.8% en DAB 110mg y el 11.3% DAB 150mg ( $p < 0.001$ ) de los pacientes tratados.

En conclusión, con respecto a la dosis de 110mg dos veces al día, DAB es no-inferior en términos de eficacia en comparación con warfarina. Los efectos de intervenciones que demostraron ser no-inferiores se interpretan como efectos que demuestran que una intervención es peor que el comparador, al probar su no-inferioridad, pero dentro de un margen clínicamente aceptable. Así, la no-inferioridad de DAB para los desenlaces de eficacia en comparación a warfarina no ofrece mayor beneficio clínico neto que esta última. No obstante, se puede afirmar que la no-inferioridad de DAB versus warfarina es compensada por una superioridad estadística demostrada para los desenlaces de seguridad como sangrado severo (i.e. hemorragia fatal, hemorragia no-fatal y hemorragia gastrointestinal). Con respecto a la dosis de 150mg, la superioridad en eficacia de DAB versus warfarina otorga un beneficio clínico mayor que warfarina pero con un riesgo incrementado de sangrado gastrointestinal, más esta dosis no es de interés para la evaluación de este dictamen. Es importante resaltar que en este estudio, los resultados presentados son en base a un diseño de etiqueta abierta, lo cual representa menor nivel de evidencia que un estudio doble-ciego en el que se reduce el riesgo de sesgo del observador o por el efecto placebo. Por lo tanto, la validez de estos resultados para su aplicación en la práctica clínica debe ser interpretada con precaución.

## v. ESTUDIOS OBSERVACIONALES

**Administración de Drogas y Alimentos (FDA), 13 de Mayo 2014: “FDA study of Medicare patients finds risks lower for stroke and death but higher for gastrointestinal bleeding with Pradaxa (dabigatran) compared to warfarin” (10)**

En un nuevo estudio observacional del anticoagulante Pradaxa (dabigatrán), la FDA evaluó los datos de los pacientes del sistema asegurador Medicare en el que compara DAB con warfarina para determinar el riesgo de ACV o derrame causado por un coágulo, hemorragia cerebral, hemorragia GI severa, infarto de miocardio y muerte. Este estudio se presenta en forma de resumen y el detalle de la metodología de elaboración no se encuentra disponible a la fecha. Hablar brevemente de su metodología

El nuevo estudio es una actualización del reporte anterior del año 2012 (11) acerca del riesgo de hemorragias serias asociadas al uso de los anticoagulantes DAB y warfarina. En este nuevo reporte, la FDA incluyó información de más de 134.000 pacientes de Medicare, de 65 años o mayores, y se concluyó que entre los nuevos usuarios de medicamentos anticoagulantes, DAB estuvo asociado con un menor riesgo de derrames causados por coágulos, hemorragia cerebral y muerte, en comparación con warfarina. El estudio también encontró un mayor riesgo de hemorragia GI severa con el uso de DAB en comparación con warfarina. El riesgo de infarto de miocardio fue similar con los dos medicamentos.

Es de notar que el nuevo estudio se basa en un grupo más numeroso y de mayor edad que el usado en el estudio previo de la FDA de datos posteriores a la comercialización y utilizó un método analítico más sofisticado para captar y analizar los eventos de interés. Específicamente, este estudio incluyó ajustes en caso de muchas variables con el potencial de distorsión; sin embargo, es posible que existan otras distorsiones causadas por otros factores no medidos. La mayoría de los resultados se basaron en algoritmos validados previamente con altos valores positivos de predicción, pero no fueron validados por un análisis de las historias médicas.

Los resultados para la hemorragia GI son diferentes de los del análisis previo del 2012 con el Programa Modular Mini-Sentinel, que descubrió una tasa menor de hemorragias intracraneales y gastrointestinales entre los nuevos usuarios de DAB, en comparación con los nuevos usuarios de warfarina. Aproximadamente 10.600 nuevos usuarios de DAB fueron incluidos en este nuevo análisis, dos tercios de los cuales (64%) tenían más de 65 años. El análisis del Programa Modular anterior no permitía un ajuste riguroso de las variables de distorsión, a diferencia de los datos de este nuevo estudio con pacientes Medicare.

El estudio de Medicare fue más grande, evaluó a una población relativamente mayor en edad (todos mayores de 65 años) y encontró que DAB estaba asociada con un mayor riesgo de hemorragia GI en comparación con warfarina. Estos resultados son similares a la prueba clínica RE-LY que mostró que el riesgo de hemorragia gastrointestinal con DAB, en comparación con warfarina, aumentaba con la edad. Las diferencias entre los resultados del estudio de Medicare y el análisis previo del Programa Modular Mini-Sentinel puede reflejar las diferencias de edad en los dos grupos de pacientes.

A continuación las tasas de incidencia y tasas ajustadas de riesgo que comparan las cohortes de nuevos usuarios de DAB<sup>6</sup> y warfarina para FA no valvular en base a los datos de Medicare del 2010-2012.

	Tasa de incidencia por 1.000 años-persona		Tasa ajustada de riesgo (95% CI)
	Pradaxa (Dabigatrán)	Warfarina	
<b>Accidente cerebrovascular (ACV)</b>	11,3	13,9	0,80 (0,67-0,96)
<b>Hemorragia intracraneal</b>	3,3	9,6	0,34 (0,26-0,46)
<b>Hemorragia gastrointestinal severa</b>	34,2	26,5	1,28 (1,14-1,44)
<b>Infarto agudo de miocardio</b>	15,7	16,9	0,92 (0,78-1,08)
<b>Mortalidad</b>	32,6	37,8	0,86 (0,77-0,96)



Las conclusiones del estudio, excepto para el desenlace de infarto de miocardio, son similares a los resultados de las pruebas clínicas que proporcionaron la base para la aprobación de DAB en el estudio RE-LY 2009: DAB reduce el riesgo de ACV y hemorragia intracraneal pero aumenta el riesgo de hemorragia gastrointestinal al ser analizados individualmente en comparación a warfarina. Debe de tomarse en cuenta que estos resultados afectan solo a las dosis de 75mg (no usada en la práctica clínica en Perú) y la dosis de 150mg, lo cual no es de interés de nuestra pregunta PICO.

Sin embargo, estos estudios observacionales son útiles en ocasiones como para la presente evaluación, ya que corroboran los resultados de los ECAs y miden la incidencia de uno o múltiples factores o eventos que se desarrollan durante largos periodos de tiempo a causa de la intervención en una población (cohorte) en un contexto real. Como

<sup>6</sup> Los resultados iniciales para DAB se basan en el análisis conjunto de los que reciben 75mg y 150mg sin estratificación por dosis

resultado de este estudio observacional, la FDA todavía considera que DAB ofrece un perfil de mayor beneficio que riesgo por lo que no se realizaron cambios a la actual etiqueta ni a las recomendaciones de uso. Cabe mencionar que una de las desventajas de este tipo de estudios observacionales es que se encuentran sujetos al sesgo de reporte, ya que no se controlan muchos de los factores confusores que pueden afectar el estimado de riesgo, lo cual sí ocurre en un ensayo clínico aleatorizado. Por ende, estos resultados deben interpretarse con cautela al momento de generalizar los efectos de riesgo encontrados a la población general de pacientes usuarios de dabigatran.

## vi. ESTUDIOS NO-PUBLICADOS

### **Boehringer Ingelheim, 2014: “Reversal of Dabigatran Anticoagulant Effect with Idarucizumab” (12)**

En el caso de sangrados mayores no controlados o en el caso de cirugía de procedimientos invasivos debido al uso del medicamento DAB, la farmacéutica Boehringer ha desarrollado el antídoto idarucizumab para la revertir los efectos anticoagulantes de DAB en caso de estos eventos de emergencia. Este estudio Empezó en Mayo del 2014 y se estima que terminará en octubre del 2016.

El ensayo clínico aleatorizado fase III RE-VERSE AD (12) se encuentra actualmente en proceso de reclutamiento de participantes, registrado en la página de [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) bajo el numero NCT02104947 en pacientes que tomen DAB y tengan sangrados incontrolables o requieran cirugía de emergencia.

Se trata de un estudio de eficacia y seguridad, etiqueta abierta, con un solo grupo de intervención, sin comparador. La intervención consta de la administración intravenosa de 5.0 g de idarucizumab. El desenlace primario a evaluar es la reversión máxima del efecto anticoagulante de DAB basado en determinación del dTT o ECT por análisis en laboratorio central, en cualquier momento pasados la primera administración del antídoto hasta 4 horas después de la última infusión. Los desenlaces secundarios incluyen la reversión del tiempo activado parcial de tromboplastina (aPTT), tiempo de trombina (TT), la duración del efecto revertido, eventos de sangrado mayor intraoperativos y hasta 24 horas post-quirúrgicos, tiempo a detención de sangrado entre otros.



## V. DISCUSION

En la actualidad, el petitorio de EsSalud cuenta con un anticoagulante antagonista de la vitamina K (AVK) warfarina, el cual es empleado como primera alternativa de elección para el manejo de pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular (FA) no valvular. Dabigatran es un anticoagulante oral de nueva generación (NOAC) propuesto en el mercado para cubrir el mismo nicho farmacológico que el AVK warfarina. Al disponer en la institución de warfarina, DAB requeriría demostrar un beneficio clínico de eficacia y seguridad adicional no cubierto por warfarina o que supere a éste con respecto a la magnitud del beneficio clínico brindado. Por ello, la presente evaluación se enfocó en presentar evidencia que evalúe directamente el uso de DAB como terapia de segunda línea en pacientes no respondedores al uso de la primera línea de tratamiento incluida en el petitorio farmacológico de EsSalud. Así, la presente evaluación de tecnología sanitaria no encontró evidencia directa que responda a la pregunta PICO de interés: eficacia y seguridad de dabigatran (DAB) a dosis de 110mg en pacientes con fibrilación auricular no-valvular y alto riesgo tromboembólico que no responden a la terapia previa estándar con warfarina.

A la fecha (Julio 2016), la evidencia encontrada más contundente sobre la eficacia y seguridad de DAB 110mg es indirecta en relación a nuestra pregunta PICO y recae en el estudio pivotal del mismo, el ensayo clínico aleatorizado fase III de no-inferioridad RE-LY 2009, en el cual se comparó DAB a dosis de 110mg y 150mg frente a su similar warfarina. Tanto las GPCs, como la ETS de la FDA y la RS evaluadas emitieron sus recomendaciones favorables hacia el uso de DAB basados principalmente en la evidencia presentada por el RE-LY. Al analizar individualmente la metodología del diseño y los resultados del RE-LY, este ensayo evidenció que: 1) la calidad metodológica del estudio es buena 2) a dosis de 110mg dos veces al día DAB es solo no-inferior en términos de eficacia en comparación con warfarina, es decir que la terapia no ofrece mayor beneficio clínico en términos de eficacia para el desenlace compuesto evento ACV o embolia sistémica en comparación a warfarina 3) en términos de seguridad DAB previene mayor cantidad de eventos de sangrado severo, leve e intracraneal en comparación a warfarina. A pesar de la superioridad en eficacia demostrada de la dosis de 150mg se evidenció un incremento del riesgo de sangrado gastrointestinal, sin embargo esta dosis no fue de interés para la evaluación del presente Dictamen.

Cabe mencionar que la guía de NICE del 2012 enfatiza que a pesar de la buena calidad del estudio RE-LY 2009, existe incertidumbre acerca de la generalización de estos resultados a la población en contexto real de pacientes con FA no valvular debido a las

diferencias en las definiciones de los desenlaces. Por su lado, los resultados de la RS Cochrane coinciden con los efectos estimados en el RE-LY: no se encontraron diferencias en eficacia entre inhibidores directos de Factor Xa (i.e: DAB) frente a antagonistas de vitamina K (i.e. warfarina), aunque esta RS contó con un número importante de limitaciones metodológicas. La ETS de la Autoridad Nacional de Salud de Francia, no aprobó el uso de DAB como primera línea de tratamiento debido a que no ofrece mayor beneficio clínico en términos de eficacia que warfarina la autorización del uso de DAB se restringe exclusivamente como terapia de segunda línea.

Se debe enfatizar que según la opinión de los expertos en cardiología, el grupo de pacientes no respondedores al tratamiento estándar con warfarina, se encuentran en alto riesgo desarrollar eventos cardiovasculares y tromboembólicos como lo son ACV y ES, lo cual a su vez incrementa su riesgo de mortalidad. Al no responder a warfarina, estos pacientes se encuentran inadecuadamente anticoagulados, ya que poseen valores INR fuera del rango terapéutico (entre 2.0 y 3.0) debido al margen terapéutico estrecho de la warfarina evidenciado por un TRT menor al 60%.

A la fecha, no existe alternativa de tratamiento a warfarina en el peticionario de EsSalud, por lo que es necesario contar con una alternativa de tratamiento para aquellos pacientes que no muestran mejoras en su condición de salud tras el uso de warfarina a dosis tope y durante un tiempo de tratamiento adecuado. Al poseer DAB un mecanismo de acción diferente a warfarina (inhibidor directo de trombina), existe la posibilidad que el paciente que haya fallado a warfarina responda favorablemente a DAB, a pesar que la evidencia indirecta demuestra solo una no-inferioridad con respecto a la eficacia del medicamento. A pesar que DAB involucra un mayor costo por insumo que la terapia estándar con warfarina, su uso se justifica en vista que un paciente no respondedor a warfarina y que se encuentra inadecuadamente anticoagulado, presenta un alto riesgo de desarrollar ACV y ES. En caso que dicho paciente llegue a desarrollar el evento, esto empeora considerablemente su condición de salud y calidad de vida, además de involucrar un costo de tratamiento posterior mucho más alto y complicado para el sistema de salud, lo cual sería prevenible con una terapia de anticoagulación como DAB. Finalmente, según la opinión de expertos especialistas en cardiología, una ventaja adicional del uso de DAB en la práctica clínica diaria es que debido a su perfil farmacocinético y farmacodinámico lineal, DAB no requiere controles laboratoriales frecuentes, ni evaluaciones de un especialista hematólogo, además de eliminar las restricciones dietéticas para el paciente con FA-no-valvular en la prevención de ACV y ES.

## VI. CONCLUSIONES

- Se encontró evidencia indirecta en relación a la evaluación de nuestra pregunta PICO, proveniente de dos guías de práctica clínica, dos evaluaciones de tecnología sanitaria, una revisión sistemática, un ensayo clínico aleatorizado fase III y un estudio observacional con respecto a la eficacia y seguridad de dabigatran 110mg como terapia de segunda línea para el tratamiento de pacientes con fibrilación auricular no valvular de alto riesgo tromboembólico y tras una respuesta inadecuada a la terapia estándar con warfarina.
- La evidencia más contundente acerca de la eficacia y seguridad de dabigatran recae en único ensayo clínico aleatorizado fase III de no-inferioridad, sobre el cual se basan las recomendaciones y conclusiones de la evidencia mencionada anteriormente, el RE-LY 2009. En este estudio se demostró que a dosis de 110mg dos veces al día, dabigatran es no-inferior a warfarina en la prevención de eventos tromboembólicos en pacientes con FA no valvular con score  $CHA_2DS_2VAS_C > 2$ , por lo que no ofrece un beneficio clínico neto mayor a la terapia estándar en términos de eficacia. En términos de seguridad dabigatran 110mg sí previene mayor cantidad de eventos de sangrado severo, leve e intracraneal en comparación a warfarina.
- Existe un grupo de pacientes que no responde a la terapia de primera línea con warfarina que se beneficiarían de una segunda línea con dabigatran ya que este posee un mecanismo de acción diferente, al cual el paciente podría responder favorablemente. El perfil farmacocinético y farmacodinámico lineal diferente a warfarina no requeriría controles laboratoriales frecuentes, ni evaluaciones de un especialista hematólogo, además de eliminar las restricciones dietéticas para el paciente con FA-no-valvular en la prevención de ACV y ES.
- En general, el uso de dabigatran se justifica en vista que un paciente inadecuadamente anticoagulado por la no-respuesta a warfarina, se encuentra en un alto riesgo de desarrollár eventos cardiovasculares y tromboembólicos como lo son ACV y ES, lo cual a su vez incrementa su riesgo de mortalidad..
- Por lo expuesto el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI aprueba el uso de Dabigatran 110mg para el manejo de pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular no valvular de alto riesgo tromboembólico y con respuesta inadecuada a warfarina. El Dictamen Preliminar tendrá una vigencia de dos años a partir de la fecha de su publicación.



## VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda realizar una evaluación fármaco económica sobre el uso de dabigatran en pacientes con fibrilación auricular no-valvular en el que se tome en consideración el contexto local, y así poder complementar la decisión del presente dictamen preliminar.

Estudios observacionales prospectivos como el estudio de la cohorte Medicare evaluado en el presente documento (10), sugirieron un posible riesgo incrementado de sangrado gastrointestinal con la terapia de dabigatran dosis de 150mg frente a warfarina. Por esta razón, se recomienda que el paciente que reciba la terapia con dabigatran, deba ser monitorizado regularmente para posibles eventos de sangrado con énfasis en hemorragias severas gastrointestinales e intracraneales. Se recomienda asimismo controlar periódicamente la función renal.

La recomendación de este grupo evaluador es aún más importante al no contar en la actualidad con un antídoto para la detención de hemorragias severas espontáneas a causa del medicamento. Nos mantendremos a la espera de la publicación del estudio en proceso (12) y la disponibilidad del producto en el mercado peruano.

Luego de usado dabigatran 110mg se debe reportar al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, por cada paciente, un informe semestral con el Anexo 07 según lo especificado en la Directiva 002-IETSI-ESSALUD durante el tratamiento con dabigatran 110mg.

### Desenlaces Clínicos a reportar:

- Tiempo de sobrevida desde el inicio del tratamiento.
- Tiempo a ocurrencia de AVC desde el inicio del tratamiento.
- Tiempo a ocurrencia de embolia sistémica desde el inicio del tratamiento.
- Tiempo a ocurrencia de eventos de sangrado desde el inicio del tratamiento.

## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Salazar, Carlos A, del Aguila, Daniel y Cordova, Erika. Direct thrombin inhibitor versus vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in people with non-valvular atrial fibrillation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* . 2014, 3.
2. Bruins, Karsten MH y Berge, Eivind. Factor Xa inhibitors versus vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in patients with atrial fibrillation. *Cochrane Database of Systematic*. 2013, 8.
3. Samama, Meyer Michel. The mechanism of action of rivaroxaban - an oral, direct Factor Xa inhibitor - compared with other anticoagulants. *Thrombosis Research*. 2011, Vol. 127, págs. 497-504.
4. Administración de Drogas y Alimentos de E.E.U.U. Highlights of Prescribing Information. [En línea] [Citado el: 05 de Mayo de 2016.] <http://docs.boehringer-ingelheim.com/Prescribing%20Information/PIs/Pradaxa/Pradaxa.pdf>.
5. Salz, Jürgen. Rechtsstreit um Medikament. *Boehringer zahlt 650 Millionen Dollar*. [En línea] 28 de Mayo de 2014. [Citado el: 30 de Mayo de 2016.] <http://www.wiwo.de/unternehmen/industrie/rechtsstreit-um-medikament-boehringer-zahlt-650-millionen-dollar/9963098.html>.
6. Sociedad Europea de Cardiología (ESC). 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. [En línea] 2012. [Citado el: 15 de Mayo de 2016.] [https://www.escardio.org/static\\_file/Escardio/Subspecialty/Councils/ccp/e-journal/Guidelines\\_Focused\\_Update\\_Atrial\\_Fib\\_FT.pdf](https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Subspecialty/Councils/ccp/e-journal/Guidelines_Focused_Update_Atrial_Fib_FT.pdf).
7. Instituto Nacional de Salud y Excelencia en Cuidado. Dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation. *Technology appraisal guideline*. [En línea] 15 de Marzo de 2012. [Citado el: 20 de Mayo de 2016.]
8. Autoridad Nacional de Salud (HAS). Commission de la Transparence. *Avis: Pradaxa*. [En línea] 17 de Diciembre de 2014. [Citado el: 5 de Junio de 2016.] [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13190\\_PRADAXA\\_PIC\\_RI\\_REEV\\_Avis3\\_CT13190.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13190_PRADAXA_PIC_RI_REEV_Avis3_CT13190.pdf).
9. Connolly, J Stuart, y otros. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *The New England Journal of Medicine*. 2009, Vol. 361, 12.
10. Administración de Drogas y Alimentos. FDA Drug Safety Communication: FDA study of Medicare patients finds risks lower for stroke and death but higher for gastrointestinal bleeding with Pradaxa (dabigatran) compared to warfarin. *Safety Announcement*. [En línea] 5 de Mayo de 2014. [Citado el: 15 de Mayo de 2016.]
11. Administración de Drogas y Alimentos (FDA). FDA Drug Safety Communication. *Update on the risk for serious bleeding events with the anticoagulant Pradaxa*

(*dabigatran*). [En línea] 11 de Febrero de 2012. [Citado el: 31 de Mayo de 2016.]  
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm326580.htm>.

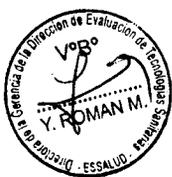
12. Boehringer Ingelheim. ClinicalTrials.gov. *Reversal of Dabigatran Anticoagulant Effect with Idarucizumab*. [En línea] 2 de Abril de 2014. [Citado el: 15 de Mayo de 2016.]



## ANEXO N° 1 - Condiciones de uso

La persona a ser considerada para recibir Dabigatran 110mg, debe cumplir con los siguientes criterios clínicos (estos criterios deben ser acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico):

<b>Diagnóstico/condición de salud</b>	Paciente con fibrilación auricular no valvular, con alto riesgo tromboembólico y respuesta inadecuada a warfarina.
<b>Grupo Etario</b>	Adultos mayores de 75 años
<b>Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente</b>	8 meses
<b>Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alto riesgo tromboembólico definido por score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>C</sub> mayor o igual a 2.</li> <li>- Respuesta inadecuada a warfarina definida como TRT menor de 60% luego de 6 meses de tratamiento con buena adherencia.</li> </ul>
<b>Presentar la siguiente información ADICIONAL debidamente documentada en el expediente del paciente de solicitud del medicamento.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ECG o holter que demuestren la fibrilación auricular y eco-cardiografía que muestre el compromiso valvular.</li> <li>- Tarjeta de anti-coagulación</li> <li>- Evaluación clínica del CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>C</sub> por el médico tratante.</li> <li>- Evaluación del servicio de Hematología del órgano prestador nacional que acredite la adherencia al tratamiento y respuesta inadecuada al tratamiento.</li> </ul>
<b>Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento y al seguimiento</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tiempo de sobrevida desde el inicio del tratamiento.</li> <li>- Tiempo a ocurrencia de AVC desde el inicio del tratamiento.</li> <li>- Tiempo a ocurrencia de embolia sistémica</li> </ul>



<p>con el Anexo 07 de la Directiva 003-IETSI-ESSALUD-2016.</p>	<p>desde el inicio del tratamiento.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Tiempo a ocurrencia de eventos de sangrado desde el inicio del tratamiento.</li></ul>
--	---

