


# DABIGATRAN ETEXILAT EN LA PROFILAXI DE L'ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL I DE L'EMBOLISME SISTÈMIC EN FIBRIL·LACIÓ AURICULAR NO VALVULAR

Consulta tècnica  
11 de novembre de 2011

 Generalitat de Catalunya  
**Departament de Salut**

 Agència d'Informació,  
Avaluació i Qualitat en Salut

L'Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) és una empresa pública, sense ànim de lucre, del Departament de Salut i adscrita al CatSalut, que va ser creada el juny de 2010. La seva missió és generar coneixement rellevant per contribuir a la millora de la qualitat, seguretat i sostenibilitat del sistema de salut, facilitant la presa de decisions als ciutadans, professionals, gestors i planificadors, a través dels àmbits d'actuació i organització de la integració dels sistemes i tecnologies de la informació i les comunicacions, i l'avaluació de les tecnologies, la recerca i la qualitat en l'àmbit de la salut. L'AIAQS és centre col·laborador de l'Organització Mundial de la Salut en avaluació de tecnologies sanitàries, membre fundador de la International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), membre corporatiu de la Health Technology Assessment International (HTAI), membre de la Guidelines International Network (G-I-N), membre del CIBER d'Epidemiologia i Salut Pública (CIBERESP) i grup de Recerca en Avaluació de Serveis i Resultats de Salut (RAR) reconegut per la Generalitat de Catalunya.

#### **Declaració de conflicte d'interès**

Els autors d'aquest document declaren no tenir interessos que puguin influenciar en les valoracions objectives i científiques del fàrmac avaluat.

El Dr. Ginés Escolar declara haver participat com a consultor per a Bayer Hispania, Boehringer Ingelheim i Bristol Myers Squibb/Pfizer, i la seva relació familiar amb una treballadora de Bayer Hispania

Es recomana que aquest document sigui citat de la manera següent: Gómez D., Paladio N., Almazán C. DABIGATRAN ETEXILAT EN LA PROFILAXI DE L'ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL I DE L'EMBOLISME SISTÈMIC EN FIBRIL·LACIÓ AURICULAR NO VALVULAR. Barcelona: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2011.

Les persones interessades en aquest document poden adreçar-se a:  
Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Roc Boronat, 81-95 (segona planta). 08005 Barcelona  
Tel.: 93 551 3888 | Fax: 93 551 7510 | [direccio@aatrm.catsalut.cat](mailto:direccio@aatrm.catsalut.cat) | [www.aatrm.net](http://www.aatrm.net)

© Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut

L'Agència té la propietat intel·lectual d'aquest document, el qual pot ser reproduït, distribuït i comunicat públicament, totalment o parcialment, per qualsevol mitjà, sempre que no se'n faci un ús comercial i se citi explícitament la seva autoria i procedència.

# DABIGATRAN ETEXILAT EN LA PROFILAXI DE L'ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL I DE L'EMBOLISME SISTÈMIC EN FIBRIL·LACIÓ AURICULAR NO VALVULAR

## **Autoria i col·laboracions**

### **Autors**


David Gómez  
Núria Paladio  
Cari Almazán

### **Revisors**

Dr Ginés Escolar  
Servei d'Hemoteràpia i Hemostàsia  
Hospital Clínic i Provincial de Barcelona

*El contingut final d'aquest document és responsabilitat de l'Agència  
d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut*

 Generalitat de Catalunya  
**Departament de Salut**

 Agència d'Informació,  
Avaluació i Qualitat en Salut

## NOTES

(1)

Aquest document breu ha estat elaborat a petició de la Gerència d'Atenció Farmacèutica i Prestacions Complementàries de l'Àrea de Serveis i Qualitat del CatSalut que ha sol·licitat a l'Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut una revisió de l'evidència científica disponible sobre l'eficàcia i seguretat del dabigatran etexilat comparat amb acenocumarol o warfarina en la profilaxi de l'accident vascular cerebral i de l'embolisme sistèmic en fibril·lació auricular no valvular.

En l'actualitat, el Centre de Recerca en Economia i Salut està elaborant una avaluació cost-efectivitat del dabigatran etexilat comparat amb acenocumarol i warfarina en la profilaxi de l'accident vascular cerebral i de l'embolisme sistèmic en fibril·lació auricular no valvular.

(2)

Document pendent de revisió lingüística. La versió final corregida estarà disponible a partir del dia 17 de novembre de 2011 al web de l'AIAQS (<http://www.aatrm.net>)

---

## RESUM

---

**Fàrmac:** DABIGATRAN ETEXILAT (PRADAXA®)

**Laboratori titular:** Boehringer Ingelheim

**Indicació revisada:** Prevenció de l'accident vascular cerebral (AVC) i de l'embolisme sistèmic en pacients adults amb fibril·lació auricular no valvular amb un o més dels següents factors de risc:

- Antecedents d'accident vascular cerebral, accident isquèmic transitori o embolisme sistèmic
- Fracció d'ejecció ventricular esquerra <40%
- Insuficiència cardíaca simptomàtica, de classe 2 o superior segons la classificació de la *New York Heart Association* (NYHA)
- Edat ≥75 anys
- Edat ≥65 anys associada a diabetis mellitus, malaltia coronària o hipertensió

**Recomanacions d'ús en l'àmbit del CatSalut:**

En base a l'evidència disponible, les recomanacions emeses per les diferents institucions avaluadores, l'opinió d'experts i tenint en compte el context català, on el control de l'INR es considera en general adequat, els anticoagulants orals (acenocumarol i warfarina) romanen com a tractament d'elecció en pacients amb FA no valvular amb un risc moderat o alt d'AVC i amb un bon control de l'INR.

D'altra banda, el tractament amb dabigatran seria recomanable en pacients que compleixin algun dels següents criteris (tant per a nous pacients candidats a iniciar el tractament anticoagulant com per a aquells que ja estiguin sent tractats amb els anticoagulants orals convencionals acenocumarol o warfarina):

- Antecedents d'AVC hemorràgic o risc elevat d'hemorràgia intracranial
- Mal control de l'INR tot i una bona evidència de compliment
- Al·lèrgia o intolerabilitat als efectes adversos dels anticoagulants orals
- Seguiment de l'INR dificultós o poc pràctic

El tractament amb dabigatran etexilat també hauria de seguir les recomanacions recents de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS):

- Abans d'iniciar el tractament ha d'avaluar-se la funció renal en tots el malalts i no s'ha d'utilitzar en malalts amb insuficiència renal greu.
- Durant el tractament, ha d'avaluar-se la funció renal en determinades situacions clíniques quan es sospiti que la funció renal podria disminuir o deteriorar-se.
- En malalts més grans de 70 anys o amb insuficiència renal, ha d'avaluar-se la funció renal almenys una vegada a l'any.

En tots els supòsits anteriors, seria desitjable un seguiment clínic dels pacients en tractament amb dabigatran etexilat des de les clíniques de control d'anticoagulació oral.

## 1. Què és la fibril·lació auricular?

La fibril·lació auricular (FA) és l'arítmia cardíaca sostinguda més freqüent i la seva prevalença augmenta amb l'edat. Actualment afecta a un 1-2% de la població general però es calcula que el número d'afectats de FA com a mínim es doblarà en els propers 50 anys degut a l'envelliment de la població<sup>1</sup>.

La FA augmenta 5 vegades el risc de patir un accident vascular cerebral (AVC). D'altra banda, 1 de cada 5 AVC s'atribueix a la FA. Els AVC isquèemics associats a FA són sovint fatals i els pacients que sobreviuen presenten un major grau de discapacitat i risc de recaiguda més elevat que aquells amb altres causes d'AVC<sup>1</sup>.

La FA és un problema de salut pública molt costós, amb una despesa mitjana anual per pacient de 3.000 euros i un cost total aproximat de 13.500 milions d'euros a la UE<sup>2</sup>.

## 2. Quants pacients amb fibril·lació auricular hi ha a Catalunya?

Les dades epidemiològiques de la FA a Catalunya són similars a les dades globals internacionals. Segons dades extretes de l'estudi REGICOR corresponents a l'any 2001, la prevalença de la FA en la població gironina entre 25 i 74 anys és del 0,7% (1,1% en els homes i 0,3% en les dones)<sup>3</sup>. Cal tenir en compte que aquest estudi no inclou el grup de persones majors de 74 anys, en què la malaltia és més prevalent. En un altre estudi més recent sobre el total de població espanyola, s'estima una prevalença de FA del 8,5% en persones majors de 60 anys<sup>4</sup>.

Segons dades epidemiològiques proporcionades pel laboratori titular del dabigatran etexilat, el número estimat de pacients majors de 65 anys diagnosticats de FA no valvular a Catalunya l'any 2012 serà 61.759 persones (Taula 1).

**Taula 1.** Epidemiologia de la FA no valvular a Catalunya (dades laboratori)

	%	2012	2013	2014	Font de les dades
<b>Població</b>		7.316.881	7.624.190	7.921.533	INE 2011 <sup>5</sup>
<b>Majors 65 anys</b>	17,3%	1.265.820	1.318.985	1.370.425	INE 2011 <sup>5</sup>
<b>Fibril·lació auricular</b>	8,5%	107.595	112.114	116.486	Cea-Calvo et al. 2007 <sup>4</sup>
<b>No valvulars</b>	82%	88.228	91.933	95.519	Candel et al. 2004 <sup>6</sup>
<b>Diagnosticats</b>	70%	61.759	64.353	66.863	de Azúa et al. 2009 <sup>7</sup>

## 3. Quin és el maneig farmacològic actual de la FA segons les guies de pràctica clínica?

Actualment, les recomanacions de la Societat Europea de Cardiologia (ESC) sobre el maneig farmacològic de la FA es basen en la classificació dels pacients segons l'índex CHA2DS2-VASc, que estratifica els pacients amb FA segons el risc d'AVC i de tromboembolisme. Aquest índex es basa en l'assignació d'un punt en cas de factors de risc "no majors clínicament rellevants" (insuficiència cardíaca congestiva o disfunció ventricular esquerra, hipertensió, diabetis mellitus, antecedents de

malaltia vascular, edat 65-74 anys i sexe femení) i de dos punts per als factors de risc majors (edat  $\geq 75$  anys i antecedents d'ACV, accident isquèmic transitori [AIT] o tromboembolisme).

Les recomanacions específiques de tractament es resumeixen a la Taula 2.

**Taula 2.** Recomanacions per a la trombopprofilaxi en pacients amb FA (Adaptat de *Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology [ESC], 2010*<sup>1</sup>)\*

Categoria de risc	Puntuació CHA2DS2-VASc	Tractament antitrombòtic recomanat
1 factor de risc major o $\geq 2$ factors de risc "no majors clínicament rellevants"	$\geq 2$	Anticoagulació oral (acenocumarol o warfarina) ajustada a un INR 2-3
1 factor de risc "no major clínicament rellevant"	1	Anticoagulació oral (preferentment) o Aspirina 75-325 mg/dia
Sense factors de risc	0	No tractament (preferentment) o Aspirina 75-325 mg/dia

\* La guia de pràctica clínica va ser publicada abans que el Comitè de Productes Medicinals d'Ús en Humans (CHMP) de l'Agència Europea del Medicament (EMA) emetés l'opinió positiva d'autorització de comercialització del dabigatran etexilat (Pradaxa®). En previsió de la propera comercialització de dabigatran etexilat, el grup d'autors inclouen una nota amb recomanacions per a l'ús de dabigatran etexilat. Aquestes consideren el dabigatran etexilat una alternativa d'última instància als ACO en pacients amb:

- 1 factor de risc major o  $\geq 2$  factors de risc "no majors clínicament rellevants" i classificats segons el risc de sagnat avaluat a partir del sistema de puntuació HAS-BLED. Concretament recomanen dabigatran etexilat 150 mg/12h en pacients amb HAS-BLED 0-2 i dabigatran etexilat 110 mg/12h si HAS-BLED  $\geq 3$ .
- 1 factor de risc "no major clínicament rellevant". En aquest grup de pacients es recomana l'administració de dabigatran etexilat 110 mg/12h.

L'eficàcia dels tractaments disponibles per a la profilaxi de l'AVC i d'embolisme sistèmic en pacients amb FA va ser avaluada en la metanàlisi de Hart et al., que demostra una reducció del número d'episodis d'AVC del 64% i del 22% en els pacients tractats amb warfarina amb monitorització de l'INR i antiagregants plaquetaris, respectivament, respecte el grup control (placebo)<sup>8</sup>.

En una actualització recent de la guia nord-americana sobre el maneig de la FA, s'ha incorporat la recomanació d'ús de dabigatran etexilat com a alternativa a warfarina per a la prevenció de l'AVC i l'embolisme sistèmic en pacients amb FA de paroxística a permanent i amb factors de risc d'AVC o embolisme sistèmic que no tenen una vàlvula protèsica o valvulopatia hemodinàmicament significativa, insuficiència renal greu (aclariment de creatinina  $< 15$  mL/min) o malaltia hepàtica avançada (alteracions de la coagulació de base) (Classe I, nivell d'evidència B)<sup>9</sup>.

#### 4. Quins tractaments farmacològics s'utilitzen actualment a Catalunya per a la profilaxi de l'AVC i de l'embolisme sistèmic en pacients amb FA?

El maneig dels pacients diagnosticats de FA no valvular a Catalunya inclou el tractament amb anticoagulants orals (ACO) en la majoria dels casos, d'acord amb les guies de pràctica clínica internacionals<sup>1,2</sup>.

Segons dades aportades pel CatSalut corresponents al mes de juliol de 2011, l'ACO més utilitzat a Catalunya és l'acenocumarol, que van rebre 111.069 pacients. Durant el mateix mes, el número de

pacients tractats amb warfarina va ser 9.363. Es desconeix quin percentatge dels pacients que prenen ACO ho fan per al tractament de la FA. Tanmateix, si extrapolem les dades a partir d'una estimació prèvia sobre la població de les Illes Balears i segons la qual el 60% dels pacients rebrien els ACO per a la FA<sup>10</sup>, s'estima que uns 72.000 pacients rebrien tractament amb ACO per a la FA a Catalunya.

La situació observada a Catalunya, on l'ACO més utilitzat és acenocumarol, és similar a la de la majoria de països europeus, principalment de la Mediterrània, i contrasta amb l'observada en els països anglosaxons i el continent americà, on la warfarina és l'ACO més utilitzat<sup>11</sup>.

## 5. Què són l'acenocumarol i la warfarina?

L'acenocumarol i la warfarina són derivats cumarínics que actuen com antagonistes de la vitamina K mitjançant la inhibició de l'enzim epòxid reductasa, que intervé en la síntesi dels factors II, VII, IX i X de la coagulació i de les proteïnes C i S<sup>12,13</sup>.

La principal diferència entre ells és la seva semivida d'eliminació (31-51h en la warfarina i 8-11h en l'acenocumarol). Aquesta diferència condiona un inici d'acció més ràpid de l'acenocumarol (aproximadament 36h) que de la warfarina (entre 3 i 4 dies). D'altra banda, en cas d'interrupció del tractament, l'efecte de la warfarina es prolonga més en el temps, fet de gran transcendència en el cas d'intervencions quirúrgiques<sup>11</sup>. No obstant això, en cas de necessitat l'efecte dels ACO es pot revertir amb l'administració de vitamina K i de concentrats de complex de protrombina.

Tot i les diferències en la seva farmacocinètica, els estudis comparatius entre tots 2 fàrmacs són molt escassos<sup>14</sup>. La gran majoria d'assajos clínics s'han realitzat amb warfarina, i els resultats habitualment han sigut extrapolats a acenocumarol<sup>11</sup>.

El tractament amb ACO presenta com a principals inconvenients l'elevat número d'interaccions amb altres fàrmacs i amb els aliments i, principalment, la necessitat de fer un seguiment de l'INR degut a la variabilitat en el seu comportament farmacocinètic.

El principal indicador de qualitat en el control del tractament amb ACO és el temps en que l'INR es manté dins del marge terapèutic (entre 2 i 3). Existeixen diversos estudis que avaluen aquest paràmetre en diferents àmbits amb resultats que varien entre el 55%<sup>15</sup> i 76%<sup>16</sup>. En l'àmbit local, un estudi va determinar el percentatge de temps dins del marge terapèutic en el 65%<sup>17</sup>.

Altres estudis comparen el mateix paràmetre en pacients tractats amb warfarina i amb acenocumarol. Generalment el control de l'INR en pacients amb warfarina és lleugerament millor que amb acenocumarol, amb valors que habitualment es situen entre el 60 i el 70% de temps dins del marge d'INR<sup>18,19</sup>.

## 6. Què és el dabigatran etexilat?

El dabigatran etexilat és un nou inhibidor competitiu i reversible de la trombina. La seva administració és oral, en forma del profàrmac dabigatran etexilat (Pradaxa®) que és ràpidament convertit a la forma activa mitjançant l'acció d'una esterasa sèrica.

Dabigatran etexilat va ser aprovat per l'Agència Europea del Medicament (EMA) l'any 2008 per a la prevenció d'episodis tromboembòlics venosos en pacients sotmesos a cirurgia electiva de pròtesi de maluc o de genoll. Actualment està comercialitzat a Espanya per a aquesta indicació.

El mes d'abril de 2011, el Comitè de Productes Medicinals d'ús en Humans (CHMP) de l'EMA va adoptar l'opinió positiva per a la indicació del dabigatran etexilat (Pradaxa®) en la prevenció de l'AVC i de l'embolisme sistèmic en pacients adults amb FA no valvular amb un o més dels següents factors de risc<sup>20</sup>:

- Antecedents d'AVC, accident isquèmic transitori o embolisme sistèmic
- Fracció d'ejecció ventricular esquerra <40%
- Insuficiència cardíaca simptomàtica, de classe 2 o superior segons la classificació de la *New York Heart Association* (NYHA)
- Edat ≥75 anys
- Edat ≥65 anys associada a diabetis mellitus, malaltia coronària o hipertensió

Aquesta nova indicació es va basar principalment en els resultats de l'estudi pivotal RE-LY (vegeu més endavant).

Des de l'1 de novembre de 2011, s'ha inclòs per a finançament en el context del Sistema Nacional de Salut la nova indicació de dabigatran etexilat (Pradaxa®). A partir d'aquesta data també, totes les presentacions de Pradaxa® requereixen visat d'inspecció<sup>21</sup>.

D'altra banda, s'han modificat els preus de les presentacions existents en el mercat i s'ha inclòs per a finançament una nova presentació de 150 mg 60 càpsules a un preu de venda de laboratori (PVL) de 63,00€ (PVP+IVA = 98,35€). El preu de la presentació de 110 mg 60 càpsules ha quedat fixat també en 98,35€ (PVP+IVA)<sup>21</sup>.

D'acord amb l'expressat pel laboratori titular, s'espera que el dabigatran etexilat estigui disponible a les oficines de farmàcia de Catalunya el dia 17 de novembre de 2011 per a la nova indicació.

## **7. Quins estudis s'han realitzat amb dabigatran etexilat per a la prevenció de l'AVC i de l'embolisme sistèmic en pacients amb FA?**

Els beneficis i els riscos del dabigatran etexilat per a la prevenció de l'AVC i de l'embolisme sistèmic en pacients amb FA han estat avaluats en un únic estudi (Estudi RE-LY<sup>22</sup>).

L'estudi pivotal RE-LY és un assaig clínic de fase III prospectiu, aleatoritzat, multicèntric (44 països) i de no inferioritat que compara l'eficàcia i la seguretat dues dosis de dabigatran etexilat administrades de manera cega amb warfarina administrada obertament per a la prevenció de l'AVC i de l'embolisme sistèmic en pacients amb FA no valvular.

Els pacients van ser assignats a un dels tres grups de tractament (dabigatran etexilat 110 mg/12h, dabigatran etexilat 150 mg/12h i warfarina amb monitorització de l'INR amb l'objectiu de mantenir-lo entre 2 i 3) amb una ràtio 1:1:1. La durada mínima de seguiment va ser de 12 mesos.

Els criteris d'inclusió en l'estudi van ser el diagnòstic confirmat de FA per electrocardiografia realitzada en el moment de l'exploració inicial o durant els 6 mesos previs i, com a mínim, una de les següents característiques: antecedents d'AVC o d'AIT, una fracció d'ejecció del ventricle esquerre de menys del 40%, simptomatologia d'insuficiència cardíaca equivalent a la classe II o superior de la *New York Heart Association* en els 6 mesos previs a l'exploració inicial i una edat mínima de 75 anys o de 65 a 74 anys més diabetis mellitus, hipertensió o malaltia coronària.

Van ser exclosos els pacients amb afectació valvular greu, AVC en els 14 dies previs o AVC greu en els 6 mesos previs, risc incrementat d'hemorràgia, aclariment de creatinina inferior a 30 mL/min, malaltia hepàtica activa i embaràs.

La variable principal d'eficàcia va ser el temps fins a l'aparició d'un AVC o d'embolisme sistèmic. Les variables secundàries van incloure una variable composta d'aparició d'AVC, embolisme sistèmic i mort i una variable composta d'aparició d'AVC, embolisme sistèmic, embolisme pulmonar, infart de miocardi i mort per causa vascular. La variable principal de seguretat va ser l'aparició d'un episodi d'hemorràgia greu, definida com una reducció en l'hemoglobina de com a mínim 2g/dL, la transfusió de dos concentrats d'hematies o el sagnat simptomàtic en un òrgan o àrea crítica.

## **8. Quina és la qualitat de les dades disponibles?**

L'estudi RE-LY és un assaig clínic de bona qualitat. Es tracta d'un estudi aleatoritzat, internacional, multicèntric, obert quant a l'assignació del fàrmac comparador però amb cegament en l'assignació de les dues dosis del fàrmac d'estudi.

L'aleatorització dels pacients es va realitzar per blocs mitjançant un sistema interactiu telefònic (IVRS) amb una ràtio d'assignació d'1:1:1<sup>23</sup>.

Els pacients i els investigadors no estaven cegats en relació al tractament amb warfarina o dabigatran etexilat. D'altra banda, el cegament es va mantenir en relació a les dues dosis de dabigatran etexilat<sup>23</sup>.

La variables principals d'eficàcia i de seguretat de l'estudi són objectives i clínicament rellevants. L'adjudicació de les variables de resultat la va realitzar un Comitè cegat, minimitzant així el risc de biaix<sup>23</sup>.

El càlcul de la grandària mostral es va realitzar assumint un taxa anual d'AVC de l'1,6% per a tots dos fàrmacs. Es va determinar que era necessari reclutar 5.000 pacients en un període de 2 anys per branca de tractament i fer un seguiment addicional d'un any per aconseguir un total de 150 esdeveniments per grup. Amb aquests paràmetres, cada comparació tenia un 90% de potència per a

concloure la no inferioritat de dabigatran etexilat respecte warfarina amb un nivell de significació unilateral  $\alpha=0,025$  basat en un marge de no inferioritat d'1,46. Una vegada es van assolir els 15.000 pacients reclutats, es va observar que la taxa anual d'AVC podria ser menor de l'1,6%, de manera que es va decidir mantenir el reclutament i es van incloure finalment 18.113 pacients a l'estudi. Segons l'informe EPAR de l'EMA, el càlcul del tamany mostrat és adequat<sup>23</sup>.

No es van observar diferències estadísticament significatives en les característiques basals dels pacients entre grups de tractament<sup>22</sup>.

Es va realitzar un seguiment complet de 17.360 dels 18.113 pacients reclutats (96,2%). Entre pacients que no van finalitzar el període de seguiment, no es van observar diferències segons el grup de tractament<sup>23</sup>.

L'anàlisi dels resultats d'eficàcia i seguretat es va realitzar per intenció de tractar (ITT).

La qualitat en el maneig del tractament amb warfarina es va expressar com el temps en què l'INR es trobava dins del marge terapèutic (entre 2 i 3)<sup>23</sup>.

## 9. Quins són els beneficis del dabigatran etexilat segons l'estudi RE-LY?

Es van incloure 18.113 pacients, que van ser aleatoritzats per a rebre dabigatran etexilat 110 mg/12h (n=6.015), dabigatran etexilat 150 mg/12h (n=6.076) o warfarina (n=6.022). La mediana d'edat va ser de 71 anys, i un 63,6% eren homes. La mediana de seguiment durant l'estudi va ser de 2,0 anys, i no es va completar el seguiment en 680 pacients (3,8%). Les taxes de discontinuació de tractament per a dabigatran etexilat 110 mg, dabigatran etexilat 150 mg i warfarina van ser del 14,5%, 15,5% i 10,2% respectivament, durant el primer any i del 20,7%, 21,2% i 16,6% durant el segon any<sup>23</sup>. En el grup de warfarina, la mitjana del percentatge de temps en què el pacient presentava un INR dins del marge terapèutic va ser del 64%, però aquest percentatge va ser molt variable en funció del país i del centre<sup>24</sup>.

Per a la variable principal d'eficàcia (AVC o embolisme sistèmic), dabigatran etexilat administrat a dosis de 110 mg/12h no va presentar diferències significatives d'eficàcia amb warfarina (1,53% per any vs 1,69% per any;  $p=0,34$ ), mentre que la dosi de 150 mg/12h va ser superior a warfarina (1,11% per any vs 1,69% per any;  $RR=0,66$  [IC95%: 0,53-0,82];  $NNT=92$ )<sup>23</sup>.

Els resultats de les dues variables secundàries compostes van presentar un patró similar als de la variable primària. Es va demostrar que el risc d'AVC, embolisme sistèmic i mort i el risc d'AVC, embolisme sistèmic, embolisme pulmonar, infart de miocardi i mort de causa vascular eren similars per a dabigatran etexilat 110 mg/12h i warfarina i que dabigatran etexilat 150 mg/12h era superior a warfarina en totes dues variables<sup>23</sup>.

## 10. Quins són els riscos del dabigatran etexilat segons l'estudi RE-LY?

La taxa anual d'hemorràgies greus va ser del 2,87% en el grup de dabigatran etexilat 110 mg/12h, del 3,32% en el grup de dabigatran etexilat 150 mg/12h i del 3,57% en el grup de warfarina. El risc

d'hemorràgia greu va ser significativament menor per a la dosi de 110 mg/12h de dabigatran etexilat que per a warfarina (HR=0,80 [IC95%: 0,70-0,93; p=0,0026]), però no es van observar diferències significatives en la comparació entre la dosi de 150 mg i warfarina (HR=0,93 [IC95%: 0,81-1,07; p=0,3146])<sup>23</sup>.

Els pacients tractats amb dabigatran etexilat 150 mg/12h va presentar una major incidència estadísticament significativa de sagnat gastrointestinal greu (HR=1,47 [IC95%: 1,17-1,85; p=0,0008]). El tractament amb dabigatran etexilat (totes dues dosis) es va associar a una menor incidència d'hemorràgia intracranial en comparació amb warfarina (110 mg/12h: 0,23%, 150 mg/12h: 0,32% i warfarina: 0,76%) i d'AVC hemorràgic (110 mg/12h: 0,12%, 150 mg/12h: 0,10% i warfarina: 0,38%, p<0,0001) en comparació amb warfarina (tots el p-valors <0,0001)<sup>23</sup>.

D'altra banda, també es va observar una major incidència de dispèpsia en els pacients tractats amb dabigatran etexilat (110 mg/12h: 707 pacients, 11,8%; 150 mg/12h: 688 pacients, 11,3%) que en els pacients tractats amb warfarina (348 pacients, 5,8%) (p<0,001 per ambdues comparacions)<sup>23</sup>.

#### *Altres comentaris sobre seguretat*

Recentment ha sigut publicada per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) una nota informativa sobre noves recomanacions de vigilància de la funció renal en pacients en tractament amb dabigatran etexilat per un augment del risc d'hemorràgia<sup>25</sup>. Aquestes noves recomanacions són:

- Abans d'iniciar el tractament ha d'avaluar-se la funció renal en tots el malalts i no s'ha d'utilitzar en malalts amb insuficiència renal greu.
- Durant el tractament, ha d'avaluar-se la funció renal en determinades situacions clíniques quan es sospiti que la funció renal podria disminuir o deteriorar-se.
- En malalts més grans de 70 anys o amb insuficiència renal, ha d'avaluar-se la funció renal almenys una vegada a l'any.

### **11. Quins són els avantatges del tractament amb warfarina i amb dabigatran etexilat?**

En la següent taula-resum, es recullen els principals avantatges del tractament amb les diferents opcions terapèutiques.

**Taula 3.** Avantatges dels tractaments amb warfarina i amb dabigatran etexilat (Adaptat de *Consensus statement for the prevention of stroke and systemic embolism in adult patients with non-valvular atrial fibrillation*, HIS 2011<sup>26</sup>)

Avantatges potencials de warfarina sobre dabigatran etexilat
- Major facilitat en el maneig del sagnat greu, que es pot revertir ràpidament amb vitamina K i concentrat de complex de protrombina
- La monitorització de l'INR permet avaluar el grau de compliment del tractament amb warfarina
- La semivida de warfarina és més llarga que la de dabigatran etexilat, de manera que en cas d'oblit de la presa, el pacient estaria menys temps sense anticoagulació
- La taxa de sagnat gastrointestinal i de molèsties gastrointestinals és inferior en els pacients tractats amb warfarina en

comparació amb dabigatran etexilat
- No es coneix el perfil complet de seguretat de dabigatran etexilat degut a la manca de dades a llarg termini
- El coneixement sobre l'ús de dabigatran etexilat en determinats grups de pacients (obesitat, insuficiència renal o hepàtica, embaràs) és limitat
- Warfarina s'ha utilitzat en clínica durant 60 anys
<b>Avantatges potencials de dabigatran etexilat sobre warfarina</b>
- Dabigatran etexilat 150 mg/12h ha demostrat una reducció del risc d'AVC comparat amb warfarina amb taxes de sagnat similars
- Dabigatran etexilat 110 mg/12h ha demostrat una reducció en el risc de sagnat greu, però sense diferències en el risc d'AVC
- No hi ha necessitat de monitorització de l'INR (en tot cas, seria recomanable un seguiment clínic del pacient anticoagulat amb dabigatran etexilat).
- La posologia és senzilla
- S'aconsegueix una anticoagulació més estable
- Menor potencial d'interaccions amb fàrmacs i aliments
- Ràpid inici d'acció (2-4 hores)
- Ràpida finalització dels efectes (24-48h post dosi)

## 12. Quin impacte pressupostari s'estima de la introducció del dabigatran etexilat per a la prevenció de l'AVC i de l'embolisme sistèmic en FA no valvular a Catalunya?

El preu definitiu de comercialització de les presentacions de Pradaxa® de 110mg i 150 mg (60 càpsules) a Espanya és de 98,35€ (PVP+IVA)<sup>27</sup>. Aplicat el descompte del 7,5% d'acord amb el Real Decret-Llei 8/2010 el cost diari i el cost anual directe del tractament amb dabigatran etexilat per pacient és de 3,04€ i 1.107€, respectivament.

Extrapolant les dades epidemiològiques aportades pel laboratori titular, que estimen que l'any 2012 serien tributaris de rebre tractament amb Pradaxa® per a la nova indicació un total de 61.759 pacients, el cost anual del tractament seria de 68,4 M€.

El cost anual directe del tractament amb acenocumarol i warfarina és variable segons la dosi optimitzada per l'INR, però s'estima en aproximadament 19€ (dades CatSalut) i 33€<sup>10</sup> anuals respectivament. D'altra banda, s'estima que el cost de la monitorització de l'INR és de 305€ a 714€ anuals<sup>28</sup>.

El cost incremental directe del canvi d'acenocumarol a dabigatran etexilat, basat en aquestes estimacions seria de 374€ a 783€ per pacient i any. Globalment, el cost incremental anual si tots els pacients tributaris de rebre dabigatran etexilat a Catalunya segons les indicacions de la fitxa tècnica substituïssin el seu tractament d'acenocumarol per dabigatran etexilat seria de 23,1 M€ a 48,4 M€.

**Taula 4.** Comparació de costos associats a acenocumarol i dabigatran etexilat (€)

PVP+IVA	Cost anual tractament (per pacient)	Cost anual seguiment (per pacient)	Cost incremental (per pacient)
---------	-------------------------------------	------------------------------------	--------------------------------

	PVP+IVA	Cost anual tractament (per pacient)	Cost anual seguiment (per pacient)	Cost incremental (per pacient)
<b>Acenocumarol (Sintrom®)</b>	2,33€ (presentació de 4 mg 20 comp) <sup>27</sup>	19€ (dades CatSalut)	305€-714€ <sup>28</sup>	374€-783€
<b>Warfarina (Aldocumar®)</b>	3€ (presentació de 3 mg 40 comp) <sup>27</sup>	33€ <sup>10</sup>	305€-714€ <sup>28</sup>	360€-769€
<b>Dabigatran etexilat (Pradaxa®)</b>	98,35€ <sup>27</sup>	1.107€	*	---

\*No es computen els costos associats al seguiment clínic del pacient anticoagulat amb dabigatran etexilat

### 13. Quines dades hi ha disponibles del cost-efectivitat del dabigatran etexilat per a la prevenció de l'AVC i de l'embolisme sistèmic en FA no valvular?

Els principals estudis de cost-efectivitat disponibles actualment sobre l'ús de dabigatran etexilat en la prevenció de l'AVC i de l'embolisme sistèmic en pacients amb FA conclouen que dabigatran etexilat seria cost-efectiu comparat amb les alternatives de tractament en determinats subgrups de pacients, principalment en aquells amb un risc elevat d'AVC i un mal control de l'INR (Taula 4).

**Taula 4.** Estudis de cost-efectivitat de dabigatran etexilat en la prevenció de l'AVC i de l'embolisme sistèmic en pacients amb FA

Estudi	Context	Conclusions
Freeman J, 2011 <sup>29</sup>	EUA	La ràtio cost-efectivitat incremental (RCEI) del cas base va ser de \$51.229 i de \$45.372 per AVAQ per a dabigatran etexilat 110mg/12h i 150mg/12h, respectivament, comparat amb warfarina. Dabigatran etexilat podria ser una alternativa cost-efectiva (límit de \$50.000 per AVAQ) a warfarina en pacients majors de 65 anys amb FA no valvular i un risc incrementat d'AVC (índex CHADS2≥1) en funció del preu definitiu als EUA (si el cost és inferior a \$9,36/dia per a la dosi de 110 mg i inferior a \$13,70/dia per a la dosi de 150 mg)
Shah S, 2011 <sup>30</sup>	EUA	La RCEI del cas base va ser de \$86.000 per AVAQ per a dabigatran etexilat 150mg/12h comparat amb warfarina. Dabigatran (150mg/12h, cost estimat \$9/dia) va ser cost-efectiu (límit de \$50.000 per AVAQ) en poblacions amb FA amb un risc elevat d'hemorràgia o d'AVC excepte si el control d'INR era excel·lent amb warfarina. Warfarina va ser cost-efectiva en poblacions de risc moderat excepte si el control de l'INR era pobre
Pink J, 2011 <sup>31</sup>	Regne Unit	La RCEI del cas base va ser de £43.074 i £23.082 per AVAQ per a dabigatran etexilat 110mg/12h i 150mg/12h, respectivament, comparat amb warfarina. Dabigatran etexilat a dosis elevades (150mg/12h, cost £2,52/dia) només podria ser cost-efectiu per a pacients amb un risc elevat d'AVC o per a aquells amb un mal control de l'INR (límit de £20.000 per AVAQ)
NICE 2011 <sup>32</sup>	Regne Unit	La RCEI del cas base va ser de £18.863 per AVAQ per a dabigatran etexilat administrat seqüencialment (150 mg/12h fins els 80 anys i 110 mg/12h posteriorment), en comparació amb warfarina. La cost-efectivitat de dabigatran etexilat comparada amb warfarina varia substancialment segons el control de l'INR en els pacients en tractament amb warfarina. La majoria dels escenaris més plausibles per a la població diana es troben dins del límit considerat cost-efectiu pel NHS (£20.000 per AVAQ)
SMC 2011 <sup>33</sup>	Escòcia	Segons el model econòmic presentat pel laboratori titular, dabigatran etexilat administrat en seqüència (150 mg/12h fins els 80 anys i 110 mg/12h posteriorment) és cost-efectiu en comparació amb warfarina, aspirina i no tractament, amb un cost incremental per AVAQ de £6.986, £5.785 i £1.542 respectivament.

#### 14. Què han dit altres institucions avaluadores sobre l'ús del dabigatran etexilat per a la prevenció de l'AVC i de l'embolisme sistèmic en FA no valvular?

El posicionament dels diferents organismes internacionals sobre l'ús de dabigatran etexilat en la prevenció de l'AVC i de l'embolisme sistèmic en pacients amb FA és variable (Taula 5). En la majoria dels casos es recomana la seva administració com a fàrmac de segona línia en determinats grups de pacients (mal control d'INR, efectes adversos no tolerables, risc elevat d'interaccions). Recentment, han sigut publicades les recomanacions del NICE (Regne Unit), que considera dabigatran etexilat com a una opció en tots els pacients inclosos en la indicació aprovada per l'EMA i suggereix que la decisió sobre l'inici del tractament hauria de ser discutida entre el clínic i el propi pacient.

**Taula 5.** Recomanacions de diferents institucions avaluadores internacionals sobre l'ús de dabigatran etexilat en la prevenció de l'AVC i de l'embolisme sistèmic en pacients amb FA

Institució	Àmbit	Recomanacions
National Institute for health and Clinical Excellence (NICE) <sup>32</sup>	Regne Unit	Es recomana dabigatran etexilat com a opció per a la prevenció de l'AVC i de l'embolisme sistèmic en la indicació aprovada per l'EMA. La decisió sobre l'inici de tractament amb dabigatran etexilat o warfarina ha de ser discutida entre el clínic i el pacient. En pacients en tractament amb warfarina, cal avaluar el balanç risc-benefici del canvi a dabigatran etexilat segons el control de l'INR
Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee (MTRAC) <sup>34</sup>	Regió Midlands (Regne Unit)	Es recomana la utilització de dabigatran etexilat en atenció primària com a tractament de segona línia per a la prevenció de l'AVC en pacients amb FA en cas que no es pugui aconseguir una estabilització a llarg termini de l'INR dels pacients tractats amb warfarina
Healthcare Improvement Scotland <sup>26</sup>	Escòcia	Únicament es recomana el tractament amb dabigatran etexilat per a la profilaxi de l'AVC i de l'embolisme sistèmic en: - pacients amb un pobre control de l'INR tot i un bon compliment terapèutic amb warfarina, -en cas d'al·lèrgia o d'efectes adversos no tolerables dels anticoagulants cumarítics
National Prescribing Service (NPS) <sup>35</sup>	Austràlia	Considerar individualment els riscos i beneficis potencials a l'hora de triar un anticoagulant oral. El canvi a dabigatran etexilat podria no ser beneficiós en pacients amb un INR estable dins el marge terapèutic. Dabigatran etexilat podria ser una opció en: - pacients tractats amb warfarina que no poden mantenir un INR terapèutic, - pacients amb un risc elevat d'interaccions entre warfarina i altres fàrmacs o aliments - pacients en qui la monitorització regular de l'INR és difícil o poc pràctica
Swedish Medical Products Agency <sup>36</sup>	Suècia	Dabigatran etexilat és una alternativa important en aquells pacients per a qui el tractament amb ACO no és satisfactori. En aquells amb un tractament amb ACO ben controlat, dabigatran etexilat no ofereix avantatges. Es recomana una valoració individual per a l'elecció del tractament d'anticoagulació. És desitjable que els pacients en tractament amb dabigatran etexilat siguin seguits des de les clíniques de control d'anticoagulació oral

#### 15. En l'àmbit del CatSalut, en quins pacients es recomanaria l'ús de dabigatran etexilat?

Avaluada l'evidència disponible, les recomanacions emeses per les diferents institucions avaluadores i d'acord amb l'opinió d'experts clínics consultats de l'àmbit català, sembla que dabigatran etexilat és una bona alternativa per a la prevenció de l'AVC i de l'embolisme sistèmic en pacients amb FA no valvular en grups seleccionats de pacients.

En base a l'evidència disponible, les recomanacions emeses per les diferents institucions avaluadores, l'opinió d'experts i tenint en compte el context català, on el control de l'INR es considera en general adequat, els anticoagulants orals (acenocumarol i warfarina) romanen com a tractament d'elecció en pacients amb FA no valvular amb un risc moderat o alt d'AVC i amb un bon control de l'INR.

D'altra banda, el tractament amb dabigatran seria recomanable en pacients que compleixin algun dels següents criteris (tant per a nous pacients candidats a iniciar el tractament anticoagulant com per a aquells que ja estiguin sent tractats amb els anticoagulants orals convencionals acenocumarol o warfarina):

- Antecedents d'AVC hemorràgic o risc elevat d'hemorràgia intracranial
- Mal control de l'INR tot i una bona evidència de compliment
- Al·lèrgia o intolerabilitat als efectes adversos dels anticoagulants orals
- Seguiment de l'INR dificultós o poc pràctic

El tractament amb dabigatran etexilat també hauria de seguir les recomanacions recents de l'AEMPS:

- Abans d'iniciar el tractament ha d'avaluar-se la funció renal en tots el malalts i no s'ha d'utilitzar en malalts amb insuficiència renal greu.
- Durant el tractament, ha d'avaluar-se la funció renal en determinades situacions clíniques quan es sospiti que la funció renal podria disminuir o deteriorar-se.
- En malalts més grans de 70 anys o amb insuficiència renal, ha d'avaluar-se la funció renal almenys una vegada a l'any.

En tots els supòsits anteriors, seria desitjable un seguiment clínic dels pacients en tractament amb dabigatran etexilat des de les clíniques de control d'anticoagulació oral.

## BIBLIOGRAFIA

---

1. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*. 2010;12(10):1360-420.
2. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(4):854-906.
3. Masiá E, Sala J, Marrugat J, Pena A. Prevalencia de fibrilación auricular en la provincia de Girona: el estudio REGICOR. *Rev Esp Cardiol*. 2001;54:1240.
4. Cea-Calvo L, Redon J, Lozano JV, Fernandez-Perez C, Marti-Canales JC, Llisterri JL, et al. [Prevalence of atrial fibrillation in the Spanish population aged 60 years or more. The PREV-ICTUS study]. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60(6):616-24.
5. Instituto Nacional de Estadística (INE) [pàgina a Internet]. Madrid [consultat novembre 2011]. Disponible a: <http://www.ine.es>.
6. Candel FJ, Matesanz M, Cogolludo F, Candel I, Mora C, Bescos T, et al. [Prevalence of atrial fibrillation and related factors in a population in the centre Madrid]. *An Med Interna*. 2004;21(10):477-82.
7. De Azúa M, Gómez J, Royo R, Aldea E, Llera R, Miranda P. Impacto clínico de las nuevas estrategias en anticoagulación oral para la fibrilación auricular. *Emergencias*. 2009;21:405-9.
8. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146(12):857-67.
9. Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA, Estes NA, III, Ezekowitz MD, Jackman WM, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (update on dabigatran): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(11):1330-7.
10. Puigventós F, Martínez I. Dabigatrán para la prevención de complicaciones tromboembólicas en pacientes con fibrilación auricular y riesgo de padecer ictus. Illes Balears: El Comprímid. Govern de les Illes Balears; 2010. 20.
11. Roncalés FJ. Tratamiento anticoagulante oral: warfarina o acenocumarol? *Med Clin (Barc)*. 2008;131(3):98-100.
12. Sintrom [Ficha Técnica]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; 2011 [citad novembre 2011]. Disponible <https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=925670&formato=pdf&formulario=FICHAS>. 2011.
13. Aldocumar [Ficha Técnica]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; 2010 [citad novembre 2011]. Disponible

<https://sinaem4.agedmed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=63063&formato=pdf&formulario=FICHAS>. 2011.

14. Oliva E, Galán P, Pacheco AM. Comparación de la calidad y el riesgo hemorrágico del tratamiento anticoagulante oral con acenocumarol frente a warfarina. *Med Clin*. 2008;131(3):96-7.
15. Baker WL, Cios DA, Sander SD, Coleman CI. Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States. *J manag care pharm*. 2009;15(3):244-52.
16. Wieloch M, Sjalander A, Frykman V, Rosenqvist M, Eriksson N, Svensson PJ. Anticoagulation control in Sweden: reports of time in therapeutic range, major bleeding, and thrombo-embolic complications from the national quality registry Auricula. *Eur Heart J*. 2011;32(18):2282-9.
17. Menendez-Jandula B, Souto JC, Oliver A, Montserrat I, Quintana M, Gich I, et al. Comparing self-management of oral anticoagulant therapy with clinic management: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2005;142(1):1-10.
18. Pattacini C, Manotti C, Pini M, Quintavalla R, Dettori AG. A comparative study on the quality of oral anticoagulant therapy (warfarin versus acenocoumarol). *Thromb Haemost*. 1994;71(2):188-91.
19. Barcellona D, Vannini ML, Fenu L, Balestrieri C, Marongiu F. Warfarin or acenocoumarol: which is better in the management of oral anticoagulants? *Thromb Haemost*. 1998;80(6):899-902.
20. Pradaxa. Dabigatran etexilate mesilate [monografía a Internet]. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2011 [citado noviembre 2011]. Disponible a: [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000829/WC500041060.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000829/WC500041060.pdf).
21. Pradaxa [Comunicado oficial]. Madrid: Secretaria General de Sanidad. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; 2011 [citado noviembre 2011]. Disponible a: [www.san.gva.es/cas/prof/dgf/farmacia/pdf/web\\_43\\_PRADAXA.pdf](http://www.san.gva.es/cas/prof/dgf/farmacia/pdf/web_43_PRADAXA.pdf).
22. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51.
23. Pradaxa. International Nonproprietary Name: dabigatran etexilate. Procedure No. EMEA/H/C/000829/X/13/G [monografía a Internet]. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2011 [citado noviembre 2011]. Disponible a: [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000829/WC500110875.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000829/WC500110875.pdf). 2011.
24. Application number: 22-512. Dabigatran etexilate [monografía a Internet]. Silver Spring, MD (US): Food and Drug Administration (FDA); 2010 [citado noviembre 2011]. Disponible a: [www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2010/022512Orig1s000SumR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022512Orig1s000SumR.pdf).
25. Cassany Pou S. Dabigatran (Pradaxa) i risc d'hemorràgia: noves recomanacions de vigilància de la funció renal [Nota informativa]. Barcelona: Direcció General de Regulació, Planificació i Recursos Sanitaris. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut; 2011.

26. Prevention of stroke and systemic embolism in adult patients with non-valvular atrial fibrillation. Scotland: Healthcare Improvement Scotland; 2011.
27. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [pàgina a Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; 2011 [citad novembre 2011]. Disponible a: [www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es).
28. De Solà-Morales O, Elorza JM. Coagulómetros portátiles. Revisión de la evidencia científica y evaluación económica de su uso en el autocontrol del tratamiento anticoagulante oral. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Catalunya. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya; 2003.
29. Freeman JV, Zhu RP, Owens DK, Garber AM, Hutton DW, Go AS, et al. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2011;154(1):1-11.
30. Shah SV, Gage BF. Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prophylaxis in atrial fibrillation. *Circulation*. 2011;123(22):2562-70.
31. Pink J, Lane S, Pirmohamed M, Hughes DA. Dabigatran etexilate versus warfarin in management of non-valvular atrial fibrillation in UK context: quantitative benefit-harm and economic analyses. *BMJ*. 2011;343:d6333.
32. National Institute for Health and Clinical Excellence. Dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence; 2011.
33. Scottish Medicines Consortium. Dabigatran etexilate 110 mg and 150 mg hard capsules (Pradaxa). Scotland: **Scottish Medicines Consortium**; 2011.
34. Dabigatran etexilate (Pradaxa) for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. Staffordshire (UK): Faculty of health. Department of medicines management. Midlands Therapeutics Review & Advisory Committee (MTRAC); 2011.
35. Dabigatran (Pradaxa) for stroke prevention in patient with non-valvular atrial fibrillation. Melbourne: NPS Better Choices; 2011.
36. Pradaxa (dabigatranetexilat), kompletterande monografi - ny indikation [monografia a Internet]. Uppsala (Sweden): Lakemedelsverket; 2011 [citad novembre 2011]. Disponible a: [www.lakemedelsverket.se/malgrupp/Halso---sjukvard/Monografier-varderingar/Humanlakemedel-/Pradaxa-dabigatranetexilat-kompletterande-monografi---ny-indikation/](http://www.lakemedelsverket.se/malgrupp/Halso---sjukvard/Monografier-varderingar/Humanlakemedel-/Pradaxa-dabigatranetexilat-kompletterande-monografi---ny-indikation/).