

AGENCIA DE EVALUACIÓN  
DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS  
DE ANDALUCÍA (AETSA)

## **Nuevos anticoagulantes orales para la prevención del ictus y la embolia sistémica en fibrilación auricular no valvular**

New oral anticoagulants for the prevention of stroke  
and systemic embolism in non-valvular atrial  
fibrillation. *Executive summary*





CONSEJERÍA DE SALUD

Agencia de Evaluación de Tecnologías  
Sanitarias de Andalucía (**AETSA**)

Informe de evaluación de medicamentos

## **Nuevos anticoagulantes orales para la prevención del ictus y la embolia sistémica en fibrilación auricular no valvular**



Avda. Luis Montoto, 89. 4ª planta

41007 Sevilla - España (Spain)

Tlf.: +34 955 921 581 - Fax: +34 955 923 572

e-mail: [aetsa.csalud@juntadeandalucia.es](mailto:aetsa.csalud@juntadeandalucia.es)

Sevilla, septiembre 2012

2012

INFORME\_2



# Nuevos anticoagulantes orales para la prevención del ictus y la embolia sistémica en fibrilación auricular no valvular

*Informe de evaluación de medicamentos*

## **Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía**

[www.juntadeandalucia.es/salud/aetsa](http://www.juntadeandalucia.es/salud/aetsa)

Avda. Luis Montoto, 89. 4ª planta

41007 Sevilla

España – Spain

### **Autores:**

Laila Abdel-Kader Martín. *Farmacéutica. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. AETSA.* María Dolores Vega Coca. *Farmacéutica. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. AETSA.* Sergio Márquez Peláez. *Economista. Área de Gestión Operativa y Economía de la Salud. AETSA.* José Antonio Navarro Caballero. *Economista. Jefe del Área de Gestión Operativa y Economía de la Salud. AETSA.* Rocío Rodríguez López. *Documentalista. Servicio de Documentación e Información. AETSA.* Antonio Romero Tabares. *Jefe de Servicio de Documentación e Información.* Carmen Beltrán Calvo. *Farmacéutica. Jefa del Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. AETSA* Teresa Molina López. *Farmacéutica. Directora de ASETSA, en nombre del grupo de trabajo.*

**Fecha:** Septiembre de 2012

Abdel-Kader Martín, Laila

Nuevos anticoagulantes orales para la prevención del ictus y la embolia sistémica en fibrilación auricular no valvular. Laila Abdel-Kader Martín, María Dolores Vega Coca, Sergio Márquez Peláez, José Antonio Navarro Caballero, Rocío Rodríguez López, Antonio Romero Tabares, Carmen Beltrán Calvo, Teresa Molina López. —Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, 2012.

172 p. 21 x 29,7 cm.

1. Fibrilación auricular / farmacoterapia 2. Agentes anticoagulantes / uso terapéutico 3. Análisis de costo-beneficio I. Vega Coca, María Dolores II. Márquez Peláez, Sergio III. Navarro Caballero, José Antonio IV. Rodríguez López, Rocío V. Romero Tabares, Antonio VI. Beltrán Calvo, Carmen VII. Molina López, Teresa VIII. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

**Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía**

[www.juntadeandalucia.es/salud/aetsa](http://www.juntadeandalucia.es/salud/aetsa)

[aetsa.csalud@juntadeandalucia.es](mailto:aetsa.csalud@juntadeandalucia.es)

Avda. Luis Montoto, 89. 4ª planta

41007 Sevilla

España – Spain

*Este documento puede ser reproducido total o parcialmente, por cualquier medio, siempre que se mencione explícitamente la fuente.*

*Este documento puede citarse como:*

Abdel-Kader Martín L, Vega Coca MD, Márquez Peláez S, Navarro Caballero JA, Rodríguez López R, Romero Tabares A, Beltrán Calvo C, Molina López T. Nuevos anticoagulantes orales para la prevención del ictus y la embolia sistémica en fibrilación auricular no valvular [Internet]. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, 2012. Informe 2/2012. URL: [www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/AETSA](http://www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/AETSA)

**ISBN:** 978-84-932545-9-9

*Los contenidos del informe son responsabilidad de los autores. Los autores del presente informe declaran que no están sujetos a ningún conflicto de interés relacionado con el tema tratado que pueda afectar al diseño, el análisis o la presentación de resultados del informe.*

## Conflicto de intereses

Todos los miembros del grupo de trabajo han realizado una declaración de conflicto de intereses, mediante el formulario recogido en el Anexo I.

FJRM ha declarado haber recibido honorarios del laboratorio titular de la autorización de comercialización de uno de los fármacos evaluados, por su participación como ponente en una actividad docente (organizada por una sociedad científica).

JMM ha declarado haber recibido honorarios del laboratorio titular de la autorización de comercialización de uno de los fármacos evaluados, por su participación en sondeos de opinión sobre el uso de anticoagulantes orales en fibrilación auricular.

El resto de los miembros del grupo de trabajo no ha declarado tener intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este documento e influir en su juicio profesional al respecto.



# Nuevos anticoagulantes orales para la prevención del ictus y la embolia sistémica en fibrilación auricular no valvular

*Informe de evaluación de medicamentos*

## **Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía**

[www.juntadeandalucia.es/salud/aetsa](http://www.juntadeandalucia.es/salud/aetsa)

Avda. Luis Montoto, 89. 4ª planta

41007 Sevilla

España – Spain

### **Autores:**

Laila Abdel-Kader Martín. *Farmacéutica. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. AETSA.* María Dolores Vega Coca. *Farmacéutica. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. AETSA.* Sergio Márquez Peláez. *Economista. Área de Gestión Operativa y Economía de la Salud. AETSA.* José Antonio Navarro Caballero. *Economista. Jefe del Área de Gestión Operativa y Economía de la Salud. AETSA.* Rocío Rodríguez López. *Documentalista. Servicio de Documentación e Información. AETSA.* Antonio Romero Tabares. *Jefe de Servicio de Documentación e Información. AETSA.* Carmen Beltrán Calvo. *Farmacéutica. Jefa del Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. AETSA.* Teresa Molina López. *Farmacéutica. Directora de ASETSA, en nombre del grupo de trabajo.*

**Fecha:** Septiembre de 2012

Abdel-Kader Martín, Laila

Nuevos anticoagulantes orales para la prevención del ictus y la embolia sistémica en fibrilación auricular no valvular. Laila Abdel-Kader Martín, María Dolores Vega Coca, Sergio Márquez Peláez, José Antonio Navarro Caballero, Rocío Rodríguez López, Antonio Romero Tabares, Carmen Beltrán Calvo, Teresa Molina López. —Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, 2012.

172 p. 21 x 29,7 cm.

1. Fibrilación auricular / farmacoterapia 2. Agentes anticoagulantes / uso terapéutico 3. Análisis de costo-beneficio I. Vega Coca, María Dolores II. Márquez Peláez, Sergio III. Navarro Caballero, José Antonio IV. Rodríguez López, Rocío V. Romero Tabares, Antonio VI. Beltrán Calvo, Carmen VII. Molina López, Teresa VIII. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

**Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía**

[www.juntadeandalucia.es/salud/aetsa](http://www.juntadeandalucia.es/salud/aetsa)

[aetsa.csalud@juntadeandalucia.es](mailto:aetsa.csalud@juntadeandalucia.es)

Avda. Luis Montoto, 89. 4ª planta

41007 Sevilla

España – Spain

*Este documento puede ser reproducido total o parcialmente, por cualquier medio, siempre que se mencione explícitamente la fuente.*

*Este documento puede citarse como:*

Abdel-Kader Martín L, Vega Coca MD, Márquez Peláez S, Navarro Caballero JA, Rodríguez López R, Romero Tabares A, Beltrán Calvo C, Molina López T. Nuevos anticoagulantes orales para la prevención del ictus y la embolia sistémica en fibrilación auricular no valvular [Internet]. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, 2012. Informe 2/2012. URL: [www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/AETSA](http://www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/AETSA)

**ISBN:** 978-84-932545-9-9

*Los contenidos del informe son responsabilidad de los autores. Los autores del presente informe declaran que no están sujetos a ningún conflicto de interés relacionado con el tema tratado que pueda afectar al diseño, el análisis o la presentación de resultados del informe.*

## Conflicto de intereses

Todos los miembros del grupo de trabajo han realizado una declaración de conflicto de intereses, mediante el formulario recogido en el Anexo I.

FJRM ha declarado haber recibido honorarios del laboratorio titular de la autorización de comercialización de uno de los fármacos evaluados, por su participación como ponente en una actividad docente (organizada por una sociedad científica).

JMM ha declarado haber recibido honorarios del laboratorio titular de la autorización de comercialización de uno de los fármacos evaluados, por su participación en sondeos de opinión sobre el uso de anticoagulantes orales en fibrilación auricular.

El resto de los miembros del grupo de trabajo no ha declarado tener intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este documento e influir en su juicio profesional al respecto.



## Autoría y colaboraciones

### **Dirección**

**Francisco Javier Bautista Paloma.** Director del Plan Andaluz de Farmacia. Director de la Unidad de Gestión Clínica de Farmacia Hospitalaria del Hospital Virgen del Rocío.

**Teresa Molina López.** Directora de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA).

### **Coordinación**

**Carmen Beltrán Calvo.** Farmacéutica. Jefa del Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.

**José Antonio Navarro Caballero.** Economista. Jefe del Área de Gestión Operativa y Economía de la Salud. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.

### **Grupo de trabajo (por orden alfabético)**

**Laila Abdel-Kader Martín.** Farmacéutica. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Técnica, experta en metodología. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.

**Francisco Javier Bautista Paloma.** Farmacéutico. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Director del Plan de Armonización en Farmacia y Uso Adecuado de los Medicamentos en el Sistema Sanitario Público de Andalucía. Director de la Unidad de Gestión Clínica de Farmacia Hospitalaria del Hospital Virgen del Rocío (Sevilla).

**Alicia Bautista Pavés.** Médica. Especialista en Cardiología. Unidad de Gestión Clínica de Cardiología. Hospital San Cecilio (Granada).

**Carmen Beltrán Calvo.** Farmacéutica. Jefa del Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.

**José Antonio Castro Gómez.** Médico. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Almanjáyar. Unidad de Gestión Clínica Almanjáyar. Distrito de Atención Primaria Granada.

**Elena Hevia Álvarez.** Farmacéutica. Servicio de Promoción del Uso Racional del Medicamento. Subdirección de Farmacia y Prestaciones. Dirección General de Asistencia Sanitaria. Servicio Andaluz de Salud.

**Félix Igea Arisqueta.** Médico. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud El Guijo. Unidad de Gestión Clínica de Pozoblanco. Área Sanitaria Norte de Córdoba.

**María Dolores Jiménez Hernández.** Médica. Especialista en Neurología. Directora del Plan Andaluz de Atención al Ictus. Directora de la Unidad de

Gestión Clínica de Neurociencias del Hospital Virgen del Rocío (Sevilla).

**Rafael José López Alonso.** Médico. Especialista en Medicina Interna. Director de la Unidad de Gestión Clínica de Medicina Interna y Continuidad. Hospital Virgen de Valme (Sevilla).

**José Maestre Moreno.** Médico. Especialista en Neurología. Jefe de Sección. Unidad de Gestión Clínica de Neurociencias. Hospital Virgen de las Nieves (Granada).

**Sergio Márquez Peláez.** Economista. Área de Gestión Operativa y Economía de la Salud. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.

**Ángel Martínez Martínez.** Médico. Especialista en Cardiología. Director de la Unidad de Gestión Clínica Área del Corazón. Hospital Virgen del Rocío (Sevilla).

**Nieves Merino Kolly.** Médico. Especialista en Farmacología Clínica. Centro Andaluz de Farmacovigilancia. Unidad de Farmacología Clínica. Unidad de Gestión Clínica de Laboratorios Clínicos. Hospital Virgen del Rocío (Sevilla).

**Teresa Molina López.** Farmacéutica. Doctora en Farmacia. Directora de la Agencia de Evaluación de Tecnologías de Andalucía.

**María del Carmen Montero Balosa.** Farmacéutica de Atención Primaria. Unidad de Gestión Clínica de Farmacia de Atención Primaria Sevilla. Distrito Sanitario Aljarafe. (Sevilla)

**Ruth María Moya Rodríguez.** Médica. Especialista en Hematología. Servicio de Laboratorio. Hospital San Juan de Dios del Aljarafe. Consorcio Sanitario Público Aljarafe. Bormujos (Sevilla).

**José Antonio Navarro Caballero.** Economista. Jefe del Área de Gestión Operativa y Economía de la Salud. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.

**Francisco Javier Rodríguez Martorell.** Médico. Especialista en Hematología. Unidad de Gestión Clínica de Hematología Clínica. Hospital Virgen del Rocío (Sevilla).

**Antonio Romero Tabares.** Doctor en Medicina. Jefe del Servicio de Documentación e Información. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.

**María Dolores Vega Coca.** Farmacéutica. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Técnica, experta en metodología. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.

## ***Documentación***

**Rocío Rodríguez López.** Documentalista. Servicio de Documentación e Información. AETSA.

**Antonio Romero Tabares.**

### ***Revisión externa***

**Bernardo Santos Ramos.** Facultativo Especialista de Área de Farmacia Hospitalaria. Jefe de Sección de la Unidad de Gestión Clínica de Farmacia Hospitalaria del Hospital Virgen del Rocío.



## Índice

Conflicto de intereses .....	3
Autoría y colaboraciones .....	5
Listado de abreviaturas .....	12
Resumen ejecutivo .....	15
Executive summary .....	27
Introducción .....	37
Fibrilación auricular .....	37
Prevención de las complicaciones tromboembólicas .....	37
Anticoagulación oral para la prevención del ictus y la embolia sistémica....	40
Justificación .....	43
Grupo de trabajo .....	45
PARTE 1: Evaluación de eficacia y seguridad .....	47
Objetivos .....	49
Objetivos principales .....	49
Objetivos secundarios .....	49
Metodología .....	51
Búsqueda bibliográfica .....	51
Selección y lectura crítica de los estudios .....	51
Evaluación de la calidad .....	52
Extracción de los datos .....	52
Síntesis de los datos y análisis estadístico .....	52
Valoración de la heterogeneidad .....	54
Resultados .....	55
Resultados de la búsqueda bibliográfica de eficacia y seguridad .....	55
Selección de documentos para la revisión sistemática de eficacia y seguridad .....	55
Descripción de los documentos incluidos en la revisión sistemática de eficacia y seguridad .....	56
Calidad de los estudios .....	60
Principales diferencias en los criterios de inclusión de los ECAs .....	60
Características basales de los pacientes incluidos en los ECAs .....	61
Principales resultados de eficacia .....	62

Mortalidad por cualquier causa (MCC) .....	62
Mortalidad por causa vascular (MCV) .....	64
Ictus.....	66
Ictus o embolia sistémica (ES).....	69
Análisis de subgrupos.....	71
Infarto de miocardio (IM).....	82
Embolia sistémica (ES).....	85
Principales resultados de seguridad .....	87
Hemorragias.....	87
Hemorragia grave (HG) .....	88
Hemorragia intracraneal (HIC).....	100
Hemorragia gastrointestinal grave (HGG) .....	102
Hemorragia grave / no grave clínicamente relevante (HG/CR).....	104
Otras variables de seguridad .....	105
DISCUSIÓN .....	111
PARTE 2: Evaluación de la eficiencia.....	115
OBJETIVOS .....	116
METODOLOGÍA.....	117
RESULTADOS.....	119
Artículos de revisión.....	119
Evaluaciones económicas .....	119
Informe de análisis de impacto presupuestario .....	122
Artículos originales.....	123
Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prophylaxis in atrial fibrillation. ....	124
Estimación del impacto económico en Andalucía .....	129
Comparación de costes de las diferentes alternativas .....	129
Coste eficacia incremental (CEI) .....	129
Estimación del impacto económico .....	130
DISCUSIÓN .....	133
Conclusiones de eficacia, seguridad y eficiencia.....	135
Anexos .....	139
Anexo I. Formulario de declaración de conflicto de intereses.....	140
Anexo II. Estrategia de búsqueda de eficacia y seguridad. ....	142
Anexo III. Referencias excluidas por título y resumen en la revisión sistemática de eficacia y seguridad .....	145
Anexo IV. Referencias excluidas tras lectura del texto completo en la revisión	

sistemática de eficacia y seguridad .....	146
Anexo V. Calidad de los ECAs de eficacia y seguridad .....	147
Anexo VI. Calidad de la revisión sistemática de la CADTH .....	154
Anexo VII. Notificaciones asociadas a dabigatrán, rivaroxabán y apixabán en la base de datos <i>Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones Adversas</i> (FEDRA). .....	155
Anexo VIII. Referencias excluidas por título y resumen en la revisión sistemática de eficiencia .....	165
Anexo IX. Calidad de los estudios de eficiencia .....	166
Bibliografía.....	167

## Listado de abreviaturas

ACOs	Anticoagulantes orales
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AETSA	Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
AIAQS	Agència d'Informació Avaluació i Qualitat en Salut
AIP	Análisis de impacto presupuestario
AIT	Accidente isquémico transitorio
AVKs	Antagonistas de la vitamina K
AVAC	Años de vida ajustados por calidad
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CAFV	Centro Andaluz de Farmacovigilancia
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CMT	Comparaciones mixtas de tratamiento
CIT	Comparaciones indirectas de tratamiento
Cl <sub>cr</sub>	Aclaramiento de creatinina
CRD	Centre for Reviews and Dissemination
DC	Doble ciego
DE	Desviación estándar
DERP	Drug Effectiveness Review Project
EAs	Eventos adversos
ES	Embolia sistémica
EAGs	Eventos adversos graves
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EMA	European Medicines Agency (Agencia Europea del Medicamento)
EPAR	European Public Assessment Report (informe de evaluación público europeo)
ERG	Expert Review Group
ETS	Evaluación de tecnologías sanitarias
FA	Fibrilación auricular
FDA	Food and Drug Administration
GPC	Guía de práctica clínica
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
GUSTO	Global use of strategies to open occluded coronary arteries
HG	Hemorragia grave
HG / CR	Hemorragia grave / no grave clínicamente relevante
HGG	Hemorragia gastrointestinal grave

HIC	Hemorragia intracranial
IC	Intervalo de confianza
IM	Infarto de miocardio
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
INE	Instituto Nacional de Estadística
INR	International normalized ratio
ISPOR	International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research
ITT	Intención de tratar
IVA	Impuesto sobre el valor añadido
MA	Metaanálisis
MCC	Mortalidad por cualquier causa
MCV	Mortalidad por causa vascular
NCCHTA	National Coordinating Centre for Health Technology Assessment
NHS	National Health System
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NNT	Número necesario de pacientes a tratar
NNT <sub>B</sub>	Número necesario de pacientes a tratar para conseguir un beneficio
NNT <sub>D</sub>	Número necesario de pacientes a tratar para producir un daño
PP	Por protocolo
PVP	Precio de venta al público
RAR	Reducción absoluta del riesgo
RCUI	Ratio coste-utilidad incremental
RS	Revisión sistemática
SAS	Servicio Andaluz de Salud
SIGN <sub>50</sub>	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SSPA	Sistema Sanitario Público de Andalucía
SOT	Safety on treatment (análisis con la población de seguridad)
TEC	Technology Evaluation Centers
TIMI	Thrombolysis in myocardial infarction criteria for major bleeding
TRT <sub>c</sub>	Tiempo en rango terapéutico del centro
WoS	Web of Science



## Resumen ejecutivo

### **Introducción**

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardiaca sostenida más frecuentemente descrita en la práctica clínica, estimándose una prevalencia en la población general del 1-2%.

La FA se asocia con un riesgo sustancial de mortalidad y morbilidad, en gran medida derivada del desarrollo de ictus y otros episodios tromboembólicos. De hecho, la FA constituye un factor de riesgo independiente para el desarrollo de ictus, incrementando de 4-5 veces el riesgo de esta complicación. Por otra parte, la gravedad de los ictus isquémicos asociados a FA es mayor con respecto a los ictus que se producen en ausencia de FA.

La prevención de las complicaciones tromboembólicas asociadas a la FA se basa en el tratamiento antitrombótico con anticoagulantes orales o fármacos antiplaquetarios, en función del riesgo tromboembólico y hemorrágico de cada paciente. Las principales guías de práctica clínica coinciden en la recomendación de optar por el tratamiento anticoagulante en aquellos pacientes con riesgo tromboembólico elevado ( $\text{CHADS}_2 \geq 2$ ).

En la actualidad, se dispone de 4 anticoagulantes orales (ACOs), autorizados en España, con indicación en la prevención del ictus y la embolia sistémica (ES) en pacientes con FA no valvular. Concretamente, se trata de dos antagonistas de la vitamina K [warfarina (Aldocumar®) y acenocumarol (Sintrom®)], un inhibidor directo de la trombina [dabigatrán (Pradaxa®)] y un inhibidor directo del factor Xa [rivaroxabán (Xarelto®)]. Recientemente, otro inhibidor directo del factor Xa [apixabán (Eliquis®)] ha solicitado la autorización para su uso en la prevención de las complicaciones tromboembólicas asociadas a la FA no valvular. Dicha solicitud se encuentra en fase de evaluación por parte de las agencias reguladoras.

### **Objetivos**

- Evaluar la eficacia y seguridad de los nuevos anticoagulantes orales (dabigatrán / rivaroxabán / apixabán) versus los antagonistas de la vitamina K (warfarina / acenocumarol) para la prevención del ictus y de la ES en pacientes con FA no valvular.
- Evaluar la eficacia y seguridad de los nuevos anticoagulantes orales (dabigatrán / rivaroxabán / apixabán) versus los antagonistas de la vitamina K (warfarina / acenocumarol), por subgrupos de pacientes, en dicha indicación.
- Evaluar la eficacia y seguridad comparadas de los nuevos anticoagulantes orales (dabigatrán vs. rivaroxabán vs. apixaban) en pacientes con FA no valvular.
- Evaluar la eficiencia de los nuevos anticoagulantes orales en pacientes con FA no valvular, y estimar el impacto económico de su incorporación al arsenal terapéutico en Andalucía.

## Metodología

Para la realización del informe se constituyó un grupo multidisciplinar coordinado y dirigido por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA).

Para responder a los objetivos de eficacia y seguridad, se realizó una revisión sistemática de la literatura publicada en las principales bases de datos, hasta el 16 de enero de 2012. Los criterios de inclusión de la revisión sistemática fueron los siguientes: metanálisis (MA), revisiones sistemáticas (RS), informes de evaluación de tecnologías sanitarias o ensayos clínicos aleatorizados (ECAs), realizados para determinar la eficacia y/o seguridad de dabigatrán, rivaroxabán y/o apixabán, vs. warfarina y/o acenocumarol, en pacientes con FA no valvular. Se consideraron las siguientes variables de resultado: mortalidad por cualquier causa, mortalidad por causa vascular, ictus, embolia sistémica, ictus o embolia sistémica, infarto de miocardio, hemorragia grave, hemorragia grave o no grave clínicamente relevante, hemorragia intracraneal, hemorragia gastrointestinal grave, y otros eventos adversos.

Para responder al objetivo de eficiencia, se realizó una revisión exhaustiva de la literatura, basada en las búsquedas estructuradas realizadas previamente por el servicio de documentación de AETSA. En este caso, se consideraron para su inclusión los artículos o informes de evaluación con contenido económico (evaluaciones económicas completas tipo minimización de costes, coste-efectividad, coste-utilidad y coste beneficio, o análisis de impacto presupuestario).

La selección y lectura crítica de los estudios evaluados se realizó por un par de investigadores de manera independiente. Las discrepancias identificadas se resolvieron mediante discusión y, en caso de no alcanzar el consenso, se recurrió a la participación de un tercer evaluador.

La calidad de la evidencia se evaluó siguiendo la metodología propuesta por la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN<sub>50</sub>) para ECAs y RS / MA. En el caso de los estudios económicos, se empleó la guía CASPe para la lectura crítica de evaluaciones económicas.

A partir de los estudios seleccionados en la revisión sistemática de eficacia y seguridad, se extrajeron los siguientes datos: características basales de los pacientes incluidos en los ECAs, tamaño muestral, pérdidas, criterios de inclusión y exclusión, tipo de intervención, tiempo de seguimiento, tipo de análisis, y resultados para las variables consideradas. Todos los datos extraídos fueron revisados por dos investigadores de manera independiente.

Para cada una de las variables de eficacia y seguridad evaluadas, los resultados se presentaron en el siguiente orden:

- Resultados de los estudios individuales.
- Network metanálisis de comparaciones indirectas de tratamientos (CIT).
- Análisis de subgrupos (para las variables principales de eficacia y seguridad), en función de: tiempo en rango terapéutico del centro (TRTc), edad, puntuación CHADS2, uso previo de antagonistas de la vitamina K (AVKs), antecedentes de ictus o accidente isquémico transitorio (AIT), antecedentes de infarto de miocardio (IM), y función renal.

Para determinar la existencia de heterogeneidad entre los estudios incluidos en el metaanálisis en red de CIT, se realizó una valoración cualitativa de la misma, en base a: diferencias en los criterios de inclusión y exclusión de los estudios, características basales de los pacientes e intervenciones realizadas.

Los principales resultados de los estudios identificados en la revisión de la literatura económica se describieron agrupándolos por tipo de estudio.

Además de la revisión de la literatura, el análisis económico incluyó una comparación de los costes de las diferentes alternativas, una descripción del coste eficacia incremental, respecto a la terapia de referencia (antagonistas de la vitamina K), y una estimación del impacto económico que supondría la introducción de los nuevos ACOs en Andalucía.

## Resultados de eficacia y seguridad

Se identificaron 3 ECAs que cumplieron los criterios de inclusión de la revisión sistemática: los estudios RE-LY (dabigatrán vs. warfarina), ROCKET AF (rivaroxabán vs. warfarina) y ARISTOTLE (apixabán vs. warfarina). A continuación se resumen los resultados del análisis de los datos procedentes de estos estudios:

### Resultados de eficacia

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en **mortalidad por cualquier causa (MCC)** entre los nuevos ACOs y warfarina. Sólo apixabán presentó una reducción de la *odds* de MCC vs. warfarina que estuvo en el límite de la significación estadística [OR (IC95%): 0,89 (0,79 a 1,00)]. Al considerar los resultados de CIT, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la *odds* de MCC entre los nuevos ACOs.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en **mortalidad por causa vascular (MCV)** para dabigatrán 110 mg, dabigatrán 150 mg, ni rivaroxabán vs. warfarina; aunque dabigatrán 150 mg presentó una reducción de la *odds* de MCV frente a warfarina que estuvo en el límite de la significación estadística [OR (IC95%): 0,85 (0,72 a 1,00)]. No se dispone de resultados de MCV para apixabán. En las CIT, no se observaron diferencias en la *odds* de MCV entre rivaroxabán y dabigatrán (independientemente de la dosis).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la *odds* de **ictus** entre dabigatrán 110 mg, o rivaroxabán, y warfarina. En cambio, sí se observó una reducción significativa de la *odds* de ictus para dabigatrán 150 mg vs. warfarina [OR (IC95%): 0,64 (0,51 a 0,81); RAR (IC95%): -1,1% (-1,6% a -0,5%); NNT<sub>B</sub> (IC95%): 93 (63 a 200), correspondiente a un período de dos años] y para apixabán vs. warfarina [OR (IC95%): 0,79 (0,65-0,95); RAR (IC95%): -0,6% (-1,0% a -0,1%); NNT<sub>B</sub> (IC95%): 175 (100 a 1000), correspondiente a un período de 1,8 años]. En las CIT, no se observaron diferencias significativas en la *odds* de ictus entre los nuevos ACOs. Únicamente se observaron diferencias significativas para dabigatrán 150 mg vs. dabigatrán 110 mg [OR (IC95%): 0,70 (0,55 a 0,89)], considerando la evidencia directa procedente del estudio RE-LY.

Al considerar los resultados del análisis por protocolo (PP) del estudio ROCKET AF, todos los nuevos ACOs, a excepción de dabigatrán 110 mg, redujeron de manera estadísticamente significativa la *odds* de **ictus o ES**, con respecto a warfarina. No obstante, al considerar los resultados procedentes del análisis por intención de tratar (ITT), la reducción de la *odds* de ictus o ES para rivaroxabán vs. warfarina dejó de ser significativa [OR (IC95%): 0,91 (0,78 a 1,07)]. En el metaanálisis de CIT no se observaron diferencias estadísticamente significativas para la *odds* de ictus o ES entre

los nuevos ACOs; excepto en el caso de dabigatrán 150 mg vs. rivaroxabán, cuando se consideró el análisis por ITT [OR (IC95%): 0,71 (0,54 a 0,94)]. Esta diferencia no se observó al tener en cuenta los resultados del estudio ROCKET AF para la población PP. Al considerar la evidencia directa procedente del estudio RE-LY, se observó una diferencia estadísticamente significativa en la *odds* de *ictus* o *ES* para dabigatrán 150 mg vs. dabigatrán 110 mg [OR (IC95%): 0,72 (0,57 a 0,90)].

El **análisis de subgrupos** para la variable *ictus* o *ES* mostró lo siguiente:

Para **TRTc < 66%**, sólo dabigatrán 150 mg logró una reducción estadísticamente significativa de la *odds* de *ictus* o *ES* frente a warfarina [OR (IC95%): 0,54 (0,40 a 0,73)]; RAR (IC95%): -1,7% (-2,6% a -0,9%); NNT<sub>B</sub> (IC95%): 58 (38 a 111), correspondiente a un período de 2 años]. Para el resto de los nuevos ACOs, la OR osciló entre 0,79 (apixabán) y 0,91 (dabigatrán 110 mg), aunque ninguno de ellos presentó diferencias significativas vs. warfarina. Para **TRTc ≥ 66%**, ninguno de los nuevos ACOs consiguió una reducción estadísticamente significativa de la *odds* de *ictus* o *ES* vs. warfarina. La OR osciló en un rango comprendido entre 0,73 (rivaroxabán) y 0,90 (dabigatrán 110 mg).

En **menores de 75 años**, únicamente dabigatrán 150 mg logró una reducción estadísticamente significativa de la *odds* de *ictus* o *ES* frente a warfarina [OR (IC95%): 0,64 (0,46 a 0,87); RAR (IC95%): -1,0% (-1,7% a -0,3%); NNT<sub>B</sub> (IC95%): 99 (59 a 333), correspondiente a un período de 2 años]. En **pacientes con edad ≥ 75 años**, tanto rivaroxabán [OR (IC95%): 0,65 (0,49 a 0,87)], como dabigatrán 150 mg [OR (IC95%): 0,66 (0,48 a 0,90)] y apixabán [OR (IC95%): 0,71 (0,53 a 0,95)] lograron una reducción estadísticamente significativa de la *odds* de *ictus* o *ES* frente a warfarina.

En **pacientes con CHADS<sub>2</sub> < 2**, ninguno de los nuevos ACOs logró una reducción estadísticamente significativa de la *odds* de *ictus* o *ES* vs. warfarina. En el caso de rivaroxabán estos resultados no estuvieron disponibles, ya que estos pacientes no fueron incluidos en el estudio ROCKET AF. Para el subgrupo con **CHADS<sub>2</sub> ≥ 2**, considerando en todos los estudios el análisis por ITT, sólo dabigatrán 150 mg [OR (IC95%): 0,67 (0,52 a 0,85)] y apixabán [OR (IC95%): 0,78 (0,63 a 0,95)] lograron una reducción estadísticamente significativa de la *odds* de *ictus* o *ES* frente a warfarina; aunque al tener en cuenta los resultados del análisis PP del estudio ROCKET AF, también se observó una reducción estadísticamente significativa de la *odds* de *ictus* o *ES* para rivaroxabán vs. warfarina [OR (IC95%): 0,78 (0,64 a 0,95)].

En **pacientes naïve**, tanto dabigatrán 150 mg, como rivaroxabán consiguieron una reducción estadísticamente significativa de la *odds* de *ictus* o *ES* vs. warfarina [OR (IC95%): 0,64 (0,46 a 0,88) y 0,76 (0,58 a 0,99) para dabigatrán 150 mg y rivaroxabán, respectivamente]. En los **pacientes no naïve** (tratados previamente con AVKs), dabigatrán 110 mg fue el único que no consiguió una reducción estadísticamente significativa de la *odds* de *ictus* o *ES* vs. warfarina. La OR (IC95%) de *ictus* o *ES* vs. warfarina fue de 0,66 (0,49 a 0,89) para dabigatrán 150 mg, 0,73 (0,56 a 0,95) para apixabán y 0,76 (0,58 a 0,99) rivaroxabán.

En **pacientes sin antecedentes de ictus o AIT**, tanto dabigatrán 150 mg [OR (IC95%): 0,60 (0,45 a 0,79)], como rivaroxabán [OR (IC95%): 0,71 (0,53 a 0,94)] lograron una reducción estadísticamente significativa de la *odds* de *ictus* o *ES* frente a warfarina. En **pacientes con antecedentes de ictus o AIT**, ninguno de los nuevos ACOs consiguió una reducción estadísticamente significativa de la *odds* de *ictus* o *ES* vs. warfarina. La OR osciló en un rango comprendido entre 0,75 (dabigatrán 150 mg) y 0,98 (rivaroxabán). No se dispone de los resultados del análisis de subgrupos en función de los antecedentes de ictus / AIT para apixabán.

Únicamente se dispone de los resultados correspondientes a rivaroxabán para el análisis de subgrupos **en función de los antecedentes de IM**. No se observaron

diferencias estadísticamente significativas entre rivaroxabán y warfarina, en cuanto a la *odds* de *ictus* o *ES*, en ninguno de los subgrupos considerados (sin antecedentes de IM / con antecedentes de IM).

Para el análisis de subgrupos en función del aclaramiento de creatinina ( $Cl_{Cr}$ ), únicamente se dispone de los resultados correspondientes a rivaroxabán y apixabán. En pacientes con  $Cl_{Cr} < 50$  mL/min o  $Cl_{Cr} > 80$  mL/min, no se observaron diferencias en la *odds* de *ictus* o *ES* entre los nuevos ACOs y warfarina. En pacientes con  $Cl_{Cr} = 50-79$  mL/min, tampoco se observaron diferencias en la *odds* de *ictus* o *ES* entre rivaroxabán y warfarina. En cambio, sí se observó una reducción estadísticamente significativa de la *odds* de *ictus* o *ES* para apixabán vs. warfarina [OR (IC95%): 0,73 (0,55 a 0,97)].

Retomando el análisis con la totalidad de los pacientes incluidos en los ECAs, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la *odds* de *IM* entre los nuevos ACOs y warfarina, excepto en el caso de dabigatran 150 mg [OR (IC95%): 1,41 (1,02 a 1,95); IAR (IC95%): 0,4% (0,0% a 0,8%)], según los datos presentados en la publicación original del estudio RE-LY. No obstante, al considerar los resultados presentados posteriormente a la FDA (por parte del laboratorio comercializador), este incremento de la *odds* de *IM* dejó de ser estadísticamente significativo [OR (IC95%): 1,29 (0,95 a 1,74)]. En el metaanálisis de CIT se observó un incremento estadísticamente significativo de la *odds* de *IM* para dabigatrán (independientemente de la dosis), con respecto a rivaroxabán y apixabán. La OR (IC95%) osciló en un rango comprendido entre 1,76 (1,16 a 2,67), para dabigatrán 150 mg vs. rivaroxabán, y 1,56 (1,01 a 2,40), para la comparación entre dabigatrán 110 mg y apixabán. No se observaron diferencias significativas, en cuanto a la *odds* de *IM*, entre rivaroxabán y apixabán.

Tan sólo rivaroxabán presentó una reducción estadísticamente significativa de la *odds* de *ES* vs. warfarina [OR (IC95%): 0,23 (0,09-0,60); RAR (IC95%): -0,2% (-0,4% a -0,1%); NNT<sub>B</sub> (IC95%): 417 (250 a 1.000), correspondiente a un período de 1,9 años]. No se observaron, por tanto, diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la *odds* de *ES* entre dabigatrán (independientemente de la dosis), o apixabán, y warfarina. En las CIT se observó que rivaroxabán reduce la *odds* de *ES* vs. apixabán de forma estadísticamente significativa [OR (IC95%): 0,26 (0,08 a 0,85)]. Para el resto de comparaciones indirectas entre los nuevos ACOs no se hallaron diferencias significativas.

## Resultados de seguridad

Dabigatrán 110 mg y apixabán lograron una reducción significativa de la *odds* de **hemorragia grave (HG)** vs. warfarina [OR (IC95%): 0,80 (0,69 a 0,93) y 0,69 (0,60 a 0,80), respectivamente]. No se encontraron diferencias significativas respecto a la *odds* de *HG* para dabigatrán 150 mg, ni rivaroxabán, vs. warfarina. En las CIT se observó un incremento significativo de la *odds* de *HG* para dabigatrán 150 mg vs. apixabán [OR (IC95%): 1,36 (1,11 a 1,67)]. Del mismo modo, la *odds* de *HG* se incrementó significativamente para rivaroxabán cuando se comparó con apixabán [OR (IC95%): 1,49 (1,22 a 1,83)] y con dabigatrán 110 mg [OR (IC95%): 1,29 (1,05 a 1,59)]. La evidencia directa procedente del estudio RE-LY mostró un incremento de la *odds* de *HG* para dabigatrán 150 mg vs. dabigatrán 110 mg al borde de la significación estadística [OR (IC95%): 1,17 (1,00 a 1,35)]. No se observaron diferencias significativas entre dabigatrán 110 mg y apixabán, ni tampoco entre dabigatrán 150 mg y rivaroxabán.

El **análisis de subgrupos** para la variable *HG* mostró lo siguiente:

Para **TRTc < 66%**, rivaroxabán fue el único de los nuevos ACOs que no logró una reducción significativa de la *odds* de *HG*, con respecto a warfarina. Para el resto de los nuevos ACOs, la OR (IC95%) osciló entre el 0,57 (0,45 a 0,71) de apixabán y el 0,76 (0,62 a 0,94) de dabigatrán 150 mg. En el subgrupo con **TRTc ≥ 66%**, apixabán fue el

único tratamiento asociado con una reducción significativa de la *odds* de *HG*, con respecto a warfarina [OR (IC95%): 0,81 (0,67 a 0,98); RAR (IC95%): -1,0% (-1,9% a -0,1%); NNT<sub>B</sub> (IC95%): 102 (53 a 1.000), correspondiente a un período de 1,8 años]. En cambio, rivaroxabán se asoció con un incremento significativo de la *odds* de *HG* vs. warfarina en este subgrupo de pacientes [OR (IC95%): 1,30 (1,01 a 1,69); IAR (IC95%): 1,7% (0,0% a 3,4%)]. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la *odds* de *HG* entre dabigatrán (ambas dosis) y warfarina.

En **menores de 75 años**, todos los nuevos ACOs, excepto rivaroxabán, lograron una reducción significativa de la *odds* de *HG* vs. warfarina. La OR (IC95%) osciló entre el 0,62 (0,49 a 0,77) de dabigatrán 110 mg y el 0,73 (0,60 a 0,89) de apixabán. En el subgrupo con **edad ≥ 75 años**, apixabán fue el único tratamiento asociado con una reducción significativa de la *odds* de *HG*, con respecto a warfarina [OR (IC95%): 0,65 (0,53 a 0,80); RAR: -2,6% (-3,9% a -1,3%); NNT<sub>B</sub> (IC95%): 38 (26 a 77), correspondiente a un período de 1,8 años]. Para el resto de nuevos ACOs, no se observaron diferencias significativas en la *odds* de *HG* vs. warfarina.

En pacientes con **CHADS<sub>2</sub> < 2**, dabigatrán 110 mg y apixabán lograron una reducción significativa de la *odds* de *HG*, con respecto a warfarina [OR (IC95%): 0,65 (0,47 a 0,89) y 0,59 (0,44 a 0,79), respectivamente]. En el caso de dabigatrán 150 mg, la reducción de la *odds* de *HG* vs. warfarina no alcanzó la significación estadística. No se dispone de resultados para rivaroxabán en este subgrupo de pacientes, ya que los individuos con CHADS<sub>2</sub> < 2 no fueron incluidos en el estudio ROCKET AF. En el subgrupo con **CHADS<sub>2</sub> ≥ 2**, apixabán fue el único tratamiento asociado con una reducción significativa de la *odds* de *HG* vs. warfarina [OR (IC95%): 0,73 (0,62 a 0,87); RAR (IC95%): -1,4% (-2,2% a -0,7%); NNT<sub>B</sub> (IC95%): 70 (45 a 143)]. El resto de nuevos ACOs no presentaron diferencias significativas en la *odds* de *HG* vs. warfarina.

En pacientes **naïve**, apixabán fue el único de los nuevos ACOs que logró una reducción significativa de la *odds* de *HG* vs. warfarina [OR (IC95%): 0,74 (0,59 a 0,93); RAR (IC95%): -1,2% (-2,1% a -0,3%); NNT<sub>B</sub> (IC95%): 83 (48 a 333), correspondiente a un período de 1,8 años]. En el subgrupo de pacientes **tratados previamente con AVKs**, dabigatrán 110 mg y apixabán consiguieron una reducción significativa de la *odds* de *HG*, con respecto a warfarina [OR (IC95%): 0,73 (0,60 a 0,90) y 0,66 (0,55 a 0,80), respectivamente]. No se hallaron diferencias significativas para dabigatrán 150 mg, ni rivaroxabán, vs. warfarina.

Para el análisis de subgrupos en función de los antecedentes de ictus / ES / AIT, únicamente se dispone de los resultados correspondientes a dabigatrán y rivaroxabán. En pacientes **sin antecedentes de ictus / ES / AIT**, dabigatrán 110 mg fue el único que presentó una reducción significativa de la *odds* de *HG* vs. warfarina [OR (IC95%): 0,84 (0,71 a 0,99); RAR (IC95%): -1,0% (-2,0% a 0%)]. En el subgrupo de pacientes que habían sufrido un **ictus / ES / AIT previo**, de nuevo dabigatrán 110 mg fue el único que logró una reducción de la *odds* de *HG* vs. warfarina [OR (IC95%): 0,68 (0,50 a 0,94); RAR (IC95%): -2,3% (-4,3% a -0,4%); NNT<sub>B</sub> (IC95%): 43 (23 a 250), correspondiente a un período de 2 años].

Únicamente se dispone de los resultados correspondientes a rivaroxabán para el análisis de subgrupos **en función de los antecedentes de IM**. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre rivaroxabán y warfarina, en cuanto a la *odds* de *HG*, en ninguno de los subgrupos considerados (sin antecedentes de IM / con antecedentes de IM).

En pacientes con **Cl<sub>cr</sub> < 50 ml/min**, tan sólo apixabán logró una reducción significativa de la *odds* de *HG* vs. warfarina [OR (IC95%): 0,49 (0,37 a 0,66); RAR (IC95%): -4,5% (-6,3% a -2,7%); NNT<sub>B</sub> (IC95%): 22 (16 a 37), correspondiente a un

período de 1,8 años]. No se observaron diferencias significativas en la *odds* de *HG* entre el resto de los nuevos ACOs y warfarina. En pacientes con  $Cl_{Cr} = 50-79$  ml/min, dabigatrán 110 mg y apixabán redujeron de forma significativa la *odds* de *HG* vs. warfarina [OR (IC95%): 0,76 (0,61 a 0,94) y 0,77 (0,62 a 0,95), respectivamente]. Para dabigatrán 150 mg y rivaroxabán, no se hallaron diferencias significativas en la *odds* de *HG* vs. warfarina. En el subgrupo de pacientes con  $Cl_{Cr} > 80$  ml/min, únicamente dabigatrán 110 mg logró reducir de forma estadísticamente significativa la *odds* de *HG* vs. warfarina [OR (IC95%): 0,59 (0,42 a 0,82); RAR (IC95%): -2,0% (-3,3% a -0,8%);  $NNT_B$ (IC95%): 50 (30 a 125), correspondiente a un período de 2 años]. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la *odds* de *HG* entre el resto de nuevos ACOs y warfarina.

Retomando el análisis con la totalidad de los pacientes incluidos en los ECAs, todos los nuevos ACOs lograron una reducción significativa de la *odds* de **hemorragia intracraneal (HIC)** vs. warfarina. La OR (IC95%) osciló entre 0,30 (0,19 a 0,46), para dabigatrán 110 mg vs. warfarina, y 0,65 (0,46 a 0,92), para rivaroxabán vs. warfarina. En el metanálisis de CIT, se observó un incremento significativo de la *odds* de *HIC* para rivaroxabán, con respecto a dabigatrán 110 mg [OR (IC95%): 2,17 (1,24 a 3,80)]. Para el resto de comparaciones indirectas, no se observaron diferencias significativas entre los tratamientos evaluados. Tampoco se observaron diferencias significativas entre las diferentes dosis de dabigatran al considerar la evidencia directa del estudio RE-LY.

Dabigatrán 150 mg y rivaroxabán mostraron un incremento significativo de la *odds* de **hemorragia gastrointestinal grave (HGG)** vs. warfarina [OR (IC95%): 1,49 (1,18 a 1,87) y 1,60 (1,29 a 1,98), respectivamente]. En el caso de dabigatrán 110 mg y apixabán, no se observaron diferencias significativas en la *odds* de *HGG*, con respecto a warfarina. En el metaanálisis de CIT, se observó un incremento significativo de la *odds* de *HGG* para dabigatrán 150 mg y rivaroxabán, con respecto a apixabán [OR (IC95%): (1,69 (1,19 a 2,41) y 1,82 (1,29 a 2,56), respectivamente]. Del mismo modo, rivaroxabán se asoció con un incremento significativo de la *odds* de *HGG* vs. dabigatrán 110 mg [OR (IC95%): 1,50 (1,08 a 2,08)]. Asimismo, al considerar la evidencia directa procedente del estudio RE-LY, se observó un incremento significativo de la *odds* de *HGG* para dabigatran 150 mg vs. dabigatran 110 mg [OR (IC95%): 1,39 (1,11 a 1,74)]. No se observaron diferencias significativas, en cuanto a la *odds* de *HGG*, entre dabigatrán 110 mg y apixabán, ni tampoco entre dabigatrán 150 mg y rivaroxabán.

La variable **hemorragia grave / no grave clínicamente relevante (HG/CR)** únicamente se evaluó en los estudios ROCKET AF y ARISTOTLE, por lo que no se dispone de resultados para dabigatrán. Tan sólo apixabán logró una reducción significativa de la *odds* de *HG/CR* vs. warfarina [OR (IC95%): 0,67 (0,61 a 0,75); RAR (IC95%): -2,9% (-3,7% a -2,1%);  $NNT_B$  (IC95%): 34 (27 a 48), correspondiente a un período de 1,8 años]. En las CIT se observó un incremento significativo de la *odds* de *HG/CR* para rivaroxabán vs. apixabán [OR (IC95%): 1,54 (1,35 a 1,75)].

En general, la incidencia total de eventos adversos (EAs) fue similar entre warfarina y las diferentes alternativas evaluadas. Tampoco se observaron diferencias significativas entre los tratamientos en cuanto a la incidencia total de eventos adversos graves (EAGs). En el caso de rivaroxabán y apixabán, las tasas de retiradas por EAs fueron similares a las de warfarina. No obstante, las retiradas por EAGs fueron significativamente más frecuentes para dabigatrán (ambas dosis), con respecto a warfarina ( $p < 0,001$ ). No se hallaron diferencias significativas, en cuanto al perfil de seguridad hepática, entre los nuevos ACOs y warfarina.

## **Resultados de eficiencia e impacto presupuestario**

En la revisión de la literatura se localizaron dos artículos de revisión, dos informes de evaluación económica [uno de la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), y otro del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)], un informe de análisis de impacto presupuestario y 5 artículos originales (todos análisis coste-utilidad de buena calidad). La información proporcionada por la literatura indica que no hay razones para dudar que dabigatrán sea un tratamiento eficiente, en términos de coste-utilidad (coste por AVAC), para el conjunto de los pacientes para los que está indicado, con los umbrales de disponibilidad a pagar habitualmente considerados. Sin embargo, la administración de dabigatrán no puede considerarse económicamente eficiente para el subgrupo de pacientes con un buen control del INR. El único trabajo que comparó otras alternativas (rivaroxabán y apixabán) frente a warfarina mostró que eran alternativas dominadas por dabigatrán. Por otra parte, el elevado coste de tratamiento de los nuevos ACOs y el alto número de pacientes susceptibles de ser tratados hace que el impacto presupuestario de la utilización de estos fármacos sea muy elevado.

## **Conclusiones de eficacia, seguridad y eficiencia**

### **Relacionadas con la eficacia y seguridad de los nuevos ACOs vs. warfarina**

1. **Dabigatrán 110 mg** no demuestra superioridad frente a warfarina en ninguna de las variables de eficacia consideradas. Se asocia a más *IM* que warfarina, aunque no de manera estadísticamente significativa. En comparación con warfarina, reduce significativamente las *HGs* y las *HICs*, aunque no las *HGGs*. No presenta diferencias frente a warfarina en cuanto a incidencia de *EAGs*, aunque se asocia con un incremento significativo de dispepsia y de retiradas por *EAGs*.
2. **Dabigatrán 150 mg** reduce significativamente los *ictus* y los *ictus o ES*, en comparación con warfarina. Asimismo, se asocia a una tendencia preventiva de la *MCV* que roza la significación estadística. No obstante, no muestra diferencias significativas frente a warfarina en *MCC*, ni en *ES*. Se asocia a más *IM* que warfarina, si bien los datos no son concluyentes. No presenta diferencias frente a warfarina en cuanto a *HGs*, aunque se asocia con una reducción significativa de las *HICs* y con un incremento significativo de las *HGGs*. Al igual que dabigatrán 110 mg, se asocia con un incremento significativo de dispepsia y de retiradas por *EAGs* con respecto a warfarina.
3. **Rivaroxabán** reduce significativamente las *ES* (análisis SOT) y los *ictus o ES* (análisis PP), en comparación con warfarina. Sin embargo, no muestra diferencias frente a warfarina, en cuanto a *ictus o ES*, cuando se analiza por ITT. No presenta diferencias significativas con respecto a warfarina en *MCC*, ni *MCV*, ni *IM*. Tampoco en *HGs*, ni en *HG/CRs*, aunque se asocia con una reducción significativa de las *HICs* y con un incremento significativo de las *HGGs*. Se asocia también con un incremento significativo de epistaxis y hematuria frente a warfarina.
4. **Apixabán** reduce significativamente los *ictus* y los *ictus o ES*, en comparación con warfarina. Asimismo, se asocia a una tendencia preventiva de la *MCC* que roza la significación estadística. No presenta diferencias frente a warfarina en *IM*, ni en *ES*. Reduce significativamente las *HGs*, las *HG/CRs* y las *HICs*, aunque no presenta diferencias frente a warfarina en cuanto a *HGGs*.

**Relacionadas con la eficacia y seguridad de los nuevos ACOs vs. warfarina, por subgrupos de pacientes**

5. Para **TRTc < 66%**, sólo dabigatrán 150 mg reduce significativamente los *ictus o ES* con respecto a warfarina. Todos los nuevos ACOs, excepto rivaroxabán, se asocian a una reducción significativa de las *HGs* frente a warfarina. Para **TRTc ≥ 66%**, ninguno de los nuevos ACOs logra reducir significativamente los *ictus o ES* con respecto a warfarina. Excepto apixabán, ninguno de ellos reduce de forma significativa las *HGs* frente a warfarina. En el caso de rivaroxabán, éste se asocia además a un incremento significativo de las mismas.
6. En **menores de 75 años**, dabigatrán 150 mg es el único de los nuevos ACOs que reduce de forma significativa los *ictus o ES*, en comparación con warfarina. Todos los nuevos ACOs, excepto rivaroxabán, reducen significativamente las *HGs* frente a warfarina. En pacientes con **edad ≥ 75 años**, todos los nuevos ACOs, excepto dabigatrán 110mg, se asocian a una reducción significativa de los *ictus o ES* con respecto a warfarina. Excepto apixabán, ninguno de ellos reduce de forma significativa las *HGs* frente a warfarina.
7. En pacientes con **CHADS<sub>2</sub> < 2**, ninguno de los nuevos ACOs reduce significativamente los *ictus o ES*, en comparación con warfarina. Únicamente dabigatrán 110 mg y apixabán se asocian a una reducción significativa de las *HGs* frente a warfarina. No hay evidencia para rivaroxabán en este subgrupo de pacientes. En pacientes con **CHADS<sub>2</sub> ≥ 2**, sólo dabigatrán 150 mg y apixabán reducen de forma significativa los *ictus o ES* frente a warfarina (análisis ITT). Apixabán es el único que reduce significativamente las *HGs*, en comparación con warfarina.
8. En pacientes **AVK naïve**, sólo dabigatrán 150 mg y rivaroxabán reducen significativamente los *ictus o ES* frente a warfarina. Apixabán es el único de los nuevos ACOs que reduce de forma significativa las *HGs*, en comparación con warfarina. En pacientes **tratados previamente con AVKs**, todos los nuevos ACOs, excepto dabigatrán 110 mg, reducen significativamente los *ictus o ES* con respecto a warfarina. Sólo dabigatrán 110 mg y apixabán se asocian a una reducción significativa de las *HGs* frente a warfarina.
9. En pacientes **sin antecedentes de ictus o AIT**, tanto dabigatrán 150 mg, como rivaroxabán reducen significativamente los *ictus o ES* frente a warfarina; no observándose diferencias para dabigatrán 110 mg vs. warfarina. En cuanto a las *HGs*, sólo dabigatrán 110 mg se asocia a una reducción significativa de las mismas. En pacientes **con antecedentes de ictus o AIT**, ni dabigatrán (independientemente de la dosis), ni rivaroxabán se asocian a una reducción significativa de los *ictus o ES* frente a warfarina. Sólo dabigatrán 110 mg reduce significativamente las *HGs* con respecto a warfarina. (No se dispone de evidencia relativa a apixabán para este análisis).
10. En comparación con warfarina, rivaroxabán no reduce de forma significativa los *ictus o ES*, ni tampoco las *HGs*, con independencia de los **antecedentes de IM**. (Únicamente se dispone de la evidencia relativa a rivaroxabán para este análisis).
11. En pacientes con **insuficiencia renal moderada-severa (Cl<sub>Cr</sub> < 50 ml/min)**, ni rivaroxabán, ni apixabán reducen de forma significativa los *ictus o ES* frente a warfarina. (No se dispone de evidencia relativa a dabigatrán para esta variable, en función del Cl<sub>Cr</sub>). Apixabán es el único de los nuevos ACOs que se asocia a una reducción significativa de las *HGs*, con respecto a warfarina. En pacientes con **insuficiencia renal leve (Cl<sub>Cr</sub> = 50-79 ml/min)**, apixabán reduce

significativamente los *ictus* o *ES*, en comparación con warfarina; no observándose diferencias para rivaroxabán vs. warfarina. En cuanto a las *HGs*, sólo dabigatrán 110 mg y apixabán se asocian a una reducción significativa de las mismas. En pacientes con **función renal normal ( $Cl_{Cr} > 80$  ml/min)**, ni rivaroxabán, ni apixabán reducen de forma significativa los *ictus* o *ES* frente warfarina. Dabigatrán 110 mg es el único de los nuevos ACOs que reduce significativamente las *HGs*, en comparación con warfarina.

### **Relacionadas con la eficacia y seguridad comparada de los nuevos ACOs**

12. No se observan diferencias significativas entre los nuevos ACOs en cuanto a **MCC**.
13. No se observan diferencias significativas en **MCV** entre dabigatrán (independientemente de la dosis) y rivaroxabán. (No se dispone de evidencia relativa a apixabán para esta variable).
14. No se observan diferencias significativas entre los nuevos ACOs en cuanto a la prevención de **ictus**, a excepción de dabigatrán 150 mg, que los reduce significativamente frente a dabigatrán 110 mg.
15. Dabigatrán 150 mg se asocia a una reducción significativa de los **ictus o ES**, en comparación con dabigatrán 110 mg y rivaroxabán (análisis ITT). No se observan diferencias para el resto de comparaciones entre los nuevos ACOs.
16. Dabigatrán (independientemente de la dosis) incrementa de forma significativa los **IM**, en comparación con rivaroxabán y apixabán.
17. Rivaroxabán reduce significativamente las **ES** frente a apixabán, no observándose diferencias entre el resto de los nuevos ACOs.
18. Dabigatrán 150 mg y rivaroxabán incrementan de forma significativa las **HGs** con respecto a apixabán. En comparación con dabigatrán 110 mg, rivaroxabán también incrementa significativamente las *HGs*, y dabigatrán 150 mg se asocia a un incremento de las mismas que roza la significación estadística. No se observan diferencias significativas entre dabigatrán 150 mg y rivaroxabán, ni tampoco entre dabigatrán 110 mg y apixabán.
19. No se observan diferencias en cuanto a **HICs** entre los nuevos ACOs, excepto en el caso de rivaroxabán, que las incrementa significativamente frente a dabigatrán 110 mg.
20. Dabigatrán 150 mg y rivaroxabán se asocian a un incremento significativo de las **HGGs**, en comparación con dabigatrán 110 mg y apixabán. No se observan diferencias entre dabigatrán 150 mg y rivaroxabán, ni tampoco entre dabigatrán 110 mg y apixabán.
21. Rivaroxabán incrementa significativamente las **HG/CRs** frente a apixabán. (No se dispone de evidencia relativa a dabigatrán para esta variable).

***Relacionadas con la eficiencia de los nuevos ACOs***

22. Según la evidencia analizada, dabigatrán es un tratamiento eficiente, en términos de coste-utilidad (coste por AVAC), para el conjunto de pacientes a tratar, si se consideran los umbrales de disponibilidad a pagar por AVAC habitualmente utilizados.
23. Dabigatrán no puede considerarse una alternativa de tratamiento eficiente, en términos de coste-utilidad (coste por AVAC), para el subgrupo de pacientes con buen control del INR, si se consideran los umbrales de disponibilidad a pagar por AVAC habitualmente usados.
24. Según la evidencia disponible sobre eficiencia comparada de los nuevos ACOs, apixabán y rivaroxabán resultan alternativas dominadas, en términos de coste-utilidad, por dabigatrán.
25. El coste del tratamiento de los nuevos ACOs (considerablemente superior al de los AVKs), y el alto número de pacientes susceptibles de ser tratados, hacen que el impacto presupuestario de la introducción de estos fármacos sea muy elevado.



## Executive summary

### New oral anticoagulants for the prevention of stroke and systemic embolism in non-valvular atrial fibrillation

#### Introduction

Atrial fibrillation (AF) is the most frequent sustained cardiac arrhythmia described in clinical practice, with an estimated prevalence in the general population of 1-2%.

AF is associated with a substantial risk of mortality and morbidity, largely derived from the development of stroke and other thromboembolic episodes. In fact, AF constitutes an independent risk factor for the development of stroke, increasing the risk of this complication 4-5 fold. Furthermore, the severity of ischaemic stroke associated with AF is greater with respect to strokes that occur in the absence of AF.

The prevention of the thromboembolic complications associated with AF is based on antithrombotic therapy with oral anticoagulants or antiplatelet drugs, based on the thromboembolic and haemorrhagic risk in each patient. The main clinical practice guidelines agree in the recommendation of opting for anticoagulant therapy in those patients with high thromboembolic risk (CHADS<sub>2</sub> ≥ 2).

Currently, there are 4 oral anticoagulants (OACs) available that are authorised in Spain, with indication for the prevention of stroke and systemic embolism (SE) in patients with non-valvular AF. Specifically, there are two vitamin K antagonists [warfarin (Aldocumar®) and acenocumarol (Sintrom®)], a direct thrombin inhibitor [dabigatran (Pradaxa®)] and a direct factor Xa inhibitor [rivaroxaban (Xarelto®)]. Recently, approval has been requested for another direct factor Xa inhibitor [apixaban (Eliquis®)] for its use in the prevention of the thromboembolic complications associated with non-valvular AF. This request is currently under evaluation by the regulatory agencies.

#### Objectives

- Evaluation of the efficacy and safety of the new oral anticoagulants (NOACs) (dabigatran / rivaroxaban / apixaban) vs. the vitamin K antagonists (warfarin / acenocumarol) for the prevention of stroke and SE in patients with non-valvular AF.
- Evaluation of the efficacy and safety of the NOACs (dabigatran / rivaroxaban / apixaban) vs. the vitamin K antagonists (warfarin / acenocumarol), for subgroups of patients, in this indication.
- Evaluation of the comparative efficacy and safety of the NOACs (dabigatran vs. rivaroxaban vs. apixaban) in patients with non-valvular AF.
- Evaluation of the efficiency of the NOACs in patients with non-valvular AF, and to consider the economic impact of their incorporation into the therapeutic arsenal in Andalusia.

## Methodology

For the accomplishment of the report a multidisciplinary group was constituted, coordinated and directed by the Andalusian Agency for Health Technology Assessment (AETSA).

In order to meet the efficacy and safety objectives, a systematic review of the published literature was carried out in the main data bases, up to 16 January 2012. The inclusion criteria of the systematic review were as follows: meta-analyses (MAs), systematic reviews (SRs), health technology assessment reports or randomised clinical trials (RCTs) made to determine the efficacy and/or safety of dabigatran, rivaroxaban and/or apixaban, vs. warfarin and/or acenocumarol, in patients with non-valvular AF. The following outcomes were considered: all cause mortality, mortality from vascular cause, stroke, systemic embolism, stroke or systemic embolism, myocardial infarction, major bleeding, major and non major clinically relevant bleeding, intracranial bleeding, serious gastrointestinal bleeding, and other adverse events.

In order to meet the efficiency objective, an exhaustive review of the literature was made based on the literature searches previously made by the documentation department of AETSA. In this case, articles or assessment reports with economic content (full economic assessments such as minimization of costs, cost-effectiveness, cost-utility and cost benefit, or budget impact analysis) were considered for inclusion.

Selection and critical appraisal of the literature were made independently by two independent review authors. Any uncertainties were resolved by discussion and consensus with a third review author.

The quality of the evidence was assessed following the methodology proposed by the *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN50) for RCTs and SRs/MAs. In the economic studies, the CASPe guideline was considered.

From the studies selected in the systematic review of efficacy and safety, the following data were extracted: baseline characteristics of the patients included in the RCTs, sample size, missing data, inclusion and exclusion criteria, type of intervention, follow-up time, type of analysis, and outcomes. All the extracted data were reviewed independently by two review authors.

For each outcome, the results were presented in the following order:

- Results of individual clinical trials.
- Network meta-analysis.
- Subgroup analysis (for the main efficacy and safety outcomes), based on: time in therapeutic range of the centre (TTRc), age, CHADS<sub>2</sub> score, previous use of vitamin K antagonists (VKAs), history of stroke or transitory ischaemic attack (TIA), history of myocardial infarction (MI), and renal function.

To determine the existence of heterogeneity among the studies included in the net To determine heterogeneity across studies in the network meta-analysis, we qualitatively assess differences in the inclusion and exclusion criteria of the studies, baseline characteristics of the patients and interventions performed.

The main results of the economic literature review were described, grouping them by study type.

In addition to the literature review, the economic analysis included a comparison of the costs of the different alternatives, incremental cost-effectiveness, compared to vitamin K antagonists, and the economic impact associated with the introduction of the NOACs in Andalusia.

## **Efficacy and safety outcomes**

Three RCTs were identified that met the inclusion criteria of the systematic review: RE-LY (dabigatran vs. warfarin), ROCKET-AF (rivaroxaban vs. warfarin) and ARISTOTLE (apixaban vs. warfarin). The results of the analysis of the data from these studies are given below:

### **Efficacy results**

No statistically significant differences were observed in **all-cause mortality (ACM)** between the NOACs and warfarin. Only apixaban was associated with a reduction in ACM vs. warfarin which was of borderline statistical significance [OR (CI95%): 0.89 (0.79 to 1.00)]. Regarding the indirect treatment comparisons (ITCs) results, no statistically significant differences in *odds* were observed between the NOACs.

No statistically significant differences were observed in **mortality from vascular cause (MVC)** for dabigatran 110 mg, dabigatran 150 mg, or rivaroxaban vs. warfarin; although dabigatran 150 mg vs. warfarin was associated with a reduction in MVC which was of borderline statistical significance [OR (CI95%): 0.85 (0.72 to 1.00)]. Results for apixaban were not available. In the ITCs, no differences in *odds* were observed between rivaroxaban and dabigatran (at any doses).

No statistically significant differences in **stroke** were observed between dabigatran 110 mg, or rivaroxaban, relative to warfarin. However, a significant reduction of *stroke* was observed for dabigatran 150 mg vs. warfarin [OR (CI95%): 0.64 (0.51 to 0.81); Absolute Risk Reduction (ARR) (CI95%): - 1.1% (- 1.6% to - 0.5%); Number Needed to Treat to Benefit one person (NNT<sub>B</sub>) (CI95%): 93 (63 to 200 ), over a 2 years period] and for apixaban vs. warfarin [OR (CI95%): 0.79 (0.65-0.95); ARR (CI95%): - 0.6% (- 1.0% to - 0.1%); NNT<sub>B</sub> (CI95%):175 (100 to 1000 ), over a 1.8 years period]. In the ITCs, no significant differences were observed in *stroke* between the NOACs. Differences were observed solely for dabigatran 150 mg vs. dabigatran 110 mg [OR (CI95%): 0.70 (0.55 to 0.89)], considering the direct evidence from the RE-LY study.

When considering per-protocol (PP) analysis of the ROCKET-AF study, all the NOACs, with the exception of dabigatran 110 mg, reduced **stroke or SE**, relative to warfarin. However, when considering the intention to treat analysis (ITT), the reduction of *stroke or SE* for rivaroxaban vs. warfarin ceased being significant [OR (CI95%): 0.91 (0.78 to 1.07)]. No differences between the NOACs were observed in the ITCs; except for dabigatran 150 mg vs. rivaroxaban, when the ITT analysis was considered [OR (CI95%): 0.71 (0.54 to 0.94)]. This difference was not observed for the PP population. When considering the direct evidence from the RE-LY study, a statistically significant difference in *stroke or SE* was observed for dabigatran 150 mg vs. dabigatran 110 mg [OR (CI95%): 0.72 (0.57 to 0.90)].

**The subgroup analysis** for the *stroke or SE* outcome showed the following:

For **TTRc < 66%**, only dabigatran 150 mg had a strong trend in reducing the odds of *stroke or SE* vs. warfarin [OR (CI95%): 0.54 (0.40 to 0.73)]; ARR (CI95%): - 1.7% (- 2.6% to - 0.9%); NNT<sub>B</sub> (CI95%): 58 (38 to 111), over a 2 years period]. For the other NOACs, the OR ranged between 0.79 (apixaban) and 0.91 (dabigatran 110 mg), although none of them showed significant differences vs. warfarin. For **TTRc ≥ 66%**, none of the NOACs had a strong trend in reducing the odds of *stroke or SE* vs. warfarin. The OR ranged between 0.73 (rivaroxaban) and 0.90 (dabigatran 110 mg).

In **patients under 75 years of age**, only dabigatran 150 mg had a strong trend in reducing the odds of *stroke or SE* vs. warfarin [OR (CI95%): 0.64 (0.46 to 0.87); ARR (CI95%): - 1.0% (- 1.7% to - 0.3%); NNT<sub>B</sub> (CI95%): 99 (59 to 333 ), over a 2 years period]. In patients **aged ≥ 75 years**, rivaroxaban [OR (CI95%): 0.65 (0.49 to 0.87)], dabigatran 150 mg [OR (CI95%): 0.66 (0.48 to 0.90)] and apixaban [OR (CI95%): 0.71 (0.53 to 0.95)] all had strong trends in reducing the odds of *stroke or SE* vs. warfarin.

In patients with **CHADS<sub>2</sub> < 2**, none of the NOACs had a strong trend in reducing the odds of *stroke or SE* vs. warfarin. In the case of rivaroxaban, these results were not available, since these patients were not included in the ROCKET-AF study. For the subgroup with **CHADS<sub>2</sub> ≥ 2**, considering all studies in the ITT analysis, only dabigatran 150 mg [OR (CI95%): 0.67 (0.52 to 0.85)] and apixaban [OR (CI95%): 0.78 (0.63 to 0.95)] had a trend in reducing the odds of *stroke or SE* vs. warfarin; although when considering the results of the PP analysis of the ROCKET-AF study, a trend in reducing the odds of *stroke or SE* was also observed for rivaroxaban vs. warfarin [OR (CI95%): 0.78 (0.64 to 0.95)].

In **naive** patients, both dabigatran 150 mg, and rivaroxaban had a trend in reducing the odds of *stroke or SE* vs. warfarin [OR (CI95%): 0.64 (0.46 to 0.88) and 0.76 (0.58 to 0.99) for dabigatran 150 mg and rivaroxaban, respectively]. In **non-naive** patients (previously treated with VKAs), dabigatran 110 mg was the only one that did not produce a statistically significant reduction of odds of *stroke or SE* vs. warfarin. The OR (CI95%) of *stroke or SE* vs. warfarin ranged from 0.66 (0.49 to 0.89) for dabigatran 150 mg, 0.73 (0.56 to 0.95) for apixaban and 0.76 (0.58 to 0.99) for rivaroxaban.

In patients **without a history of stroke or TIA**, both dabigatran 150 mg [OR (CI95%): 0.60 (0.45 to 0.79)], and rivaroxaban [OR (CI95%): 0.71 (0.53 to 0.94)] had a trend in reducing the odds of *stroke or SE* vs. warfarin. In patients **with a history of stroke or TIA**, none of the NOACs had a trend in reducing the odds of *stroke or SE* vs. warfarin. The OR ranged between 0.75 (dabigatran 150 mg) and 0.98 (rivaroxaban). The results of the subgroups analysis based on the stroke / TIA history are not available for apixaban.

Only the results corresponding to rivaroxaban for the subgroups analysis **based on the MI history** are available. Statistically significant differences between rivaroxaban and warfarin were not observed regarding odds of *stroke or SE* in any subgroups (without a history of MI / with a history of MI).

For the subgroups analysis based on creatinine clearance (CrCl), only the results for rivaroxaban and apixaban are available. In patients with a **CrCl < 50 mL/min or CrCl > 80 mL/min**, no differences were observed in odds of *stroke or SE* between the NOACs and warfarin. In patients with **CrCl = 50-79 mL/min**, no differences were observed in odds of *stroke or SE* between rivaroxaban and warfarin. However, a trend in reducing the odds of *stroke or SE* was observed for apixaban vs. warfarin [OR (CI95%): 0.73 (0.55 to 0.97)].

Repeating the analysis with all patients included in the RCTs, no differences in odds of **MI** were observed between the NOACs and warfarin except for dabigatran 150 mg [OR (CI95%): 1.41 (1.02 to 1.95); Absolute Risk Increase (ARI) (CI95%): 0.4% (0.0%

to 0.8%]), according to the data presented in the original RE-LY study publication. However, when considering the results presented to the FDA, the *odds of MI* ceased being statistically significant [OR (CI95%): 1.29 (0.95 to 1.74)]. In the ITCs a increase of *odds of MI* was observed for dabigatran (at any doses dose), relative to rivaroxaban and apixaban. The OR (CI95%) ranged between 1.76 (1.16 to 2.67) for dabigatran 150 mg vs. rivaroxaban, and 1.56 (1.01 to 2.40), for the comparison between dabigatran 110 mg and apixaban. Significant differences were not observed in *odds of MI*, between rivaroxaban and apixaban.

Only rivaroxaban had a strong trend in reducing the odds of SE vs. warfarin [OR (CI95%): 0.23 (0.09-0.60); ARR (CI95%): - 0.2% (- 0.4% to - 0.1%); NNT<sub>B</sub> (CI95%): 417 (250 to 1,000), over a period of 1.9 years]. Therefore, no statistically significant differences in *odds of SE* were observed between dabigatran (at any doses), or apixaban, and warfarin. In the ITCs, it was observed that rivaroxaban reduced *odds of SE* vs. apixaban [OR (CI95%): 0.26 (0.08 to 0.85)]. There were no significant differences for the other ITCs between the NOACs.

### Safety results

Dabigatran 110 mg and apixaban had a trend in reducing the odds of **major bleeding (MB)** vs. warfarin [OR (CI95%): 0.80 (0.69 to 0.93) and 0.69 (0.60 to 0.80), respectively]. There were no significant differences in *MB* for dabigatran 150 mg, nor for rivaroxaban, vs. warfarin. In the ITCs a significant increase of *odds of MB* was observed for dabigatran 150 mg vs. apixaban [OR (CI95%): 1.36 (1.11 to 1.67)]. Similarly, *MB* were significantly increased for rivaroxaban when compared with apixaban [OR (CI95%): 1.49 (1.22 to 1.83)] and with dabigatran 110 mg [OR (CI95%): 1.29 (1.05 to 1.59)]. Direct evidence from the RE-LY study showed an increase in *MB* for dabigatran 150 mg vs. dabigatran 110 mg [OR (CI95%): 1.17 (1.00 to 1.35)]. Significant differences were not observed between dabigatran 110 mg and apixaban, nor between rivaroxaban and dabigatran 150 mg.

**The subgroups analysis** for the *MB* outcome showed the following:

For **TTRc < 66%**, rivaroxaban was the only NOAC that did not obtain a significant reduction of *MB*, relative to warfarin. For the other NOACs, the OR (CI95%) ranged between the 0.57 (0.45 to 0.71) of apixaban and the 0.76 (0.62 to 0.94) of dabigatran 150 mg. In the sub-group with **TTRc ≥ 66%**, apixaban was the only treatment that had a trend in reducing *MB*, relative to warfarin [OR (CI95%): 0.81 (0.67 to 0.98); ARR (CI95%): - 1.0% (- 1.9% to - 0.1%); NNT<sub>B</sub> (CI95%): 102 (53 to 1,000), over a period of 1.8 years]. However, rivaroxaban was associated with a significant increase of *MB* vs. warfarin in this subgroup of patients [OR (CI95%): 1.30 (1.01 to 1.69); ARR (CI95%): 1.7% (0.0% to 3.4%)]. No statistically significant differences in *MB* were observed between dabigatran (both doses) and warfarin.

In **patients under 75 years of age**, all the NOACs, except rivaroxaban, had a trend in reducing *MB* vs. warfarin. The OR (CI95%) ranged between the 0.62 (0.49 to 0.77) of dabigatran 110 mg and the 0.73 (0.60 to 0.89) of apixaban. In the sub-group with **age ≥ 75 years**, apixaban was the only treatment that had a trend in reducing *MB*, relative to warfarin [OR (CI95%): 0.65 (0.53 to 0.80); ARR: - 2.6% (- 3.9% to - 1.3%); NNT<sub>B</sub> (CI95%): 38 (26 to 77), over a period of 1.8 years]. For the other NOACs, no significant differences in *MB* vs. warfarin were observed.

In patients with **CHADS<sub>2</sub> < 2**, dabigatran 110 mg and apixaban had a strong trend in reducing *MB* relative to warfarin [OR (CI95%): 0.65 (0.47 to 0.89) and 0.59 (0.44 to 0.79), respectively). The reduction in odds for dabigatran 150 mg was not statistically significant. Results for rivaroxaban were not available in this subgroup of patients, since individuals with CHADS<sub>2</sub> < 2 were not included in the ROCKET-AF study. In the subgroup

with **CHADS<sub>2</sub> ≥ 2**, apixaban had a trend in reducing *MB* relative to warfarin [OR (CI95%): 0.73 (0.62 to 0.87); ARR (CI95%): - 1.4% (- 2.2% to - 0.7%); NNT<sub>B</sub> (CI95%): 70 (45 to 143)]. The other NOACs did not present significant differences in *odds of MB* vs. warfarin.

In **naive** patients, apixaban was the only one of the NOACs that had a trend in reducing *MB* relative to warfarin [OR (CI95%): 0.74 (0.59 to 0.93); ARR (CI95%): - 1.2% (- 2.1% to - 0.3%); NNT<sub>B</sub> (CI95%): 83 (48 to 333), over a period of 1.8 years]. In the subgroup of patients **previously treated with VKAs**, dabigatran 110 mg and apixaban had a trend in reducing *MB* relative to warfarin [OR (CI95%): 0.73 (0.60 to 0.90) and 0.66 (0.55 to 0.80), respectively]. There were no significant differences for dabigatran 150 mg, nor rivaroxaban, vs. warfarin.

For the analysis of subgroups based on the stroke / SE / TIA history, only the results corresponding to dabigatran and rivaroxaban were available. In patients **without a history of stroke / SE / TIA**, dabigatran 110 mg was the only one that had a trend in reducing *MB* relative to warfarin [OR (CI95%): 0.84 (0.71 to 0.99); ARR (CI95%): - 1.0% (- 2.0% to 0%)]. In the sub-group of patients who had suffered a **previous stroke / SE / TIA**, again dabigatran 110 mg was the only one that had a trend in reducing *MB* relative to warfarin [OR (CI95%): 0.68 (0.50 to 0.94); ARR (CI95%): - 2.3% (- 4.3% to - 0.4%); NNT<sub>B</sub> (CI95%): 43 (23 to 250 ), over a period of 2 years].

Only the results corresponding to rivaroxaban were available for the analysis of subgroups **based on the MI history**. Statistically significant differences between rivaroxaban and warfarin were not observed, for *odds of MB*, in any of the considered subgroups (without a history of MI / with a history of MI).

In patients with a **CrCl < 50 mL/min**, only apixaban had a trend in reducing *MB* relative to warfarin [OR (CI95%): 0.49 (0.37 to 0.66); ARR (CI95%): - 4.5% (- 6.3% to - 2.7%); NNT<sub>B</sub> (CI95%): 22 (16 to 37), over a period of 1.8 years]. In patients with a **CrCl = 50-79 mL/min**, only dabigatran 110 mg and apixaban had a trend in reducing *MB* relative to warfarin [OR (CI95%): 0.76 (0.61 to 0.94) and 0.77 (0.62 to 0.95), respectively]. In the subgroup of patients with a **CrCl > 80 mL/min**, only dabigatran 110 mg had a trend in reducing *MB* relative to warfarin [OR (CI95%): 0.59 (0.42 to 0.82); ARR (CI95%): - 2.0% (- 3.3% to - 0.8%); NNT<sub>B</sub> (CI95%): 50 (30 to 125 ), over a period of 2 years].

Repeating the analysis with all of the patients included in the RCTs, all the NOACs had a trend in reducing **intracranial bleeding (ICB)** relative to warfarin. The OR (CI95%) ranged between 0.30 (0.19 to 0.46) for dabigatran 110 mg vs. warfarin, and 0.65 (0.46 to 0.92), for rivaroxaban vs. warfarin. In the ITCs, a significant increase of *odds of ICB* for rivaroxaban was observed vs. dabigatran 110 mg [OR (CI95%): 2.17 (1.24 to 3.80)]. For the other indirect comparisons, no significant differences were observed between the assessed treatments. Neither between the different doses of dabigatran when considering the direct evidence from the RE-LY study.

Dabigatran 150 mg and rivaroxaban were associated with a statistically significant increase in **major gastrointestinal bleeding (MGB)** vs. warfarin [OR (CI95%): 1.49 (1.18 to 1.87) and 1.60 (1.29 to 1.98), respectively]. For dabigatran 110 mg and apixaban, no significant differences in *MGB* were observed relative to warfarin. In ITCs, a significant increase of *MGB* was observed for dabigatran 150 mg and rivaroxaban, relative to apixaban [OR (CI95%): (1.69 (1.19 to 2.41) and 1.82 (1.29 to 2.56), respectively]. Similarly, rivaroxaban was associated with a significant increase of *MGB* vs. dabigatran 110 mg [OR (CI95%): 1.50 (1.08 to 2.08)]. In addition, when considering the direct evidence from the RE-LY study, a significant increase of *MGB* was observed for dabigatran 150 mg vs. dabigatran 110 mg [OR (CI95%): 1.39 (1.11 to 1.74)]. No significant differences were observed in *MGB*, between dabigatran 110 mg and apixaban,

nor between dabigatran 150 mg and rivaroxaban.

The **major / non major clinically relevant bleeding (MB/CR)** outcome was assessed only in the ROCKET-AF and ARISTOTLE studies, which is why results for dabigatran were not available. Only apixaban had a trend in reducing MB/CRvs relative to warfarin. warfarin [OR (CI95%): 0.67 (0.61 to 0.75); ARR (CI95%): - 2.9% (- 3.7% to - 2.1%); NNT<sub>B</sub> (CI95%): 34 (27 to 48), over a period of 1.8 years]. In the ITCs a significant increase of *odds of MB/CR* for rivaroxaban vs. apixaban was observed [OR (CI95%): 1.54 (1.35 to 1.75)].

In general, the total incidence of adverse events (AEs) was similar between warfarin and the different assessed alternatives. Neither were observed significant differences between the treatments regarding the total incidence of serious adverse events (SAEs). For rivaroxaban and apixaban, the rate of discontinuation due to AEs were similar to warfarin. However, the rate of discontinuation due to SAEs were more frequent for dabigatran (both doses), with relative to warfarin ( $p < 0.001$ ). There were no significant differences regarding the hepatic safety profile, between the NOACs and warfarin.

### **Efficiency and budgetary impact results**

The literature review located two review articles, two economic assessment reports [one from the Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), and the other from the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)], one budget impact analysis report and 5 original articles (all high quality cost-utility analyses). The information from the literature indicates that there are no reasons to doubt that dabigatran is an efficient treatment, in cost-utility terms (cost per QALY), for the group of patients for which it is indicated, within the commonly considered willingness to pay thresholds. Nevertheless, the administration of dabigatran cannot be considered economically efficient for the subgroup of patients with a good International Normalized Ratio (INR) control. The only study that compared other alternatives (rivaroxaban and apixaban) vs. warfarin showed that they were alternatives dominated by dabigatran. Moreover, the high cost of treatment with the NOACs and the large number of patients to be treated mean that the budget impact of the use of these drugs is very high.

### **Efficacy, safety and efficiency conclusions**

#### **Related to the efficacy and safety of the NOACs vs. warfarin**

1. **Dabigatran 110 mg** does not demonstrate superiority vs. warfarin in any of the efficacy outcomes considered. It is more associated with *MI* than warfarin, although not in a statistically significant manner. In comparison with warfarin, it significantly reduces the *MBs* and the *ICBs*, although not the *MGBs*. It does not present differences vs. warfarin regarding incidence of SAEs, although it is associated with a significant increase of dyspepsia and lost to follow up due to SAEs.
2. **Dabigatran 150 mg** significantly reduces *strokes* and *strokes or SE* relative to warfarin. It is also associated with a trend towards *MVC* prevention of borderline statistical significance. However, it shows no significant differences vs. warfarin in *ACM*, or *SE*. It is more associated with *MI* than warfarin, although the data are not conclusive. It does not present differences vs. warfarin regarding *MBs*, although it is associated with a significant reduction of *ICBs* and with a significant increase of *MGBs*. As with dabigatran 110 mg, it is associated with a significant increase of dyspepsia and of lost to follow up due to SAEs relative to warfarin.
3. **Rivaroxaban** significantly reduces *SE* [Safety On Treatment (SOT) analysis] and

*stroke or SE* (PP analysis), relative to warfarin. Nevertheless, rivaroxaban does not show differences compared to warfarin regarding *stroke or SE* when analysed by ITT. It does not present significant differences relative to warfarin in *ACM, MVC, or MI*, nor in *MBs*, or *MB/CRs*, although it is associated with a significant reduction of *ICBs* and with a significant increase of *MGBs*. It is also associated with a significant increase of epistaxis and haematuria vs. warfarin.

4. **Apixaban** significantly reduces *strokes* and *strokes or SE*, relative to warfarin. It is also associated with a trend to prevent *ACM* that has borderline statistical significance. There are no differences vs. warfarin in *MI*, or *SE*. It significantly reduces *MBs*, *MB/CRs* and *ICBs*, although there are no differences vs. warfarin for *MGBs*.

#### **Related to the efficacy and safety of the NOACs vs. warfarin, by subgroups**

5. For **TTRc < 66%**, only dabigatran 150 mg reduces *strokes or SE* significantly relative to warfarin. All the NOACs, except rivaroxaban, are associated with a significant reduction of *MBs* vs. warfarin. For **TTRc ≥ 66%**, none of the NOACs manage to significantly reduce *strokes or SE* with respect to warfarin. With the exception of apixaban, none of them significantly reduce *MBs* vs. warfarin. Also, rivaroxaban is associated with a significant increase of *MBs*.
6. In **patients of less than 75 years of age**, dabigatran 150 mg is the only one of the NOACs that significantly reduces *strokes or SE* in comparison with warfarin. All the NOACs, except rivaroxaban, significantly reduce *MBs* vs. warfarin. In patients with **age ≥ 75 years**, all the NOACs, except dabigatran 110 mg, are associated with a significant reduction of *strokes or SE* relative to warfarin. With the exception of apixaban, none of them significantly reduce *MBs* vs. warfarin.
7. In patients with **CHADS<sub>2</sub> < 2**, none of the NOACs significantly reduce *strokes or SE* relative to warfarin. Only dabigatran 110 mg and apixaban are associated with a significant reduction of *MBs* vs. warfarin. There is no evidence for rivaroxaban in this subgroup of patients. In patients with **CHADS<sub>2</sub> ≥ 2**, only dabigatran 150 mg and apixaban significantly reduce *strokes or SE* vs. warfarin (ITT analysis). Apixaban is the only one that significantly reduces *MBs*, relative to warfarin.
8. In **VKA naive** patients, only dabigatran 150 mg and rivaroxaban significantly reduce *strokes or SE* vs. warfarin. Apixaban is the only one of the NOACs that significantly reduces *MBs*, in comparison with warfarin. In patients **previously treated with VKAs**, all the NOACs, except dabigatran 110 mg, significantly reduce *strokes or SE* with respect to warfarin. Only dabigatran 110 mg and apixaban are associated with a significant reduction of *MBs* vs. warfarin.
9. In patients **without a history of stroke or TIA**, both dabigatran 150 mg and rivaroxaban significantly reduce *strokes or SE* vs. warfarin; no differences were observed for dabigatran 110 mg vs. warfarin. Only dabigatran 110 mg is associated with a significant reduction of *MBs*. In patients **with a history of stroke or TIA**, neither dabigatran (both doses), nor rivaroxaban are associated with a significant reduction of *strokes or SE* vs. warfarin. Only dabigatran 110 mg significantly reduces *MBs* with respect to warfarin. (Evidence related to apixaban was not available for this analysis).
10. In comparison with warfarin, rivaroxaban does not significantly reduce *strokes or SE*, or *MBs*, irrespective of the **history of MI**. (Only the evidence related to rivaroxaban was available for this analysis).

11. In patients with **moderate-severe renal insufficiency (CrCl < 50 mL/min)**, neither rivaroxaban, nor apixaban significantly reduce *strokes or SE* vs. warfarin. (Evidence related to dabigatran was not available for this outcome, based on the CrCl). Apixaban is the only one of the NOACs associated with a significant reduction of *MBs*, relative to warfarin. In patients with **slight renal insufficiency (CrCl = 50-79 mL/min)**, apixaban significantly reduces *strokes or SE* relative to warfarin; with no differences being observed for rivaroxaban vs. warfarin. Only dabigatran 110 mg and apixaban are associated with a significant reduction of *MBs*. In patients with **normal renal function (CrCl > 80 mL/min)**, neither rivaroxaban, nor apixaban significantly reduce *strokes or SE* vs. warfarin. Dabigatran 110 mg is the only one of the NOACs that significantly reduces *MBs*, relative to warfarin.

***Related to the comparison of the efficacy and safety of the NOACs***

12. No significant differences were observed between the NOACs regarding **ACM**.
13. No significant differences were observed in **MVC** between dabigatran both doses) and rivaroxaban. (No evidence for apixaban was available for this outcome).
14. No significant differences were observed between the NOACs regarding the prevention of **stroke**, with the exception of dabigatran 150 mg, which significantly reduced them vs. dabigatran 110 mg.
15. Dabigatran 150 mg is associated with a significant reduction of **stroke or SE**, in comparison with rivaroxaban and dabigatran 110 mg (ITT analysis). No differences were observed for the other comparisons between the NOACs.
16. Dabigatran (both doses) significantly increases **MI**, in comparison with rivaroxaban and apixaban.
17. Rivaroxaban significantly reduces **SE** vs. apixaban, with no differences being observed between the other NOACs.
18. Dabigatran 150 mg and rivaroxaban significantly increase **MBs** relative to apixaban. In comparison with dabigatran 110 mg, rivaroxaban increases *MBs*, and dabigatran 150 mg is also associated with an increase of *MBs* with borderline statistical significance. No significant differences were observed between dabigatran 150 mg and rivaroxaban, nor between dabigatran 110 mg and apixaban.
19. Differences were not observed in **ICBs** between the NOACs, except for rivaroxaban, which significantly increased them vs. dabigatran 110 mg.
20. Dabigatran 150 mg and rivaroxaban were associated with a significant increase of **MGBs**, in comparison with apixaban and dabigatran 110 mg. No differences were observed between dabigatran 150 mg and rivaroxaban, nor between dabigatran 110 mg and apixaban.
21. Rivaroxaban significantly increases the **MB/CIs** vs. apixaban. (No evidence relating to dabigatran was available for this outcome).

***Related to the efficiency of the NOACs***

22. According to the evidence analysed, dabigatran treatment is efficient in terms of cost-utility (cost per QALY), for the group of patients to be treated, if the commonly used willingness to pay per QALY thresholds are considered.
23. Dabigatran cannot be considered an efficient treatment alternative in terms of cost-utility (cost per QALY), for the sub-group of patients with good INR control, if the commonly used willingness to pay per QALY thresholds are considered.
24. According to the available evidence on the comparative efficiency of the NOACs, apixaban and rivaroxaban are alternatives dominated, in cost-utility terms, by dabigatran.
25. The cost of treatment of the NOACs (considerably greater than that of the VKAs), and the high number of patients to be treated, mean that the budget impact of these drugs is very high.

## Introducción

### Fibrilación auricular

La FA es la arritmia cardíaca sostenida más frecuentemente descrita en la práctica clínica, estimándose una prevalencia en la población general del 1-2% (1). No obstante, se ha visto que la prevalencia y la incidencia de FA guardan una estrecha relación con la edad, incrementándose a lo largo de la vida (2). De hecho, la prevalencia de FA en la población española con edad igual o superior a 60 años se cifra en un 8,5% (3). En este sentido, el proceso de envejecimiento de la población, así como los continuos avances que se producen en el manejo de las patologías cardiovasculares, hacen pensar en el advenimiento de un incremento sustancial del número de pacientes con FA en las próximas décadas (4). Actualmente, más de 6 millones de europeos padecen esta arritmia, y se calcula que en los próximos 50 años su prevalencia se va a ver, como mínimo, duplicada (1).

La FA se asocia con un riesgo sustancial de mortalidad y morbilidad, en gran medida derivada del desarrollo de ictus y otros episodios tromboembólicos (5). De hecho, la FA constituye un factor de riesgo independiente para el desarrollo de ictus, incrementando de 4-5 veces el riesgo de esta complicación (6). Por otra parte, se ha visto que la gravedad de los ictus isquémicos asociados a FA es mayor con respecto a los ictus que se producen en ausencia de FA. En este sentido, los desenlaces fatales son más frecuentes, duplicándose prácticamente el riesgo de muerte en comparación con los ictus no relacionados con FA. Asimismo, los pacientes que sobreviven quedan más discapacitados y son más propensos a sufrir recurrencias (7).

### Prevención de las complicaciones tromboembólicas

El manejo de los pacientes con FA tiene como objetivo reducir los síntomas y prevenir las complicaciones graves asociadas a la misma (1). La complicación más grave de la FA es la embolización de trombos auriculares, cuya manifestación clínica más frecuente es el ictus isquémico, aunque también puede traducirse en una ES o pulmonar (8).

La prevención de las complicaciones tromboembólicas se basa en el tratamiento antitrombótico con anticoagulantes orales o fármacos antiplaquetarios. La indicación de terapia antitrombótica, así como la elección de la alternativa farmacológica más adecuada, deben fundamentarse en una valoración individualizada del riesgo tromboembólico y hemorrágico de cada paciente (1).

Existen varios sistemas de estratificación del riesgo de ictus y tromboembolia en pacientes con FA. Entre ellos, el más sencillo y más ampliamente aceptado es el sistema de clasificación CHADS<sub>2</sub> (8). Dicha clasificación considera diferentes factores de riesgo, a los que asigna una puntuación en función de su peso específico. Mediante la suma de las puntuaciones correspondientes a cada factor de riesgo presente, se obtiene una estimación global del riesgo tromboembólico (9). El sistema de puntuación utilizado se detalla en la tabla 1.

Tabla 1. Clasificación CHADS2	
Factor de riesgo	Puntuación
Insuficiencia cardiaca congestiva	1
Hipertensión	1
Edad > 75 años	1
Diabetes mellitus	1
Ictus o accidente isquémico transitorio previo	2
Puntuación = 0: riesgo bajo; puntuación = 1: riesgo moderado; puntuación ≥ 2: riesgo alto.	

Actualmente existe un amplio consenso en cuanto a la recomendación de anticoagular en aquellos pacientes con CHADS<sub>2</sub> ≥ 2 (1;10-12). Sin embargo, en pacientes con riesgo tromboembólico inferior (CHADS<sub>2</sub> < 2), existe menor certidumbre en cuanto a la opción terapéutica más adecuada. Para realizar una evaluación más detallada del riesgo tromboembólico en estos pacientes, en la guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología se propone la utilización de la clasificación CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (1), que incorpora factores de riesgo adicionales que pueden influir en la elección del tratamiento antitrombótico. En dicha clasificación se distinguen dos tipos de factores de riesgo: “mayores o definitivos” (ictus / AIT / ES previos, edad > 75 años) y factores de riesgo “no mayores clínicamente relevantes” [insuficiencia cardiaca o disfunción sistólica ventricular izquierda moderada-grave (FEVI ≤ 40%), hipertensión, diabetes mellitus, sexo femenino, edad de 65 a 74 años, enfermedad vascular] (13). El sistema de puntuación utilizado se detalla en la tabla 2.

Tabla 2. Clasificación CHA2DS2-VASc	
Factor de riesgo	Puntuación
Insuficiencia cardiaca congestiva / disfunción ventricular izquierda	1
Hipertensión	1
Edad > 75 años	2
Diabetes mellitus	1
Ictus, accidente isquémico transitorio o ES	2
Enfermedad vascular	1
Edad 65 a 74 años	1
Sexo femenino	1
Puntuación = 0: riesgo bajo; puntuación = 1: riesgo moderado; puntuación ≥ 2: riesgo alto.	

A continuación se recogen las recomendaciones de algunas de las principales guías de práctica clínica (GPC) para la elección del tratamiento antitrombótico, en función del riesgo tromboembólico de los pacientes. Ver tabla 3.

Tabla 3. Recomendaciones para la elección del tratamiento antitrombótico en función del riesgo tromboembólico				
CHADS <sub>2</sub>	Guías de Práctica Clínica			
	ACCF/AHA/HRS (11)	ACCP (10)	CCS (12)	ESC (1)
0	AAS	Ninguno (AAS en caso de elegir la terapia antitrombótica)	1) Ninguno (sin factores de riesgo adicionales) 2) AAS (mujeres o enfermedad vascular) 3) ACO (≥65 años o mujeres con enfermedad vascular)	En función de la puntuación CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc: - 0: ninguno (o AAS) - 1: ACO (o AAS) - ≥2: ACO
1	AAS o ACO	ACO	ACO (o AAS)	
≥2	ACO	ACO	ACO	ACO

ACCF / AHA / HRS: American College of Cardiology Foundation / American Heart Association / Heart Rhythm Society; ACCP: American College of Chest Physician; CCS: Canadian Cardiovascular Society; ESC: European Society of Cardiology; AAS: ácido acetilsalicílico; ACO: anticoagulación oral.

Siempre que se considere la terapia antitrombótica, debe valorarse el riesgo hemorrágico del paciente. Para ello, las guías de práctica clínica de la *European Society of Cardiology* y de la *Canadian Cardiovascular Society* recomiendan el uso de la clasificación HAS-BLED (1;12). Ver tabla 4.

Tabla 4. Sistema HAS-BLED para la evaluación del riesgo hemorrágico (14;15)	
Factor de riesgo	Puntuación
Hipertensión	1
Función renal y hepática alteradas (un punto cada una)	1 ó 2
Ictus	1
Sangrado	1
INR lábil	1
Edad avanzada (> 65 años)	1
Fármacos o alcohol (un punto cada uno)	1 ó 2

Tras considerar el balance entre el riesgo tromboembólico y hemorrágico, si se decide iniciar el tratamiento antitrombótico (ya sea con ACO o AAS), se recomienda tener precaución y realizar un seguimiento regular a los pacientes (1).

Este informe se centra exclusivamente en la prevención de las complicaciones tromboembólicas en pacientes con FA no valvular con indicación de tratamiento anticoagulante.

## Anticoagulación oral para la prevención del ictus y la embolia sistémica

### *Arsenal terapéutico disponible*

En la actualidad se dispone de 4 especialidades farmacéuticas, autorizadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) para su comercialización en España, con indicación en la prevención del ictus y la ES en pacientes con FA no valvular. Entre estas 4 especialidades, se encuentran dos antagonistas de la vitamina K [warfarina (Aldocumar®) y acenocumarol (Sintrom®), un inhibidor directo de la trombina [dabigatrán (Pradaxa®)] y un inhibidor directo del factor Xa [rivaroxabán (Xarelto®)]. En la tabla 5 se presentan las características diferenciales de cada uno de ellos. En dicha tabla se resumen también las características de un nuevo inhibidor directo del factor Xa [apixabán (Eliquis®)], aún pendiente de autorización en la indicación evaluada.

### *Ventajas e inconvenientes de los nuevos anticoagulantes orales versus los antagonistas de la vitamina K*

A diferencia de los AVKs, los nuevos ACOs (dabigatrán, rivaroxabán y apixabán) presentan un rápido comienzo de acción, un efecto antitrombótico predecible, y una menor probabilidad de interacciones con otros fármacos y con alimentos. Este perfil farmacológico hace posible su administración a dosis fijas, sin necesidad de monitorización y ajuste posológico periódico (16;17).

Sin embargo, los nuevos fármacos no están exentos de limitaciones. De hecho, aunque la eliminación de la necesidad de monitorización se considera una ventaja, la falta de seguimiento podría afectar a la adherencia al tratamiento, dificultando además la identificación de aquellos pacientes no cumplidores. Teniendo en cuenta la corta semivida de estos fármacos, el cumplimiento terapéutico cobra especial importancia, ya que el olvido de dosis puede afectar en poco tiempo a la efectividad del tratamiento (16). Por otra parte, aunque la probabilidad de interacciones es menor, los nuevos fármacos no están libres de ellas. En el caso de dabigatrán, se han descrito interacciones con fármacos inductores e inhibidores de la glicoproteína-P. Rivaroxabán puede interactuar además con cualquier inductor o inhibidor de CYP3A4 (17-19). Adicionalmente, en contraste con la amplia experiencia de uso de los AVKs, todavía no se dispone de evidencia sobre la seguridad a largo plazo de los nuevos ACOs. Por otra parte, la ausencia de un antídoto específico dificulta el manejo de las potenciales complicaciones hemorrágicas que pudieran surgir durante el tratamiento (16). Finalmente, el coste del tratamiento con los nuevos ACOs es ostensiblemente superior al del tratamiento anticoagulante tradicional con AVKs, aún teniendo en cuenta los costes derivados de la monitorización del INR (20).

<b>Tabla 5. Características comparadas de los anticoagulantes orales</b>					
<b>Fármaco</b>	<b>Warfarina (Aldocumar®) (21)</b>	<b>Acenocumarol (Sintrom®) (22)</b>	<b>Dabigatrán (Pradaxa®) (18)</b>	<b>Rivaroxabán (Xarelto®) (23)</b>	<b>Apixabán (Eliquis®) (24;25)</b>
<b>Presentaciones autorizadas</b>	Comprimidos de 1, 3, 5 y 10 mg	Comprimidos de 1 y 4 mg	Cápsulas de 75, 110 y 150 mg	Comprimidos de 10, 15 y 20 mg	Comprimidos de 2,5 mg
<b>Indicaciones aprobadas (AEMPS)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Profilaxis y/o tratamiento de TV, y en EP.</li> <li>- Profilaxis y/o tratamiento de las complicaciones tromboembólicas asociadas con FA y/o sustitución de válvulas cardíacas.</li> <li>- Tras infarto de miocardio, reduce el riesgo de muerte por recurrencias o episodios tromboembólicos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tratamiento y profilaxis de las afecciones tromboembólicas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prevención primaria de TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía programada de reemplazo total de cadera o de rodilla.</li> <li>- Prevención del ictus y la ES en pacientes adultos con FA no valvular.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prevención del TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.</li> <li>- Prevención del ictus y de la ES en pacientes adultos con FA no valvular.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prevención del TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.</li> </ul>
<b>Mecanismo de acción</b>	Antagonista de la vitamina K	Antagonista de la vitamina K	Inhibidor directo de la trombina	Inhibidor directo del factor Xa	Inhibidor directo del factor Xa
<b>Posología recomendada en FA</b>	Variable, ajustada en función del INR (objetivo: 2.0-3.0).	Variable, ajustada en función del INR (objetivo: 2.0-3.0).	150mg / 12h	20mg / 24 h	5mg / 12h
<b>Monitorización de parámetros de coagulación</b>	INR. Se recomienda su determinación antes de iniciar el tratamiento y cada 24 h, hasta establecer la dosis de mantenimiento. Posteriormente, una vez a la semana durante el primer mes, y luego un control mensual.	INR. Se recomienda su determinación antes de iniciar el tratamiento y cada 24 h, hasta establecer la dosis de mantenimiento. Posteriormente, se recomienda realizar controles al menos una vez al mes.	No precisa.	No precisa.	No precisa.
<b>Antídoto</b>	Vitamina K	Vitamina K	No disponible	No disponible	No disponible
<b>Vida media</b>	31 y 48 h para los isómeros S y R, respectivamente (efecto sobre la hemostasia más duradero).	8-11 h (efecto sobre la hemostasia más duradero).	13-18 h	7-11 h	12 h
<b>Coste tratamiento/día (PVP + IVA) (26)</b>	Para una dosis media de 5 mg/día: 0,09 €	Para una dosis media de 2 mg/día: 0,05 €	2 cápsulas de 150 mg: 3,28€	1 comprimido de 20 mg: 3,03 €	4 comprimidos de 2,5 mg: 9,59 €
AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; TV: trombosis venosas; TEV: tromboembolismo venoso; EP: embolia pulmonar; FA: fibrilación auricular; PVP: Precio de Venta al Público; IVA: Impuesto sobre el Valor Añadido.					



## Justificación

Este informe de evaluación de la eficacia, seguridad y eficiencia de los nuevos ACOs (dabigatrán, rivaroxabán y apixabán), para la prevención del ictus y la ES en FA no valvular, fue solicitado por la Dirección del Plan de Armonización en Farmacia y uso adecuado de los medicamentos en el SSPA a la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.



## Grupo de trabajo

Para la realización del informe se constituyó un grupo multidisciplinar coordinado y dirigido por la AETSA. El grupo de trabajo estuvo formado por especialistas en medicina interna, medicina de familia, hematología, cardiología, neurología, farmacología clínica y farmacia hospitalaria, farmacéuticos de atención primaria, expertos en metodología de la investigación, expertos en documentación e información de medicamentos, y economistas de la salud.

La participación de los miembros del grupo de trabajo en la elaboración del informe fue la siguiente:

- Búsqueda bibliográfica: expertos en documentación.
- Evaluación de la eficacia y seguridad: metodólogos de AETSA, con el asesoramiento de los especialistas en medicina interna, medicina de familia, hematología, cardiología, neurología, farmacología clínica, farmacia hospitalaria y farmacia de atención primaria. El asesoramiento por parte de los especialistas incluyó una selección previa de las variables resultado que debían ser consideradas en la evaluación de la eficacia y seguridad de los nuevos anticoagulantes orales. Dicha selección se llevó a cabo siguiendo la metodología Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) (27). El especialista en farmacología clínica proporcionó además un informe de seguridad basado en los datos publicados en las bases de datos nacionales e internacionales de farmacovigilancia.
- Evaluación de la eficiencia: economistas de la salud.



## PARTE 1: Evaluación de eficacia y seguridad



## Objetivos

### Objetivos principales

- Evaluar la eficacia de los nuevos ACOs (dabigatrán / rivaroxabán / apixabán) versus los AVKs (warfarina / acenocumarol) para la prevención del ictus y de la ES en pacientes con FA no valvular.
- Evaluar la eficacia de los nuevos ACOs (dabigatrán / rivaroxabán / apixabán), versus los AVKs (warfarina / acenocumarol), por subgrupos de pacientes, en dicha indicación.
- Evaluar la seguridad de los nuevos ACOs (dabigatrán / rivaroxabán / apixabán) versus los AVKs (warfarina / acenocumarol) en la prevención del ictus y de la ES en pacientes con FA no valvular.
- Evaluar la seguridad de los nuevos ACOs (dabigatrán / rivaroxabán / apixabán) versus los AVKs (warfarina / acenocumarol), por subgrupos de pacientes, en dicha indicación.

### Objetivos secundarios

- Evaluar la eficacia comparada de los nuevos ACOs (dabigatrán vs. rivaroxabán vs. apixabán) para la prevención del ictus y de la ES en pacientes con FA no valvular.
- Evaluar la seguridad comparada de los nuevos ACOs (dabigatrán vs. rivaroxabán vs. apixabán) en la prevención del ictus y de la ES en pacientes con FA no valvular.



## Metodología

### Búsqueda bibliográfica

Para responder a los objetivos de eficacia y seguridad, se realizó una revisión sistemática de la literatura publicada en las principales bases de datos, hasta el 16 de enero de 2012.

Las bases de datos consultadas para la revisión sistemática fueron *the Cochrane Library*, las bases de datos del *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*, *PREMEDLINE*, *MEDLINE*, *PubMed*, *PubMed Health*, *EMBASE*, *ECRI* y la *Web of Knowledge*.

Adicionalmente, se realizaron búsquedas en otros sistemas de información (UpToDate, Clinical evidence), en diversas páginas Web de agencias de medicamentos y evaluación de tecnologías sanitarias [EMA, FDA, *Micromedex®*, *Drug Effectiveness review Project (DERP)*, *Technology Evaluation Center (TEC)*, *International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)*], y en el *Registro Central Cochrane de Estudios Clínicos Controlados (CENTRAL)*.

En el Anexo II se especifican las estrategias de búsqueda utilizadas.

Se realizó además una búsqueda cruzada a partir de las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados.

No se aplicaron restricciones por idioma.

### Selección y lectura crítica de los estudios

La selección y lectura crítica de los estudios evaluados se realizó por un par de investigadores de manera independiente. Las discrepancias identificadas se resolvieron mediante discusión y, en caso de no alcanzar el consenso, se recurrió a la participación de un tercer evaluador. No se realizó enmascaramiento de los artículos por autor o revista con anterioridad a la selección de los artículos, dado que la evidencia que relaciona este proceso con una mejora de los resultados es débil y, sin embargo, complica bastante el proceso de revisión (28).

### *Criterios de selección de la revisión sistemática de eficacia y seguridad*

#### **Criterios de inclusión**

- Población: pacientes con FA no valvular.
- Intervención: dabigatrán / rivaroxabán / apixabán.
- Comparador: warfarina / acenocumarol.
- Resultados: muerte, ictus, embolia sistémica, ictus o embolia sistémica, infarto de miocardio, hemorragia grave, hemorragia grave o no grave clínicamente relevante, hemorragia intracraneal, hemorragia gastrointestinal grave y otros eventos adversos.
- Diseño: metaanálisis, revisiones sistemáticas, informes de evaluación de

tecnologías sanitarias y ensayos clínicos aleatorizados.

## Evaluación de la calidad

La calidad de la evidencia se evaluó siguiendo la metodología propuesta por la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN<sub>50</sub>) para ECAs (29) y RS / MA (30). Ver anexos IV y V.

El SIGN<sub>50</sub> para la evaluación de la calidad de los ECAs se divide en tres secciones: validez interna, valoración global del estudio y descripción del estudio. Para la evaluación de la calidad de los ECAs incluidos en la revisión sistemática de eficacia y seguridad se utilizaron únicamente las dos primeras secciones. En la primera de ellas se incluyen 10 ítems que permiten valorar la validez interna de los estudios. La segunda sección incluye una gradación de la calidad metodológica de los estudios, en base a las respuestas de la sección anterior. Según esto, la calidad de un estudio puede clasificarse en:

- ++: Se cumplen la mayoría o todos los criterios de evaluación de la validez interna. Es muy improbable que los criterios que no se cumplen puedan modificar las conclusiones del estudio.
- +: Se cumplen algunos de los criterios de evaluación de la validez interna. Es improbable que los criterios que no se cumplen o no se describen de forma adecuada puedan afectar a las conclusiones del estudio.
- : Se cumplen muy pocos o ninguno de los criterios de evaluación de la validez interna. Es probable o muy probable que las conclusiones del estudio se vean afectadas.

El SIGN<sub>50</sub> para la evaluación de la calidad de RS y MA incluye 5 ítems relacionados con la validez interna y uno de valoración general de la calidad del estudio (en base a su capacidad para minimizar los sesgos). El sistema de clasificación de la calidad global de los estudios usado es similar al descrito anteriormente para la evaluación de la calidad de los ECAs (++ / + / -).

## Extracción de los datos

A partir de los estudios seleccionados en la revisión sistemática, se extrajeron los siguientes datos: características basales de los pacientes incluidos en los ECAs, tamaño muestral, pérdidas, criterios de inclusión y exclusión, tipo de intervención, tiempo de seguimiento, tipo de análisis, y resultados de las variables de eficacia y seguridad consideradas. Todos los datos extraídos fueron revisados por dos investigadores de manera independiente.

## Síntesis de los datos y análisis estadístico

Para cada una de las variables evaluadas, los resultados se presentan en el siguiente orden:

## **Resultados de los estudios individuales**

Para cada una de las alternativas evaluadas vs. warfarina, se calculó la *odds ratio* (OR) y su correspondiente intervalo de confianza al 95% (IC95%), a través de estadísticas frecuentistas. Cuando se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos, se calculó además la reducción absoluta del riesgo (RAR) y el número necesario de pacientes a tratar para producir un beneficio o un daño ( $NNT_B$  o  $NNT_D$ ). Para los cálculos se utilizó la aplicación “calculadora de tratamientos”, desarrollada por CASPe (31).

## **Metaanálisis en red de comparaciones indirectas de tratamientos**

Se llevó a cabo un metaanálisis en red de comparaciones indirectas de tratamientos (CIT) ajustadas en base a sus efectos relativos frente a un comparador común (warfarina), siguiendo el método propuesto por Bucher, *et al.* (32). Esta metodología permite no romper la aleatorización dentro de cada ensayo, con lo que se evitan los sesgos de las comparaciones indirectas *naïve* o no ajustadas (en las que sólo se utilizan los resultados del grupo intervención, sin tener en cuenta el grupo control).

Para cada una de las variables evaluadas, se presentó la red de evidencia incluida en el metaanálisis en red, y se calculó la OR (IC95%) correspondiente a todas las posibles comparaciones indirectas entre los fármacos evaluados. Para el cálculo de las OR (IC95%) se utilizó la aplicación para CIT desarrollada por la CADTH (33).

En las comparaciones indirectas entre dos alternativas para las que se dispone de evidencia directa procedente de ensayos de múltiples brazos, el método de Bucher no es aplicable. En estos casos se presentó la OR (IC95%) de la evidencia directa disponible.

Además de los resultados obtenidos por el método de Bucher, siempre que estuvieron disponibles, se presentaron las OR (ICr95%) obtenidas en el metaanálisis en red de comparaciones mixtas de tratamiento (CMT) elaborado por la CADTH, calculadas por un método bayesiano empleando un modelo de efectos fijos (34).

## **Análisis de subgrupos**

Para las variables principales de eficacia y seguridad se presentaron además los resultados en función de: TRTc ( $TRTc < 66\%$  /  $TRTc \geq 66\%$ ), edad ( $< 75$  años /  $\geq 75$  años), CHADS<sub>2</sub> ( $CHADS_2 < 2$  /  $CHADS_2 \geq 2$ ), uso previo de AVKs (AVK *naïve* / no *naïve*), antecedentes de ictus o AIT (sin / con antecedentes de ictus o AIT), antecedentes de infarto de miocardio (sin / con antecedentes de IM) y función renal (insuficiencia renal moderada-severa / insuficiencia renal leve / función renal normal).

Las OR (IC95%) fueron calculadas a partir de los resultados de los estudios individuales, mediante estadística frecuentista. Cuando se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos, se calculó además la reducción absoluta del riesgo (RAR) y el número necesario de pacientes a tratar para producir un beneficio o un daño ( $NNT_B$  o  $NNT_D$ ). Para los cálculos se utilizó la aplicación “calculadora de tratamientos”, desarrollada por CASPe (31). Además de las OR (IC95%) frecuentistas se presentaron las OR (ICr95%) bayesianas, extraídas del metaanálisis en red de CMT elaborado por la CADTH (34).

## Valoración de la heterogeneidad

Para determinar la existencia de heterogeneidad entre los estudios incluidos en el metaanálisis en red de CIT, se valoraron las diferencias existentes en los criterios de inclusión y exclusión de los estudios, en las características basales de los pacientes y en las intervenciones realizadas.

## Resultados

### Resultados de la búsqueda bibliográfica de eficacia y seguridad

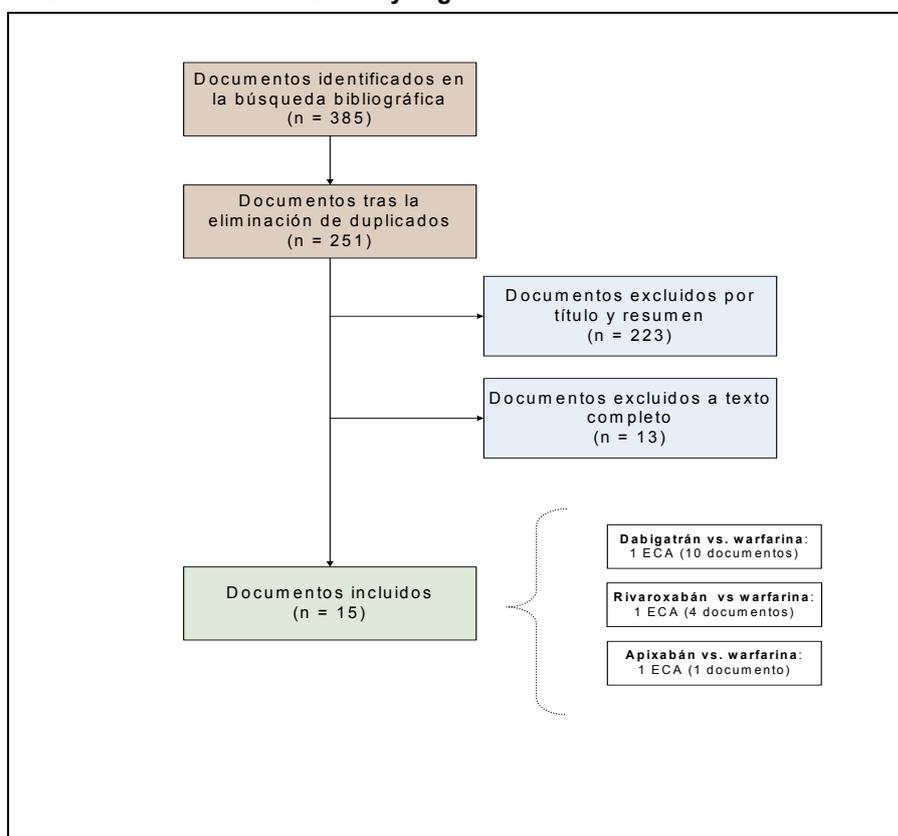
En la búsqueda bibliográfica de eficacia y seguridad del tratamiento con los nuevos ACOs (dabigatrán / rivaroxabán / apixabán), para la prevención del ictus y la ES en pacientes con FA no valvular, se localizaron un total de 385 documentos [111 en *EMBASE*, 86 en *PREMELINE / MEDLINE*, 29 en *PubMed*, 5 en *PubMed Health*, 88 en la *Web of Science (WoS)*, 3 en la *Cochrane Library*, 4 en las bases de datos del CRD, 13 en ECRI, 22 en el Registro *CENTRAL* de ensayos clínicos aleatorizados de la *Cochrane Library*, 4 en el *TEC*, 1 en *UpToDate*, 2 en la web de la FDA, 2 en la web de la EMA, y 15 en diferentes webs de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias de *INAHTA*].

### Selección de documentos para la revisión sistemática de eficacia y seguridad

Se obtuvo el texto completo de 28 documentos, de los cuales, 15 cumplieron finalmente los criterios de inclusión establecidos. En la figura 1 se observa el diagrama de flujo del proceso de selección de los documentos.

Los motivos de exclusión de los estudios se indican en el Anexo III y IV.

**Figura 1. Diagrama del proceso de selección de los documentos para la revisión sistemática de eficacia y seguridad**



## Descripción de los documentos incluidos en la revisión sistemática de eficacia y seguridad

Los documentos seleccionados para la revisión sistemática de eficacia y seguridad aluden a tres ensayos clínicos aleatorizados: el estudio RE-LY (dabigatrán vs. warfarina) (35), el estudio ROCKET AF (rivaroxabán vs. warfarina) (36) y el estudio ARISTOTLE (apixabán vs. warfarina) (25).

No se identificaron estudios que evaluaran la eficacia y seguridad de los nuevos ACOs (dabigatrán / rivaroxabán / apixabán) vs. acenocumarol.

Con respecto al estudio RE-LY, además de la publicación original del ECA, se incluyeron 6 artículos en los que se presentaron los resultados del estudio para diferentes subgrupos de pacientes [en función del grado de control del International Normalized Ratio (INR) (37), de la edad (38), de la puntuación CHADS<sub>2</sub> (39), del tratamiento previo con AVKs (40) y de los antecedentes de ictus o AIT (41), así como en pacientes que habían sufrido cardioversión (42)]. Adicionalmente, se incluyó un artículo en el que se analizó la aparición de eventos isquémicos miocárdicos en los diferentes grupos de tratamiento (43). Además de esto, se incluyó el informe de evaluación de la EMA para dabigatrán en FA no valvular y la información presentada a la FDA por parte del laboratorio titular de la autorización de comercialización (44;45).

Con respecto al estudio ROCKET AF, además de la publicación original del ECA, se incluyó también un artículo donde se analizaron los resultados del estudio en función del aclaramiento de creatinina de los pacientes (46). Además de esto, se incluyó el informe de evaluación de la EMA para rivaroxabán en FA no valvular y la información presentada a la FDA por parte del laboratorio titular de la autorización de comercialización (47;48).

En el caso del estudio ARISTOTLE, no se identificaron artículos adicionales a la publicación original del ECA.

Durante el curso de la revisión sistemática de eficacia y seguridad se publicó el informe de evaluación de la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), que lleva por título “*Safety and Effectiveness of New oral anti-coagulants compared to warfarin in preventing stroke and other cardiovascular events in patients with atrial fibrillation*”. Este informe fue también incluido en la revisión sistemática (34).

### Ensayos clínicos aleatorizados (ECAs)

#### **Dabigatrán: Estudio RE-LY**

Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, cegado para la dosis de dabigatrán, pero abierto para el uso de warfarina. Incluyó 18.113 pacientes, que fueron aleatorizados para recibir dabigatrán 110 mg/12 h (n=6.015), dabigatrán 150 mg/12 h (n=6.076) o warfarina (n=6.022) (35). En la tabla 6 se muestran los aspectos más relevantes de este estudio.

<b>Tabla 6. Aspectos más relevantes del estudio RE-LY*</b>	
<b>Tamaño muestral</b>	18.113 pacientes.
<b>Pérdidas</b>	20 pacientes.
<b>Diseño</b>	ECA fase III, 1:1:1, abierto para warfarina y ciego para la dosis de dabigatrán, multicéntrico (951 centros en 44 países).
<b>Tratamiento</b>	Dabigatrán 110 mg/12 h ó dabigatrán 150 mg/12 h vs. warfarina.
<b>Seguimiento</b>	2 años.
<b>Criterios de inclusión</b>	Pacientes mayores de 18 años, con FA no valvular y uno o más de los siguientes factores de riesgo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ictus, ES o AIT previo.</li> <li>• Fracción de eyección ventricular izquierda &lt; 40%.</li> <li>• Insuficiencia cardiaca sintomática ≥ clase II [clasificación funcional de la New York Heart Association (NYHA)].</li> <li>• Edad ≥ 75 años.</li> <li>• Edad ≥ 65 años asociada a uno de los siguientes: diabetes mellitus, arteriopatía coronaria o hipertensión.</li> </ul>
<b>Criterios de exclusión</b>	Alteración valvular cardiaca grave, ictus reciente (≤14 días) o ictus grave en los 6 meses previos, condiciones que puedan incrementar el riesgo de hemorragia, aclaramiento de creatinina ≤ 30 ml/min, enfermedad hepática activa y embarazo.
<b>Variables principales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eficacia: ictus o ES.</li> <li>• Seguridad: hemorragia grave.</li> </ul>
<b>Tipo de análisis</b>	Por intención de tratar (ITT).
*(Connolly <i>et al.</i> , 2009) (35)	

### **Rivaroxabán: estudio ROCKET AF**

Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, que incluyó 14.264 pacientes, que fueron aleatorizados para recibir rivaroxabán 20 mg/24 h (n=7.131) o warfarina (n=7.133) (36). En la Tabla 7 se muestran los aspectos más relevantes de este estudio.

### **Apixabán: estudio ARISTOTLE**

Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, que incluyó 18.201 pacientes, que fueron aleatorizados para recibir apixabán 5 mg/12 h (n=9.120) ó warfarina (n=9.081) (25). En la tabla 8 se muestran los aspectos más relevantes de este estudio.

<b>Tabla 7. Aspectos más relevantes del estudio ROCKET AF*</b>	
<b>Tamaño muestral</b>	14.264 pacientes.
<b>Pérdidas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 32 pacientes se perdieron durante el seguimiento.</li> <li>• 93 pacientes (50 de rivaroxabán y 43 de warfarina) fueron excluidos del análisis de eficacia por violaciones de las guías de buena práctica clínica (antes de conocer el grupo de tratamiento asignado a cada paciente).</li> </ul>
<b>Diseño</b>	ECA fase III, 1:1, doble ciego, multicéntrico (1.178 centros en 45 países).
<b>Tratamiento</b>	Rivaroxabán 20 mg/24 h ó 15 mg/24 h (en pacientes con $Cl_{Cr}$ = 30-49 ml/min) vs. warfarina (dosis ajustada para INR: 2-3).
<b>Seguimiento</b>	707 días (1,9 años).
<b>Criterios de inclusión</b>	<p>Pacientes mayores de 18 años, con FA no valvular y riesgo moderado-elevado de ictus (antecedentes de ictus, AIT o ES, o al menos dos de los siguientes factores de riesgo: insuficiencia cardíaca o fracción de eyección ventricular izquierda <math>\leq</math> 35%, hipertensión edad <math>\geq</math> 75 años, o presencia de diabetes mellitus. Es decir, puntuación CHADS<sub>2</sub> <math>\geq</math> 2).</p> <p>La proporción de pacientes sin antecedentes de ictus, ES o AIT, y sólo 2 factores de riesgo se limitó al 10% de la cohorte para cada región. Los pacientes restantes debían presentar tromboembolismo previo, o al menos 3 factores de riesgo.</p>
<b>Criterios de exclusión</b>	Estenosis mitral hemodinámicamente significativa, prótesis valvular cardíaca, FA transitoria causada por un trastorno reversible, cardioversión planificada, presencia de mixoma auricular o trombo ventricular izquierdo, endocarditis activa, hemorragia interna activa, historia o situación que incrementa el riesgo hemorrágico, ictus en los 14 días previos a la randomización, AIT en los 3 días previos, indicación de tratamiento anticoagulante por una condición distinta a la FA, anemia, embarazo o lactancia, VIH, $Cl_{Cr}$ < 30 ml/min, enfermedad hepática significativa o ALT > 3 x límite superior de la normalidad.
<b>Variables principales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eficacia: Ictus o ES.</li> <li>• Seguridad: hemorragia grave o hemorragia no grave clínicamente relevante.</li> </ul>
<b>Tipo de análisis</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Los resultados se presentan para tres tipos de poblaciones: por protocolo (PP), población de seguridad (pacientes que han tomado al menos una dosis del fármaco de estudio) e ITT (en realidad se trata de un análisis ITT modificado, ya que se excluyen 93 pacientes por violaciones de las guías de buena práctica clínica).</li> </ul>
* (Patel <i>et al.</i> , 2011) (36)	

<b>Tabla 8. Aspectos más relevantes del estudio ARISTOTLE*</b>	
<b>Tamaño muestral</b>	18.201 pacientes.
<b>Pérdidas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pérdidas durante el seguimiento: 90 pacientes (51 del grupo apixabán y 39 del grupo warfarina).</li> <li>• Desconocimiento del estado vital de 380 pacientes al final del estudio, debido a:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- retirada del consentimiento (92 pacientes del grupo de apixabán y 107 del grupo warfarina).</li> <li>- pérdidas de seguimiento (35 pacientes del grupo de apixabán y 34 del grupo de warfarina).</li> <li>- otras causas (53 pacientes del grupo apixabán y 59 del grupo warfarina).</li> </ul> </li> </ul>
<b>Diseño</b>	ECA fase III, 1:1, doble ciego, multicéntrico (1.034 centros en 39 países).
<b>Tratamiento</b>	Apixabán 5 mg/12 h (2,5 mg/12 h en el caso de pacientes con dos o más de los siguientes criterios: $\geq 80$ años, peso $\leq 60$ kg, creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl) o warfarina (dosis ajustada para INR: 2-3).
<b>Seguimiento</b>	1,8 años.
<b>Criterios de inclusión</b>	<p>Pacientes mayores de 18 años, con FA no valvular y al menos uno de los siguientes factores de riesgo de ictus:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• edad <math>\geq 75</math> años</li> <li>• ictus, ES o AIT previo</li> <li>• insuficiencia cardiaca sintomática en los 3 meses anteriores o fracción de eyección ventricular izquierda <math>\leq 40\%</math></li> <li>• diabetes mellitus</li> <li>• hipertensión que requiere tratamiento farmacológico</li> </ul>
<b>Criterios de exclusión</b>	Pacientes con FA reversible, estenosis mitral moderada-grave, otra condición distinta a la FA que requiera anticoagulación (p.e.: prótesis valvular cardiaca), ictus en los 7 días previos, necesidad de tratamiento con aspirina a dosis $> 165$ mg/día o necesidad de tratamiento con aspirina + clopidogrel, e insuficiencia renal grave (creatinina sérica $> 2,5$ mg/dl o $Cl_{Cr} < 25$ ml/min).
<b>Variables principales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eficacia: ictus o ES.</li> <li>• Seguridad: hemorragia grave.</li> </ul>
<b>Tipo de análisis</b>	Variables de eficacia: ITT; variables de seguridad: población de seguridad en tratamiento ["safety-on-treatment" (SOT), seguimiento desde la primera dosis del fármaco de estudio hasta 2 días después de su retirada].
* (Granger <i>et al.</i> , 2011) (25)	

### **Informe de evaluación de la CADTH**

En este informe se incluye una revisión sistemática de eficacia y seguridad de los nuevos ACOs (dabigatrán, rivaroxabán y apixabán) versus warfarina en la indicación evaluada. Adicionalmente, los autores realizaron un metaanálisis en red de comparaciones mixtas de tratamientos a partir de los ECAs identificados en la revisión sistemática, además de una evaluación económica (34).

Se evaluaron las siguientes variables de resultado: ictus o ES, hemorragia grave, hemorragia intracraneal, hemorragia gastrointestinal grave, mortalidad por cualquier causa e infarto de miocardio. Adicionalmente, los resultados de las variables principales de eficacia y seguridad se analizaron en función de: TRTc, puntuación CHADS<sub>2</sub> y edad.

Para cada una de las variables evaluadas se calculó la OR, y la RAR, así como sus respectivos IC95%. Los resultados del metanálisis de CMT se obtuvieron a través de estadísticas bayesianas y estadísticas clásicas o frecuentistas.

## Calidad de los estudios

Al evaluar la calidad del estudio RE-LY (35) mediante el checklist SIGN<sub>50</sub>, uno de 10 ítems relativos a la validez interna del ECA fue considerado por los evaluadores como “*mal cumplido*”, y otro como “*no descrito*”. Los 8 ítems restantes fueron considerados como “*bien cumplidos*”.

En el caso del estudio ROCKET AF (36), 2 de los ítems relativos a la validez interna fueron clasificados como “*cumplidos de forma adecuada*”, uno como “*mal cumplido*”, y otro como “*no descrito*”. Los otros 6 ítems fueron considerados como “*bien cumplidos*”.

En el caso del ECA ARISTOTLE (25), 3 de los ítems relacionados con la validez interna fueron clasificados como “*no descritos*”, mientras que los 7 ítems restantes fueron considerados como “*bien cumplidos*”.

Los 3 ECAs evaluados presentaron una calidad clasificada como “+”. Esto implica que se cumplen algunos de los criterios de evaluación de la validez interna, y que es improbable que los criterios que no se cumplen o no se describen de forma adecuada puedan afectar a las conclusiones del estudio. Los resultados detallados de la evaluación de la calidad de los ECAs, según la adaptación realizada por Guía Salud del SIGN<sub>50</sub>, se muestran en el Anexo V.

En la evaluación de la calidad de la revisión sistemática de la CADTH (34), todos los ítems relativos a la validez interna fueron considerados como “*bien cumplidos*”. Por lo tanto, la revisión sistemática de la CADTH presentó una calidad clasificada como “++”. Esto que implica que se cumplen la mayoría o todos los criterios de evaluación de la validez interna, y que es muy improbable que los criterios que no se cumplen puedan modificar las conclusiones del estudio. Los resultados para los diferentes ítems analizados en la evaluación de la calidad de la revisión sistemática elaborada por la CADTH se presentan en el Anexo VI.

## Principales diferencias en los criterios de inclusión de los ECAs

Al considerar el riesgo de ictus de los pacientes, los criterios de inclusión del estudio ROCKET AF (36) fueron más restrictivos que los de los estudios RE-LY (35) y ARISTOTLE (25).

Entre las herramientas más comúnmente utilizadas para llevar a cabo la estratificación del riesgo tromboembólico en pacientes con FA no valvular se encuentran la clasificación CHADS<sub>2</sub> y la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc.

En la tabla 9 se recogen las puntuaciones CHADS<sub>2</sub> y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc mínimas a partir de las cuales podían incluirse pacientes en los diferentes estudios. Dichas puntuaciones han sido calculadas en base a los criterios de inclusión de cada ECA.

Tabla 9. Criterios de inclusión de los ECAs, en función del riesgo tromboembólico			
Riesgo tromboembólico	RE-LY (35)	ROCKET AF (36)	ARISTOTLE (25)
CHADS <sub>2</sub>	≥ 1	≥ 2	≥ 1
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	≥ 1*	≥ 2	≥ 1

\* La mayoría de los criterios de inclusión suponen una puntuación CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥ 2, pero no todos (ej: insuficiencia cardíaca / fracción de eyección ventricular izquierda < 40%).

Según esto, el estudio ROCKET AF (36) incluyó pacientes con riesgo tromboembólico alto, mientras que los estudios RE-LY (35) y ARISTOTLE (25) incluyeron pacientes con riesgo moderado-alto. En este sentido, los criterios de inclusión menos restrictivos fueron los del estudio ARISTOTLE.

## Características basales de los pacientes incluidos en los ECAs

Las principales características basales de los pacientes incluidos en los diferentes ECAs se describen en la Tabla 10.

En general, dentro de cada estudio, no se observaron diferencias entre los brazos con respecto a las características basales de los pacientes.

La distribución de los pacientes en función del sexo, y la presión arterial sistólica fueron, por lo general, similares en todos los estudios. Sin embargo, la edad media de los pacientes incluidos en el estudio ROCKET AF fue ligeramente superior a la de los pacientes incluidos en los otros ECAs.

Las principales diferencias entre los estudios radicarón en el riesgo de ictus de los pacientes, definido en función de la puntuación CHADS<sub>2</sub>. La media de dicha puntuación fue superior en el estudio ROCKET AF, con respecto a los estudios RE-LY y ARISTOTLE. Atendiendo a la distribución de esta puntuación CHADS<sub>2</sub> (0 -1 / 2 / ≥3), la mayoría de los pacientes del estudio ROCKET AF presentaron una puntuación ≥3, mientras que en los estudios RE-LY y ARISTOTLE la distribución de los pacientes en función de dicha puntuación fue bastante homogénea.

Al analizar de forma individualizada los diferentes factores de riesgo tromboembólico, se observaron diferencias entre los estudios en el porcentaje de pacientes que presentaron ictus / ES / AIT previo, así como en el porcentaje de pacientes que presentaron insuficiencia cardíaca / FEVI reducida, y en el porcentaje de pacientes que presentaron diabetes mellitus. Para todos estos factores de riesgo, la frecuencia fue muy superior (en torno al doble) en el estudio ROCKET AF, con respecto a los estudios RE-LY y ARISTOTLE.

También se observaron diferencias entre los estudios en cuanto al tipo de fibrilación auricular que presentaban los pacientes, siendo el porcentaje de pacientes con FA paroxística superior en el estudio RE-LY, con respecto a los estudios ROCKET AF y ARISTOTLE. Por otra parte, el estudio ROCKET AF fue el único que incluyó pacientes con FA de nuevo diagnóstico.

Adicionalmente, se encontraron diferencias en cuanto al uso previo de AVKs de los pacientes incluidos en cada uno de los estudios. El estudio ROCKET AF fue el que incluyó un menor número de pacientes *naïve*, seguido del estudio ARISTOTLE. La mitad de los pacientes incluidos en el estudio RE-LY fueron AVK *naïve*.

Tabla 10. Características basales de los pacientes en los ECAs incluidos en la revisión sistemática							
Estudio	RE-LY (35)			ROCKET AF (36)		ARISTOTLE (25)	
Tratamiento (n)	Dabigatrán 110 mg (6.015)	Dabigatrán 150 mg (6.076)	Warfarina (6.022)	Rivaroxabán (7.131)	Warfarina (7.133)	Apixabán (9.120)	Warfarina (9.081)
Edad (años), media	71,4	71,5	71,6	73	73	70	70
Sexo, Mujer, n (%)	2.150 (35,7)	2.236 (36,8)	2.213 (36,7)	2.831 (39,7)	2.832 (39,7)	3.234 (35,5)	3.182 (35,0)
Presión arterial sistólica (mmHg), media	130,8	131,0	131,2	130	130	130	130
Tipo de fibrilación auricular, n (%)							
Paroxística	1.929 (32,1)	1.978 (32,6)	2.036 (33,8)	1.245 (17,5)	1.269 (17,8)	1.374 (15,1)	1.412 (15,5)
Persistente / permanente	4.082 (67,9)	4.097 (67,4)	3.985 (66,2)	5.786 (81,1)	5.762 (80,8)	7.744 (84,9)	7.668 (84,4)
De nuevo diagnóstico	-	-	-	100 (1,4)	102 (1,4)	-	-
CHADS <sub>2</sub> , media ± DE	2,1 ± 1,1	2,2 ± 1,2	2,1 ± 1,1	3,48 ± 0,94	3,46 ± 0,95	2,1 ± 1,1	2,1 ± 1,1
Distribución, n (%)							
0 – 1	1.958 (32,6)	1.958 (32,2)	1.859 (30,9)	-	-	3.100 (34)	3.083 (34)
2	2.088 (34,7)	2.137 (35,2)	2.230 (37)	925 (12,9)	934 (13,1)	3.262 (35,8)	3.254 (35,8)
≥ 3	1.968 (32,7)	1.981 (32,6)	1.933 (32,1)	6.205 (87,1)	6.197 (86,9)	2.758 (30,2)	2.744 (30,2)
Ictus, ES o AIT previo, n (%)	1.195 (19,9)	1.233 (20,3)	1.195 (19,8)	3.916 (54,9)	3.895 (54,6)	1.748 (19,2)	1.790 (19,7)
Infarto de miocardio previo, n (%)	1.008 (16,8)	1.029 (16,9)	968 (16,1)	1.182 (16,6)	1.286 (18)	1.319 (14,5)	1.266 (13,9)
Insuficiencia cardíaca / FEVI reducida, n (%)	1.937 (32,2)	1.934 (31,8)	1.922 (31,9)	4.467 (62,6)	4.441 (62,3)	3.235 (35,5)	3.216 (35,4)
Hipertensión, n (%)	4.738 (78,8)	4.795 (78,9)	4.750 (78,9)	6.436 (90,3)	6.474 (90,8)	7.962 (87,3)	7.954 (87,6)
Diabetes mellitus, n (%)	1.409 (23,4)	1.402 (23,1)	1.410 (23,4)	2.878 (40,4)	2.817 (39,5)	2.284 (25)	2.263 (24,9)
Tratamiento previo, n (%)							
AAS	2.404 (40)	2.352 (38,7)	2.442 (40,6)	2.586 (36,3)	2.619 (36,7)	2.859 (31,3)	2.773 (30,5)
Antagonistas de la vit. K	3.011 (50,1)	3.049 (50,2)	2.929 (48,6)	4.443 (62,3)	4.461 (62,5)	5.208 (57,1)	5.193 (57,2)

AIT: accidente isquémico transitorio; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda.

## Principales resultados de eficacia

A continuación se presentan los resultados de las variables de eficacia consideradas por el grupo de trabajo como “críticas” para la toma de decisiones (por orden de relevancia).

### Mortalidad por cualquier causa (MCC)

#### Resultados de los estudios individuales

La MCC se evaluó como variable secundaria en los estudios RE-LY, ROCKET AF y ARISTOTLE.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en MCC entre los nuevos ACOs y warfarina. Sólo apixabán presentó una reducción de la *odds* de MCC vs. warfarina que estuvo en el límite de la significación estadística [OR (IC95%): 0,89 (0,79 a 1,00)]. En la Tabla 11 se muestran los resultados de los diferentes ECAs para esta variable.

Tabla 11. Resultados de los estudios individuales para la variable <i>mortalidad por cualquier causa</i>								
Estudio	N	Mediana de seguimiento	n (%/año)			OR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT <sub>B</sub> (IC 95%)
RE-LY (35;44)	18.113 ITT	2 años	<i>Dabigatrán 110 mg / 12 h</i> (N = 6.015)	<i>Dabigatrán 150 mg / 12 h</i> (N = 6.076)	<i>Warfarina (INR = 2-3)</i> (N = 6.022)	<i>Dabigatrán 110 mg vs. Warfarina</i>		
			446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)	0,91 (0,80 a 1,04)	---	---
			<i>Dabigatrán 150 mg vs. Warfarina</i>			0,88 (0,77 a 1,01)	---	---
ROCKET AF (47)	14.171 ITT*	1,9 años	n (%/año)		<i>Warfarina (INR = 2-3)</i> (N = 7.090)	OR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT <sub>B</sub> (IC 95%)
			<i>Rivaroxabán 20 mg/24 h</i> (N = 7.081)	621 (4,58)				
ARISTOTLE (25)	18.201 ITT	1,8 años	n (% / año)		<i>Warfarina (INR = 2-3)</i> (N = 9.081)	OR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT <sub>B</sub> (IC 95%)
			<i>Apixabán 5 mg / 12 h</i> (N = 9.120)	603 (3,52)				

ITT: "intention-to-treat"; ITT\*: no se trata de un análisis por ITT real, ya que se excluyeron 50 pacientes del grupo rivaroxabán y 43 del grupo warfarina, por violaciones en las guías de buena práctica clínica (entre los excluidos se produjeron 9 muertes, 6 correspondientes al grupo rivaroxabán y 3 al grupo warfarina); OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; RAR: reducción absoluta de riesgo; NNT<sub>B</sub>: número necesario a tratar para producir un beneficio.

### Metaanálisis en red

La red de evidencia incluida en el network metanálisis para la *variable MCC* la constituyeron 3 ECAs (RE-LY, ROCKET AF y ARISTOTLE). En ellos se evaluó la eficacia y seguridad de 4 alternativas (dabigatrán 110 mg, dabigatrán 150 mg, rivaroxabán y apixabán), cada una de ellas vs. warfarina. En el estudio RE-LY, se realizó además una comparación directa entre las diferentes dosis de dabigatrán. Ver Figura 2.

En la Tabla 12 se presentan los resultados del metaanálisis en red de CIT, así como los resultados obtenidos en el metaanálisis en red de CMT elaborado por la CADTH.

Al considerar los resultados de CIT obtenidos por el método de Bucher (método frecuentista), no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la OR de *MCC* entre los nuevos ACOs. Estos resultados van en la línea de lo obtenido por la CADTH en el metaanálisis en red de CMT (método bayesiano).

Al considerar la evidencia directa procedente del estudio RE-LY, tampoco se observaron diferencias significativas en la OR de *MCC* para dabigatrán 150 mg vs. dabigatrán 110 mg. Los resultados procedentes de la evidencia directa son superponibles a los obtenidos en el metaanálisis en red de CMT de la CADTH.

Figura 2. Red de evidencia para la variable *mortalidad por cualquier causa*

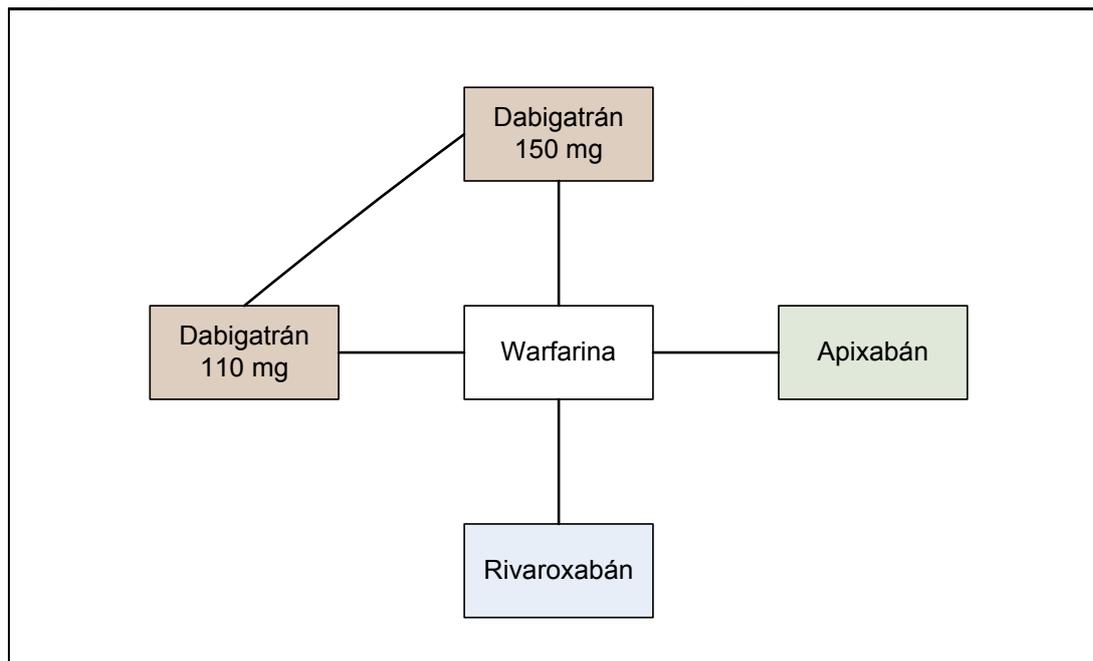


Tabla 12. Resultados de comparaciones indirectas para la variable *mortalidad por cualquier causa*

	Dabigatrán 110 mg vs. apixabán	Dabigatrán 150 mg vs. apixabán	Rivaroxabán vs. apixabán	Dabigatrán 150 mg vs. dabigatrán 110 mg	Rivaroxabán vs. dabigatrán 110 mg	Dabigatrán 150 mg vs. rivaroxabán
<b>Bucher (frecuentista) OR (IC95%)</b>	1,02 (0,86 a 1,22)	0,99 (0,83 a 1,18)	1,05 (0,89 a 1,23)	NA *	1,02 (0,86 a 1,22)	0,95 (0,79 a 1,13)
<b>CMT (bayesiano) OR (ICr95%)</b>	1,03 (0,86 a 1,22)	1,00 (0,84 a 1,19)	1,04 (0,89 a 1,23)	0,97 (0,85 a 1,12)	1,02 (0,86 a 1,21)	1,05 (0,88 a 1,26)

NA: no aplicable (no es posible aplicar el método de Bucher para realizar comparaciones indirectas entre dos tratamientos evaluados conjuntamente en un ensayo de múltiples brazos); CMT: comparaciones mixtas de tratamientos; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; ICr: intervalo creíble.  
 \* Para la comparación dabigatrán 150 mg vs. dabigatrán 110 mg se dispone de evidencia directa procedente del estudio RE-LY [OR (IC95%): 0,97 (0,85 a 1,11)].

## Mortalidad por causa vascular (MCV)

### Resultados de los estudios individuales

La MCV se evaluó como variable secundaria en el estudio RE-LY y en el estudio ROCKET AF. No se dispone de resultados de MCV para apixabán.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en MCV para dabigatrán 110 mg, dabigatrán 150 mg, ni rivaroxabán vs. warfarina; aunque dabigatrán 150 mg presentó una reducción de la odds de MCV frente a warfarina que estuvo en el límite de la significación estadística [OR (IC95%): 0,85 (0,72 a 1,00)].

En la Tabla 13 se recogen los resultados de los estudios individuales para esta variable.

Tabla 13. Resultados de los estudios individuales para la variable mortalidad por causa vascular								
Estudio	N	Mediana de seguimiento	n (%/año)			OR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNTB (IC 95%)
RE-LY (35;44)	18.113 ITT	2 años	<i>Dabigatrán 110 mg / 12 h</i> (N = 6.015)	<i>Dabigatrán 150 mg / 12 h</i> (N = 6.076)	<i>Warfarina (INR = 2-3)</i> (N = 6.022)	<i>Dabigatrán 110 mg vs. warfarina</i>		
			289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)	0,91 (0,77 a 1,07)	---	---
						<i>Dabigatrán 150 mg vs. warfarina</i>		
ROCKET AF (47)	14.143 SP	1,9 años	n (%/año)			OR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT <sub>B</sub> (IC 95%)
			<i>Rivaroxabán 20 mg / 24 h</i> (N = 7.061)	<i>Warfarina (INR = 2-3)</i> (N = 7.082)				
			397 (---)	421 (---)		0,94 (0,82 a 1,09)	---	---
ARISTOTLE (25)	18.201 ITT	1,8 años	n (%/año)			OR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT <sub>B</sub> (IC 95%)
			<i>Apixabán 5 mg / 12 h</i>	<i>Warfarina (INR = 2-3)</i>				
			---	---		---	---	---

ITT: "intention-to-treat"; SP: "safety population" (pacientes que han tomado al menos una dosis del fármaco de estudio, eventos observados independientemente de la exposición al tratamiento). Se diferencia de la población ITT\* en 28 sujetos randomizados que nunca tomaron la medicación (20 del grupo rivaroxabán y 8 del grupo warfarina), 2 de los pacientes excluidos del grupo rivaroxabán murieron antes de tomar el fármaco; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; RAR: reducción absoluta de riesgo; NNT<sub>B</sub>: número necesario a tratar para producir un beneficio.

### Metaanálisis en red

La red de evidencia para la variable MCV incluida en el metaanálisis en red la constituyeron 2 ECAs (RE-LY y ROCKET AF). En ellos se evaluó la eficacia y seguridad de 3 alternativas (dabigatrán 110 mg, dabigatrán 150 mg y rivaroxabán), cada una de ellas vs. warfarina. En el estudio RE-LY, se realizó además una comparación directa entre las diferentes dosis de dabigatrán. Ver Figura 3.

En la tabla 14 se muestran los resultados del metaanálisis en red de CIT para la variable MCV. En este caso, no se presentan los resultados del metaanálisis en red de CMT, ya que dicha variable no fue analizada en el informe de la CADTH.

Al considerar los resultados de CIT obtenidos por el método de Bucher (método frecuentista), no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la odds de MCV entre rivaroxabán y dabigatrán (independientemente de la dosis).

Al considerar la evidencia directa procedente del estudio RE-LY, tampoco se observaron diferencias significativas en la odds de MCV para dabigatrán 150 mg vs. dabigatrán 110 mg.

Figura 3. Red de evidencia para la variable *mortalidad por causa vascular*

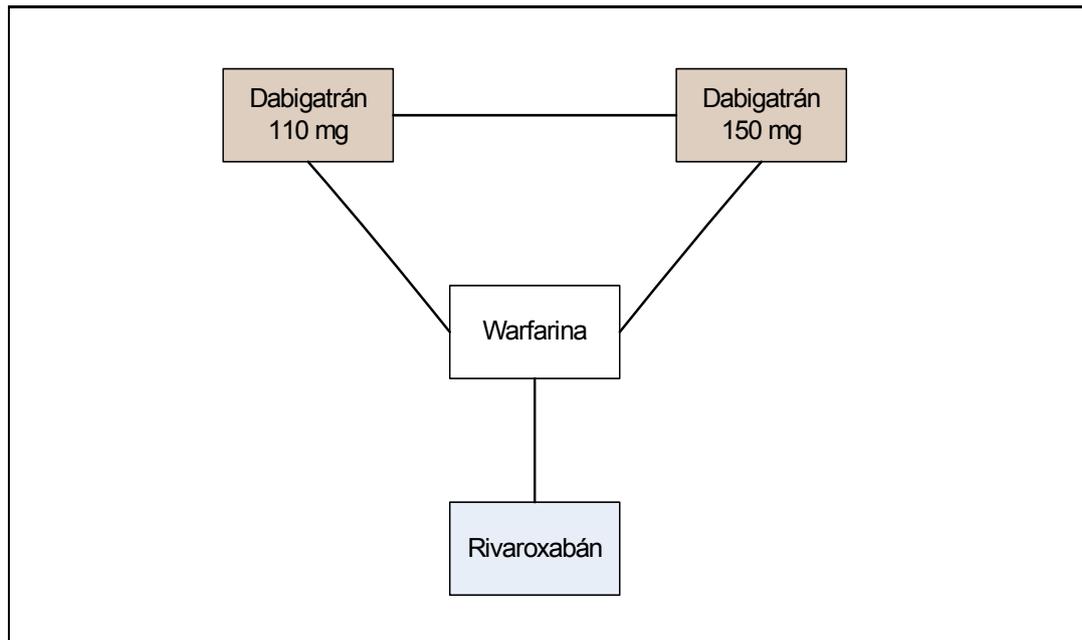


Tabla 14. Resultados de comparaciones indirectas para la variable *mortalidad por causa vascular*

	Dabigatrán 110 mg vs. Apixabán	Dabigatrán 150 mg vs. Apixabán	Rivaroxabán vs. Apixabán	Dabigatrán 150 mg vs. Dabigatrán 110 mg	Rivaroxabán vs. Dabigatrán 110 mg	Dabigatrán 150 mg vs. Rivaroxabán
<b>Bucher (frecuentista) OR (IC 95%)</b>	--- *	--- *	--- *	NA **	1,03 (0,83 a 1,28)	0,90 (0,73 a 1,12)

NA: no aplicable (no es posible aplicar el método de Bucher para realizar comparaciones indirectas entre dos tratamientos evaluados conjuntamente en un ensayo de múltiples brazos); CMT: comparaciones mixtas de tratamientos; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confianza.

\* No se dispone de los resultados de *mortalidad por causa vascular* para apixabán vs. warfarina.

\*\* Para la comparación dabigatrán 150 mg vs. dabigatrán 110 mg se dispone de evidencia directa procedente del estudio RE-LY [OR (IC95%): 0,94 (0,79 a 1,11)].

## Ictus

### Resultados de los estudios individuales

Esta variable fue evaluada como variable secundaria en los estudios RE-LY, ROCKET AF y ARISTOTLE. A continuación se presenta la definición de “ictus” considerada en cada uno de estos ECAs:

- RE-LY: aparición súbita de un déficit neurológico focalizado, presumiblemente de origen vascular, con una duración  $\geq 24$  horas o con resultado de muerte. A su vez, los ictus podían categorizarse como hemorrágicos, isquémicos, o sin especificar.
- ROCKET AF: aparición repentina de un déficit neurológico focalizado, de etiología cerebro-vascular, que persiste más allá de 24 horas y no se debe a otra causa identificable.
- ARISTOTLE: un déficit neurológico, por una causa no traumática, de al

menos 24 horas de duración. Los ictus podían clasificarse en isquémicos, hemorrágicos, o de tipo incierto.

En la Tabla 15 se recogen los resultados de los diferentes ECAs para la variable *ictus*.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la *odds* de *ictus* para dabigatrán 110 mg, ni para rivaroxabán, con respecto a warfarina. En cambio, sí se observó una reducción significativa de la *odds* de *ictus* para dabigatrán 150 mg vs. warfarina [OR (IC95%): 0,64 (0,51 a 0,81)] y para apixabán vs. warfarina [OR (IC95%): 0,79 (0,65-0,95)]. En comparación con warfarina, los pacientes tratados con dabigatrán 150 mg presentaron una RAR (IC95%) del -1,1% (-1,6% a -0,5%) y un NNT<sub>B</sub> (IC95%) de 93 (63 a 200), correspondiente a un período de dos años (~186 para un año). Los pacientes tratados con apixabán presentaron una RAR (IC95%) del -0,6% (-1,0% a -0,1%), con respecto al grupo warfarina, y un NNT<sub>B</sub> (IC95%) de 175 (100 a 1000), correspondiente a un período de 1,8 años (~315 para un año).

Tabla 15. Resultados de los estudios individuales para la variable <i>ictus</i>								
Estudio	N	Mediana de seguimiento	n (%/año)			OR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT <sub>B</sub> (IC 95%)
RE-LY (44)	18.113 ITT	2 años	<i>Dabigatrán 110 mg / 12 h</i> (N=6.015)	<i>Dabigatrán 150 mg / 12 h</i> (N=6.076)	<i>Warfarina (INR = 2-3)</i> (N=6.022)	<i>Dabigatrán 110 mg vs. warfarina</i>		
			171 (1,44)	122 (1,01)	186 (1,58)	0,92 (0,74 a 1,13)	---	---
						<i>Dabigatrán 150 mg vs. warfarina</i>		
						0,64 (0,51 a 0,81)	-1,1% (-1,6% a -0,5%)	93 (63 a 200)
ROCKET AF (47)	14.143 SOT	1,9 años	n (%/año)			OR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT <sub>B</sub> (IC 95%)
			<i>Rivaroxabán 20 mg / 24 h</i> (N=7.061)	<i>Warfarina (INR = 2-3)</i> (N=6.022)				
			184 (1,65)	221 (1,96)		0,83 (0,68 a 1,01)	---	---
ARISTOTLE (25)	18.201 ITT	1,8 años	n (%/año)			OR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT <sub>B</sub> (IC 95%)
			<i>Apixabán 5 mg / 12 h</i> (N=9.120)	<i>Warfarina (INR = 2-3)</i> (N=9.081)				
			199 (1,19)	250 (1,51)		0,79 (0,65 a 0,95)	-0,6% (-1,0% a -0,1%)	175 (100 a 1.000)

ITT: "intention-to-treat"; SOT: "safety-on-treatment" (pacientes que han tomado al menos una dosis del fármaco de estudio, seguimiento desde la primera dosis del fármaco de estudio hasta 2 días tras su retirada). Se diferencia de la población ITT\* en 28 sujetos randomizados que nunca tomaron la medicación (20 del grupo rivaroxabán y 8 del grupo warfarina), 2 de los pacientes excluidos del grupo rivaroxabán murieron antes de tomar el fármaco; OR: *odds* ratio; IC: intervalo de confianza; RAR: reducción absoluta de riesgo; NNT<sub>B</sub>: número necesario a tratar para producir un beneficio.

### Metaanálisis en red

La red de evidencia para la variable *ictus* la constituyeron 3 ECAs (RE-LY, ROCKET AF y ARISTOTLE). En ellos se evaluó la eficacia y seguridad de 4 alternativas (dabigatrán 110 mg, dabigatrán 150 mg, rivaroxabán y apixabán), cada una de ellas vs. warfarina. En el estudio RE-LY, se realizó además una comparación directa entre las diferentes dosis de dabigatrán. Ver Figura 4.

En la Tabla 16 se recogen los resultados del metaanálisis en red de CIT para la variable *ictus*. En este caso, no se presentan los resultados del metaanálisis en red de CMT, ya que dicha variable no fue analizada individualmente en el informe de la CADTH.

Al considerar los resultados de CIT obtenidos por el método de Bucher, no se observaron diferencias significativas en la *odds* de *ictus* entre los nuevos ACOs.

En cambio, al considerar la evidencia directa procedente del estudio RE-LY, se observaron diferencias estadísticamente significativas en la *odds* de *ictus* para dabigatrán 150 mg vs. dabigatrán 110 mg [OR (IC95%): 0,70 (0,55 a 0,89)].

Figura 4. Red de evidencia para la variable *ictus*

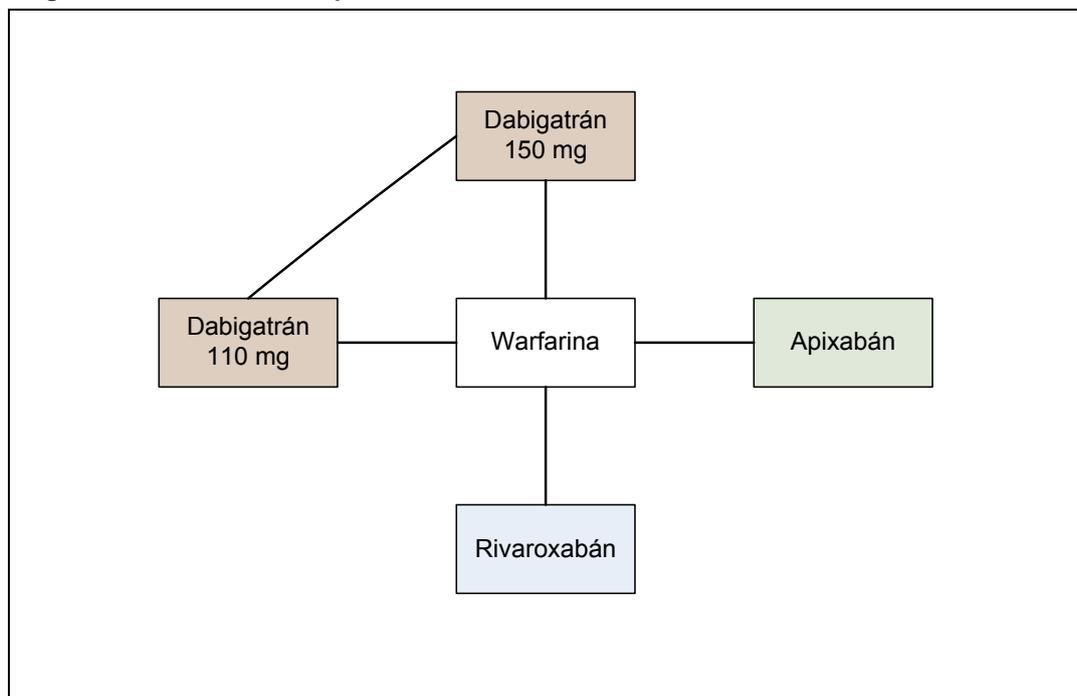


Tabla 16. Resultados de comparaciones indirectas para la variable *ictus*.

	Dabigatrán 110 mg vs. apixabán	Dabigatrán 150 mg vs. apixabán	Rivaroxabán vs. apixabán	Dabigatrán 150 mg vs. dabigatrán 110 mg	Rivaroxabán vs. dabigatrán 110 mg	Dabigatrán 150 mg vs. rivaroxabán
<b>Bucher frecuentista OR (IC95%)</b>	1,17 (0,88 a 1,55)	0,81 (0,60 a 1,10)	1,05 (0,80 a 1,38)	NA *	0,90 (0,68 a 1,21)	0,77 (0,57 a 1,05)
NA: no aplicable (no es posible aplicar el método de Bucher para realizar comparaciones indirectas entre dos tratamientos evaluados conjuntamente en un ensayo de múltiples brazos); CMT: comparaciones mixtas de tratamientos; OR: <i>odds</i> ratio; IC: intervalo de confianza. * Para la comparación dabigatrán 150 mg vs. dabigatrán 110 mg se dispone de evidencia directa procedente del estudio RE-LY [OR (IC95%): 0,70 (0,55 a 0,89)].						

## Ictus o embolia sistémica (ES)

### Resultados de los estudios individuales

La variable combinada *ictus* o *ES* se evalúa como variable principal en los estudios RE-LY, ROCKET AF y ARISTOTLE. En todos los ECAs se realizó un análisis de no inferioridad, seguido de un análisis de superioridad.

En los estudios RE-LY y ARISTOTLE se presentaron los resultados para el análisis por ITT. En el caso del estudio ROCKET AF, se presentaron los resultados para las poblaciones PP, SP e ITT.

Al considerar los resultados del análisis PP del estudio ROCKET AF, todos los nuevos ACOs, a excepción de dabigatrán 110 mg, redujeron de manera estadísticamente significativa la *odds* de *ictus* o *ES*, con respecto a warfarina. Las OR (IC95%) oscilaron en un rango comprendido entre 0,65 (0,52 a 0,81), para dabigatrán de 150 mg vs. warfarina, y 0,90 (0,74 a 1,11), para dabigatrán 110 mg vs. warfarina.

Estudio	N	Mediana de seguimiento	n (%/año)			OR	RAR	NNT <sub>B</sub>
						(IC 95%)	(IC 95%)	(IC 95%)
RE-LY (44)	18.113 ITT	2 años	<i>Dabigatrán 110 mg / 12 h</i> (N=6.015)	<i>Dabigatrán 150 mg / 12 h</i> (N=6.076)	<i>Warfarina (INR = 2-3)</i> (N=6.022)	<i>Dabigatrán 110 mg vs. warfarina</i>		
						0,90 (0,74 a 1,11)	---	---
			183 (1,54)	134 (1,11)	202 (1,71)	<i>Dabigatrán 150 mg vs. warfarina</i>		
					0,65 (0,52 a 0,81)	-1,1% (-1,7% a -0,6%)	87 (59 a 167)	
ROCKET AF (47)	14.171 ITT*	1,9 años	n (%/año)			OR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT <sub>B</sub> (IC 95%)
			<i>Rivaroxabán 20 mg / 24 h</i> (N=7.081 / 6.958)	<i>Warfarina (INR = 2-3)</i> (N=7.090 / 7.004)				
				293 (2,20)	320 (2,40)		0,91 (0,78 a 1,07)	---
	13.962 PP		188 (1,71)	241 (2,16)		0,78 (0,64 a 0,95)	-0,7% (-1,3% a -0,2%)	135 (77 a 500)
ARISTOTLE (25)	18.201 ITT	1,8 años	n (%/año)			OR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT <sub>B</sub> (IC 95%)
			<i>Apixabá 5 mg / 12 h</i> (N=9.120)	<i>Warfarina (INR = 2-3)</i> (N=9.081)				
				212 (1,27)		265 (1,60)	0,79 (0,66 a 0,95)	-0,6% (-1,1% a -0,1%)

ITT: "intention-to-treat"; ITT\*: no se trata de un análisis por ITT real, ya que se excluyeron 50 pacientes del grupo rivaroxabán y 43 del grupo warfarina, por violaciones en las guías de buena práctica clínica; PP: por protocolo (seguimiento desde la primera dosis del fármaco de estudio hasta 2 días después de la retirada del tratamiento); OR: *odds* ratio; IC: intervalo de confianza; RAR: reducción absoluta de riesgo; NNT<sub>B</sub>: número necesario a tratar para producir un beneficio.

Al considerar los resultados del análisis por ITT, sin embargo, la reducción de la *odds* de *ictus* o *ES* para rivaroxabán vs. warfarina dejó de ser significativa [OR (IC95%): 0,91 (0,78 a 1,07)].

En comparación con warfarina, los pacientes tratados con dabigatrán 150 mg presentaron una RAR (IC95%) de -1,1% (-1,7% a -0,6%), y un NNT<sub>B</sub> (IC95%) de 87 (59 a

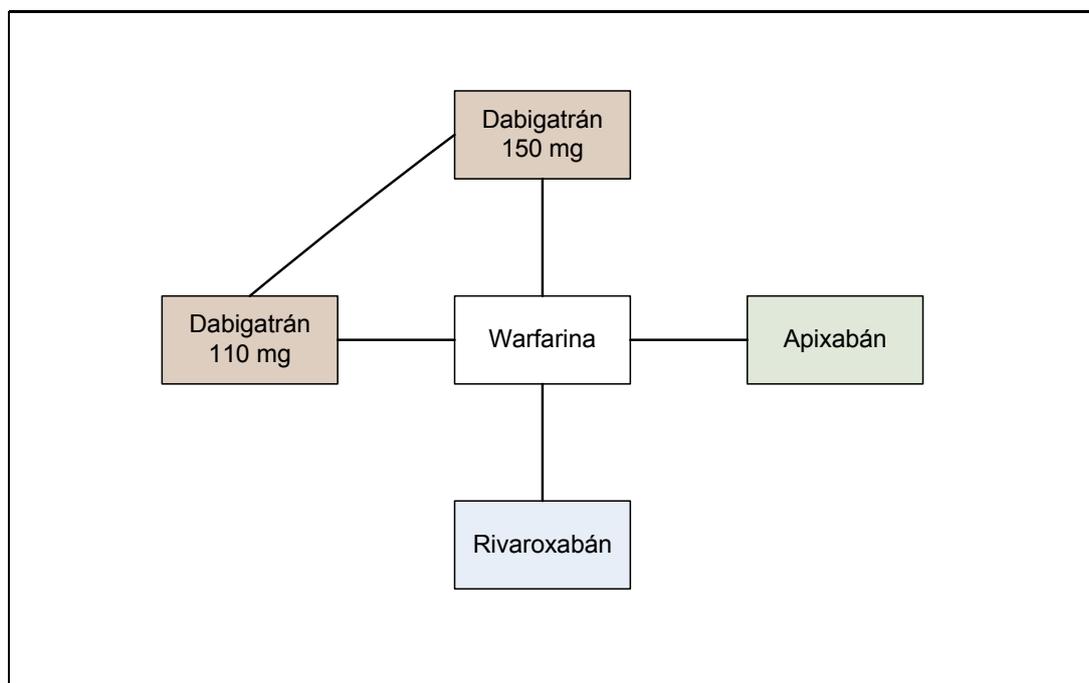
167), correspondiente a un período de 2 años (~ 174 para un año).

La RAR (IC95%) para apixabán vs. warfarina fue de -0,6% (-1,1% a -0,1%), y el NNT<sub>B</sub> (IC95%) de 168 (91 a 1.000), para un período de 1,8 años (~ 303 para un año).

### Metaanálisis en red

La red de evidencia incluida en el metanálisis en red para la *variable ictus o ES* la constituyeron 3 ECAs (RE-LY, ROCKET AF y ARISTOTLE). En ellos se evaluó la eficacia y seguridad de 4 alternativas (dabigatrán 110 mg, dabigatrán 150 mg, rivaroxabán y apixabán), cada una de ellas vs. warfarina. En el estudio RE-LY, se realizó además una comparación directa entre las diferentes dosis de dabigatrán. Ver Figura 5.

Figura 5. Red de evidencia para la *variable ictus o ES*



En la Tabla 18 se presentan los resultados del metaanálisis en red de CIT, así como los resultados obtenidos en el network metaanálisis de CMT elaborado por la CADTH.

Al considerar los resultados de CIT obtenidos por el método de Bucher (método frecuentista), no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la *odds* de *ictus o ES* entre los nuevos ACOs, excepto en el caso de dabigatrán 150 mg vs. rivaroxabán, cuando se consideró el análisis por ITT [OR (IC95%): 0,71 (0,54 a 0,94)]. Esta diferencia no se observó al tener en cuenta los resultados del estudio ROCKET AF para la población PP.

Por otra parte, al considerar la evidencia directa procedente del estudio RE-LY, se observó una diferencia estadísticamente significativa en la *odds* de *ictus o ES* para dabigatrán 150 mg vs. dabigatrán 110 mg [OR (IC95%): 0,72 (0,57 a 0,90)].

Tanto los resultados de comparaciones indirectas obtenidos por el método frecuentista, como los procedentes de la evidencia directa, van en la línea de los resultados obtenidos en el metaanálisis en red de CMT de la CADTH.

## Análisis de subgrupos

### Tiempo en rango terapéutico

Para analizar los resultados de la variable *ictus o ES* en función del grado de control del INR se utilizó el TRT del centro de estudio (TRT<sub>c</sub>). Éste fue calculado como la media de los TRT individuales de los pacientes tratados con warfarina en cada centro, determinados mediante el método de Rosendaal (49).

Para **TRT<sub>c</sub> < 66%** sólo dabigatrán 150 mg logró una reducción estadísticamente significativa de la *odds* de *ictus o ES* frente a warfarina [OR (IC95%): 0,54 (0,40 a 0,73)]; RAR (IC95%): -1,7% (-2,6% a -0,9%); NNT<sub>B</sub>(IC95%): 58 (38 a 111), correspondiente a un período de 2 años (~116 para un año). Para el resto de los nuevos ACOs, la OR vs. warfarina osciló entre 0,79 (apixabán) y 0,91 (dabigatrán 110 mg), aunque ninguno de ellos presentó diferencias significativas vs. warfarina.

Para **TRT<sub>c</sub> ≥ 66%**, ninguno de los nuevos ACOs consiguió una reducción estadísticamente significativa de la *odds* de *ictus o ES* vs. warfarina. La OR osciló en un rango comprendido entre 0,73 (rivaroxabán) y 0,90 (dabigatrán 110 mg).

Los resultados para la variable *ictus o ES* en función del TRT<sub>c</sub> se presentan en la

Tabla 18. Resultados de comparaciones indirectas para la variable <i>ictus o ES</i>						
	Dabigatrán 110 mg vs. apixabán	Dabigatrán 150 mg vs. apixabán	Rivaroxabán vs. apixabán	Dabigatrán 150 mg vs. dabigatrán 110 mg	Rivaroxabán vs. dabigatrán 110 mg	Dabigatrán 150 mg vs. rivaroxabán
<b>Bucher (frecuentista) OR (IC 95%)</b>	1,14 (0,87 a 1,50)	0,82 (0,62 a 1,1)	ITT: 1,15 (0,91 a 1,47) PP: 0,99 (0,76 a 1,29)	NA*	ITT: 1,01 (0,78 a 1,31) PP: 0,87 (0,65 a 1,15)	ITT: 0,71 (0,54 a 0,94) PP: 0,83 (0,62 a 1,12)
<b>CMT (bayesiano) OR (ICr 95%)</b>	1,15 (0,87 a 1,51)	0,83 (0,62 a 1,1)	1,11 (0,87 a 1,42)	0,72 (0,58 a 0,91)	0,97 (0,75 a 1,26)	1,35** (1,03 a 1,79)
NA: no aplicable (no es posible aplicar el método de Bucher para realizar comparaciones indirectas entre dos tratamientos evaluados conjuntamente en un ensayo de múltiples brazos); CMT: comparaciones mixtas de tratamientos; ITT: intención de tratar; PP: por protocolo; OR: <i>odds</i> ratio; IC: intervalo de confianza; ICr: intervalo creíble. * Para la comparación dabigatrán 150 mg vs. dabigatrán 110 mg se dispone de evidencia directa procedente del estudio RE-LY [OR (IC95%): 0,72 (0,57 a 0,90)]. ** Esto es para rivaroxabán vs dabigatrán 150 mg, en lugar de para dabigatrán 150 mg vs. rivaroxabán.						

Tabla 19.

### Edad

En **menores de 75 años**, únicamente dabigatrán 150 mg logró una reducción estadísticamente significativa de la *odds* de *ictus o ES* vs. warfarina [OR (IC95%): 0,64 (0,46 a 0,87)]. La RAR fue de -1,0% (-1,7% a -0,3%) y el NNT<sub>B</sub> (IC95%) de 99 (59 a 333), correspondiente a un período de 2 años.

En pacientes con **edad ≥ 75 años**, tanto rivaroxabán [OR (IC95%): 0,65 (0,49 a 0,87)], como dabigatrán 150 mg/12h [OR (IC95%): 0,66 (0,48 a 0,90)] y apixabán [OR (IC95%): 0,71 (0,53 a 0,95)] lograron una reducción estadísticamente significativa de la *odds* de *ictus o ES* vs. warfarina. La RAR (IC95%) frente a warfarina osciló entre -1,4% (-2,4% a -0,3%), para dabigatrán 150 mg, y -1,1% (-2,0% a -0,2%), para apixabán. El NNT<sub>B</sub> (IC95%) para dabigatrán 150 mg vs. warfarina fue 73 (42 a 333), correspondiente a un período de 2 años. En el caso de apixabán, el NNT<sub>B</sub> fue de 92 (50 a 500), para un período de 1,8 años. Dabigatrán 110 mg fue el único que no logró una reducción

significativa de la *odds* de *ictus* o *ES* vs. warfarina.

En la Tabla 20 se recogen los resultados para la variable *ictus* o *ES* en función de la edad.

### Puntuación CHADS<sub>2</sub>

En pacientes con **puntuación CHADS<sub>2</sub> < 2**, ninguno de los nuevos ACOs consiguió una reducción estadísticamente significativa de la *odds* de *ictus* o *ES* vs. warfarina. En el caso de rivaroxabán estos resultados no estuvieron disponibles, ya que estos pacientes no fueron incluidos en el estudio ROCKET AF.

Para el subgrupo de pacientes con **puntuación CHADS<sub>2</sub> ≥ 2**, considerando en todos los estudios el análisis por ITT, sólo dabigatrán 150 mg/12h [OR (IC95%): 0,67 (0,52 a 0,85)] y apixabán [OR (IC95%):0,78 (0,63 a 0,95)] lograron una reducción estadísticamente significativa de la *odds* de *ictus* o *ES* vs. warfarina. En comparación con warfarina, dabigatrán 150 mg presentó una RAR (IC95%) de -1,3% (-2% a -0,5%) y un NNT<sub>B</sub> (IC95%) de 79 (50 a 200), correspondiente a un período de 2 años. En el caso de apixabán, la RAR (IC95%) fue de -0,8% (-1,4% a -0,1%), y el NNT<sub>B</sub> de 129 (71 a 1.000), para un período de 1,8 años. Considerando los resultados del análisis PP del estudio ROCKET AF, también se observó una reducción estadísticamente significativa de la *odds* de *ictus* o *ES* para rivaroxabán vs. warfarina [OR (IC95%): 0,78 (0,64 a 0,95); RAR (IC95%): -0,7% (-1,3% a -0,2%); NNT<sub>B</sub>: 135 (77 a 500), correspondiente a un período de 1,9 años].

En la Tabla 21 se presentan los resultados para la variable *ictus* o *ES* en función de la puntuación CHADS<sub>2</sub>.

### Uso previo de antagonistas de la vitamina K

En función del uso previo de antagonistas de la vitamina K, los pacientes se clasificaron en “*naïve*” y “no *naïve*”. La definición de paciente “*naïve*” empleada en los diferentes estudios fue la siguiente:

- ✓ RE-LY: ≤ 2 meses con antagonistas de la vitamina K (período previo a la randomización).
- ✓ ARISTOTLE: ≤ 30 días con antagonistas de la vitamina K (período previo a la randomización).
- ✓ ROCKET AF: no se especificó cuál debía ser la duración máxima del tratamiento con antagonistas de la vitamina K para que un paciente fuera considerado *naïve*.

En pacientes ***naïve***, tanto dabigatrán 150 mg, como rivaroxabán consiguieron una reducción estadísticamente significativa de la *odds* de *ictus* o *ES* vs. warfarina [OR (IC95%): 0,64 (0,46 a 0,88) y 0,76 (0,58 a 0,99) para dabigatrán 150 mg y rivaroxabán, respectivamente]. En el caso de dabigatrán 150 mg, la RAR (IC95%) fue de -1,1% (-1,9% a -0,3%) y el NNT<sub>B</sub> (IC95%) de 89 (53 a 333), para un período de 2 años. En el caso de rivaroxabán, la RAR (IC95%) fue de -1,2% (-2,3% a -0,1%) y el NNT<sub>B</sub> (IC95%) de 86 (43 a 1.000), correspondiente a un período de 1,9 años.

En pacientes **no *naïve*** (tratados previamente con AVKs), dabigatrán 110 mg fue el único que no presentó una reducción estadísticamente significativa de la *odds* de *ictus* o *ES* vs. warfarina. Para el resto de nuevos ACOs la OR (IC95%) de *ictus* o *ES* frente a warfarina osciló entre 0,66 (0,49 a 0,89), para dabigatrán 150 mg, y 0,76 (0,58 a 0,99), en el caso de rivaroxabán. La RAR (IC95%) de *ictus* o *ES* osciló entre -1,2% (-2,3% a -0,1%), para rivaroxabán, y -0,7% (-1,3% a -0,1%), para apixabán vs. warfarina. El NNT<sub>B</sub>

(IC95%) osciló entre 84 (48 a 333), para dabigatrán 150 mg (en un período de 2 años), y 143 (77 a 1000) para apixabán (en 1,8 años).

En la Tabla 22 se presentan los resultados para la variable ictus o ES en función del uso previo de AVKs.

### *Antecedentes de ictus / accidente isquémico transitorio*

En el estudio RE-LY, se analizaron los resultados para la variable *ictus o ES* clasificando a los pacientes en función de que hubieran sufrido previamente, o no, un ictus o AIT. No obstante, en el estudio ROCKET AF también se consideraron los antecedentes de embolia sistémica fuera del sistema nervioso central. Es decir, la clasificación de los pacientes, en este caso, se realizó en función de los antecedentes de ictus, ES o AIT. Este análisis no fue posible, sin embargo, para los datos procedentes del estudio ARISTOTLE, dado que se dispone del número de eventos ocurridos, pero no del número de pacientes perteneciente a cada subgrupo.

En pacientes **sin antecedentes de ictus o AIT**, tanto dabigatrán 150 mg [OR (IC95%): 0,60 (0,45 a 0,79)], como rivaroxabán [OR (IC95%): 0,71 (0,53 a 0,94)] lograron una reducción estadísticamente significativa de la *odds* de *ictus o ES* vs. warfarina. La RAR (IC95%) de *ictus o ES* para dabigatrán 150 mg vs. warfarina fue de -1,1% (-1,7% a -0,5%), y el NNT<sub>B</sub> (IC95%) de 89 (59 a 200), para un período de 2 años. En el caso de rivaroxabán, la RAR (IC95%) frente a warfarina fue de -1% (-1,9% a -0,2%), y el NNT<sub>B</sub> (IC95%) de 96 (53 a 500), correspondiente a un período de 1,9 años.

En pacientes **con antecedentes de ictus o AIT**, ninguno de los nuevos ACOs consiguió una reducción significativa de la *odds* de *ictus o ES* vs. warfarina. La OR osciló entre 0,75 (dabigatrán 150 mg) y 0,98 (rivaroxabán).

En la tabla 23 se muestran los resultados para la variable *ictus o ES* en función de los antecedentes de ictus / AIT.

### *Antecedentes de infarto de miocardio*

Para el análisis de subgrupos en función de la existencia, o no, de IM previo sólo se encontró evidencia procedente del estudio ROCKET AF.

En pacientes **sin antecedentes de IM**, no se observaron diferencias significativas en la *odds* de *ictus o ES* para rivaroxabán vs. warfarina.

Tampoco se observaron diferencias significativas entre rivaroxabán y warfarina en el subgrupo de pacientes **con antecedentes de IM**.

Los resultados para la variable *ictus o ES* en función de los antecedentes de IM se presentan en la Tabla 2

### *Función renal (Cl<sub>Cr</sub>)*

Para el análisis de subgrupos en función del Cl<sub>Cr</sub> de los pacientes, no estuvieron disponibles los datos correspondientes a dabigatrán. No obstante, según el informe presentado a la FDA por parte del laboratorio titular de la autorización de comercialización de dabigatrán (45), no se observaron diferencias entre las hazard ratios (HR) de los diferentes subgrupos (según el grado de función renal) para dabigatrán 110 mg vs. warfarina. Para dabigatrán 150 mg vs. warfarina, la HR de *ictus o ES* fue menor en los pacientes con Cl<sub>Cr</sub> < 50 ml/min, y se incrementó en los subgrupos que presentaban mayor Cl<sub>Cr</sub> en el momento basal.

En relación a rivaroxabán y apixabán:

En pacientes **con  $Cl_{Cr} < 50$  ml/min**, no se observaron diferencias significativas en la *odds* de *ictus* o *ES* para rivaroxabán, ni apixabán vs. warfarina.

En pacientes **con  $Cl_{Cr} = 50-79$  ml/min**, tampoco se observaron diferencias significativas en la *odds* de *ictus* o *ES* entre rivaroxabán y warfarina. En cambio, sí se observó una reducción estadísticamente significativa de la *odds* de *ictus* o *ES* para apixabán vs. warfarina [OR (IC95%): 0,73 (0,55 a 0,97). La RAR fue del -0,8% (-1,5% a -0,1%) y el  $NNT_B$  (IC95%) de 125 (67 a 1.000), para un período de 1,8 años.

En pacientes con  **$Cl_{Cr} > 80$  ml/min**, no se observaron diferencias significativas, en cuanto a la *odds* de *ictus* o *ES*, entre rivaroxabán, o apixabán, y warfarina.

En la Tabla 25 se recogen los resultados para la variable *ictus* o *ES* en función del aclaramiento de creatinina.

Tabla 19. Resultados para la variable ictus o ES en función del TRTc											
Intervención	n	N	Control	n	N	% eventos control	OR bayesiana (ICr 95%)*	OR frecuentista (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT <sub>B</sub> (IC 95%)	
Dabigatrán 110 mg	183	6.015	Warfarina	202	6.022	3,4%	0,90 (0,74 a 1,11)	0,90 (0,74 a 1,11)	---	---	
Dabigatrán 150 mg	134	6.076		202	6.022	3,4%	0,65 (0,52 a 0,81)	0,65 (0,52 a 0,81)	-1,1% (-1,7% a -0,6%)	87 (59 a 167)	
Rivaroxabán (ITT)	293	7.081		320	7.090	4,5%	---	0,91 (0,78 a 1,07)	---	---	
Rivaroxabán (PP)	188	6.958		241	7.004	3,4%	0,78 (0,64 a 0,94)	0,78 (0,64 a 0,95)	-0,7% (-1,3% a -0,2%)	135 (77 a 500)	
Apixabán	212	9.120		265	9.081	2,9%	0,79 (0,66 a 0,95)	0,79 (0,66 a 0,95)	-0,6% (-1,1% a -0,1%)	168 (91 a 1.000)	
ANÁLISIS DE SUBGRUPOS (25;44;47)											
TRTc	Intervención	n	N	Control	n	N	% eventos control	OR bayesiana (ICr 95%)*	OR frecuentista (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT <sub>B</sub> (IC 95%)
<66%	Dabigatrán 110 mg	106	3.021	Warfarina	116	3.018	3,84%	0,91 (0,70 a 1,20)	0,91 (0,70 a 1,19)	---	---
	Dabigatrán 150 mg	64	3035		116	3.018	3,84%	0,54 (0,40 a 0,74)	0,54 (0,40 a 0,73)	-1,7% (-2,6% a -0,9%)	58 (38 a 111)
	Rivaroxabán**	152	5.215		187	5.254	3,56%	0,82 (0,66 a 1,01)	0,81 (0,65 a 1,01)	---	---
	Apixabán	124	4.517		156	4.530	3,44%	0,80 (0,63 a 1,01)	0,79 (0,62 a 1,01)	---	---
≥66%	Dabigatrán 110 mg	76	2.956	Warfarina	85	2.996	2,84%	0,91 (0,66 a 1,24)	0,90 (0,66 a 1,24)	---	---
	Dabigatrán 150 mg	69	2.998		85	2.996	2,84%	0,81 (0,59 a 1,11)	0,81 (0,58 a 1,11)	---	---
	Rivaroxabán**	37	1.676		55	1.826	3,01%	0,73 (0,48 a 1,11)	0,73 (0,48 a 1,11)	---	---
	Apixabán	87	4.522		109	4.517	2,41%	0,80 (0,60 a 1,06)	0,79 (0,60 a 1,05)	---	---
* Tomado del informe realizado por la CADTH. ** Población de análisis considerada: SOT. TRTc: tiempo en rango terapéutico del centro de estudio (calculado como la media de los TTR individuales de los pacientes tratados con warfarina en cada centro, determinados mediante el método de Rosendaal); OR: odds ratio; ICr: intervalo creíble; IC: Intervalo de confianza; RAR: reducción absoluta de riesgo; NNT <sub>B</sub> : número necesario a tratar para producir un beneficio; ITT: intención de tratar; PP: por protocolo.											

Tabla 20. Resultados para la variable <i>ictus</i> o <i>ES</i> en función de la edad											
Intervención	n	N	Control	n	N	% eventos control	OR bayesiana (IC95%)*	OR frecuentista (IC95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	
Dabigatrán 110 mg	183	6.015	Warfarina	202	6.022	3,4%	0,90 (0,74 a 1,11)	0,90 (0,74 a 1,11)	---	---	
Dabigatrán 150 mg	134	6.076		202	6.022	3,4%	0,65 (0,52 a 0,81)	0,65 (0,52 a 0,81)	-1,1% (-1,7% a -0,6%)	87 (59 a 167)	
Rivaroxabán (ITT)	293	7.081		320	7.090	4,5%	---	0,91 (0,78 a 1,07)	---	---	
Rivaroxabán (PP)	188	6.958		241	7.004	3,4%	0,78 (0,64 a 0,94)	0,78 (0,64 a 0,95)	-0,7% (-1,3% a -0,2%)	135 (77 a 500)	
Apixabán	212	9.120		265	9.081	2,9%	0,79 (0,66 a 0,95)	0,79 (0,66 a 0,95)	-0,6% (-1,1% a -0,1%)	168 (91 a 1.000)	
<b>ANÁLISIS DE SUBGRUPOS (25;44;47)</b>											
Edad	Intervención	n	N	Control	n	N	% eventos control	OR bayesiana (IC95%)*	OR frecuentista (IC95%)	RAR (IC 95%)	NNT <sub>B</sub> (IC 95%)
<b>&lt;75 años</b>	Dabigatrán 110 mg	96	3.666	Warfarina	101	3.599	2,81%	0,94 (0,71 a 1,24)	0,93 (0,70 a 1,24)	---	---
	Dabigatrán 150 mg	65	3.610		101	3.599	2,81%	0,64 (0,46 a 0,87)	0,64 (0,46 a 0,87)	-1,0% (-1,7% a -0,3%)	99 (59 a 333)
	Rivaroxabán**	107	3.988		119	4.005	2,97%	0,91 (0,70 a 1,18)	0,90 (0,69 a 1,17)	---	---
	Apixabán	133	6.270		156	6.253	2,49%	0,85 (0,67 a 1,08)	0,85 (0,67 a 1,07)	---	---
<b>≥75 años</b>	Dabigatrán 110 mg	87	2.349	Warfarina	101	2.423	4,17%	0,89 (0,66 a 1,19)	0,88 (0,66 a 1,18)	---	---
	Dabigatrán 150 mg	69	2.466		101	2.423	4,17%	0,67 (0,49 a 0,90)	0,66 (0,48 a 0,90)	-1,4% (-2,4% a -0,3%)	73 (42 a 333)
	Rivaroxabán**	82	3.073		124	3.077	4,03%	0,66 (0,49 a 0,87)	0,65 (0,49 a 0,87)	-1,4% (-2,3% a -0,5%)	73 (43 a 200)
	Apixabán	79	2.850		109	2.828	3,85%	0,72 (0,53 a 0,96)	0,71 (0,53 a 0,95)	-1,1% (-2,0% a -0,2%)	92 (50 a 500)

\* Tomado del informe realizado por la CADTH. \*\* Población de análisis considerada: SOT.  
 OR: odds ratio; ICr: intervalo creíble; IC: Intervalo de confianza; RAR: reducción absoluta de riesgo; NNT<sub>B</sub>: número necesario a tratar para producir un beneficio; ITT: intención de tratar; PP: por protocolo.

Tabla 21. Resultados para la variable <i>ictus o ES</i> en función de la puntuación CHADS <sub>2</sub> .											
Intervención	n	N	Control	n	N	% eventos control	OR bayesiana (IC 95%)*	OR frecuentista (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT <sub>B</sub> (IC 95%)	
Dabigatrán 110 mg	183	6.015	Warfarina	202	6.022	3,4%	0,90 (0,74 a 1,11)	0,90 (0,74 a 1,11)	---	---	
Dabigatrán 150 mg	134	6.076		202	6.022	3,4%	0,65 (0,52 a 0,81)	0,65 (0,52 a 0,81)	-1,1% (-1,7% a -0,6%)	87 (59 a 167)	
Rivaroxabán (ITT)	293	7.081		320	7.090	4,5%	---	0,91 (0,78 a 1,07)	---	---	
Rivaroxabán (PP)	188	6.958		241	7.004	3,4%	0,78 (0,64 a 0,94)	0,78 (0,64 a 0,95)	-0,7% (-1,3% a -0,2%)	135 (77 a 500)	
Apixabán	212	9.120		265	9.081	2,9%	0,79 (0,66 a 0,95)	0,79 (0,66 a 0,95)	-0,6% (-1,1% a -0,1%)	168 (91 a 1.000)	
ANÁLISIS DE SUBGRUPOS (25;44;47)											
CHADS <sub>2</sub>	Intervención	n	N	Control	n	N	% eventos control	OR bayesiana (ICr 95%)*	OR frecuentista (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT <sub>B</sub> (IC 95%)
<2	Dabigatrán 110 mg	42	1.958	Warfarina	40	1.859	2,15%	1,00 (0,65 a 1,56)	1,00 (0,64 a 1,54)	---	---
	Dabigatrán 150 mg	26	1.958		40	1.859	2,15%	0,61 (0,37 a 1,00)	0,61 (0,37 a 1,01)	---	---
	Rivaroxabán	---	---		---	---	---	---	---	---	---
	Apixabán	44	3.100		51	3.083	1,65%	0,86 (0,57 a 1,29)	0,86 (0,57 a 1,29)	---	---
≥2	Dabigatrán 110 mg	141	4.056	Warfarina	162	4.163	3,89%	0,89 (0,71 a 1,12)	0,89 (0,71 a 1,12)	---	---
	Dabigatrán 150 mg	108	4.118		162	4.163	3,89%	0,67 (0,52 a 0,85)	0,67 (0,52 a 0,85)	-1,3% (-2% a -0,5%)	79 (50 a 200)
	Rivaroxabán (PP)	188	6.958		241	7.004	3,44%	0,78 (0,65 a 0,95)	0,78 (0,64 a 0,95)	-0,7% (-1,3% a -0,2%)	135 (77 a 500)
	Rivaroxabán (ITT)	269	7.081		306	7.090	4,32%	0,88 (0,74 a 1,04)	0,88 (0,74 a 1,03)	---	---
	Apixabán	168	6.020		214	5.998	3,57%	0,78 (0,64 a 0,96)	0,78 (0,63 a 0,95)	-0,8% (-1,4% a -0,1%)	129 (71 a 1.000)

\* Tomado del informe realizado por la CADTH.  
 OR: odds ratio; ICr: intervalo creíble; IC: Intervalo de confianza; RAR: reducción absoluta de riesgo; NNT<sub>B</sub>: número necesario a tratar para producir un beneficio; ITT: intención de tratar; PP: por protocolo.

Tabla 22. Resultados para la variable ictus o ES en función del uso previo de AVK											
Intervención	n	N	Control	n	N	% eventos control	OR bayesiana (IC 95%)*	OR frecuentista (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT <sub>B</sub> (IC 95%)	
Dabigatrán 110 mg	183	6.015	Warfarina	202	6.022	3,4%	0,90 (0,74 a 1,11)	0,90 (0,74 a 1,11)	---	---	
Dabigatrán 150 mg	134	6.076		202	6.022	3,4%	0,65 (0,52 a 0,81)	0,65 (0,52 a 0,81)	-1,1% (-1,7% a -0,6%)	87 (59 a 167)	
Rivaroxabán (ITT)	293	7.081		320	7.090	4,5%	---	0,91 (0,78 a 1,07)	---	---	
Rivaroxabán (PP)	188	6.958		241	7.004	3,4%	0,78 (0,64 a 0,94)	0,78 (0,64 a 0,95)	-0,7% (-1,3% a -0,2%)	135 (77 a 500)	
Apixabán	212	9.120		265	9.081	2,9%	0,79 (0,66 a 0,95)	0,79 (0,66 a 0,95)	-0,6% (-1,1% a -0,1%)	168 (91 a 1.000)	
ANÁLISIS DE SUBGRUPOS (25;44;47)											
AVK	Intervención	n	N	Control	n	N	% eventos control	OR bayesiana (ICr 95%)**	OR frecuentista (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT <sub>B</sub> (IC 95%)
<b>Naïve</b>	Dabigatrán 110 mg	89	3.004	Warfarina	97	3.093	3,14%	---	0,94 (0,70 a 1,26)	---	---
	Dabigatrán 150 mg	61	3.026		97	3.093	3,14%	---	0,64 (0,46 a 0,88)	-1,1% (-1,9% a -0,3%)	89 (53 a 333)
	Rivaroxabán***	101	2.668		131	2.650	4,94%	---	0,76 (0,58 a 0,99)	-1,2% (-2,3% a -0,1%)	86 (43 a 1.000)
	Apixabán	110	3.912		127	3.888	3,27%	---	0,86 (0,66 a 1,11)	---	---
<b>No naïve</b>	Dabigatrán 110 mg	94	3.011	Warfarina	105	2.929	3,58%	---	0,87 (0,65 a 1,15)	---	---
	Dabigatrán 150 mg	73	3.049		105	2.929	3,58%	---	0,66 (0,49 a 0,89)	-1,2% (-2,1% a -0,3%)	84 (48 a 333)
	Rivaroxabán***	168	4.413		175	4.440	3,94%	---	0,76 (0,58 a 0,99)	-1,2% (-2,3% a -0,1%)	86 (43 a 1.000)
	Apixabán	102	5.208		138	5.193	2,66%	---	0,73 (0,56 a 0,95)	-0,7% (-1,3% a -0,1%)	143 (77 a 1.000)
* Tomado del informe de la CADTH. ** El análisis de subgrupos en función del uso previo de AVKS no fue considerado en el informe de la CADTH. *** Población de análisis considerada: ITT. OR: odds ratio; ICr: intervalo creíble; IC: Intervalo de confianza; RAR: reducción absoluta de riesgo; NNT <sub>B</sub> : número necesario a tratar para producir un beneficio; ITT: intención de tratar; PP: por protocolo.											

Tabla 23. Resultados para la variable <i>ictus</i> o <i>ES</i> en función de los antecedentes de ictus / AIT											
Intervención	n	N	Control	n	N	% eventos control	OR bayesiana (IC 95%)*	OR frecuentista (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT <sub>B</sub> (IC 95%)	
Dabigatrán 110 mg	183	6.015	Warfarina	202	6.022	3,4%	0,90 (0,74 a 1,11)	0,90 (0,74 a 1,11)	---	---	
Dabigatrán 150 mg	134	6.076		202	6.022	3,4%	0,65 (0,52 a 0,81)	0,65 (0,52 a 0,81)	-1,1% (-1,7% a -0,6%)	87 (59 a 167)	
Rivaroxabán (ITT)	293	7.081		320	7.090	4,5%	---	0,91 (0,78 a 1,07)	---	---	
Rivaroxabán (PP)	188	6.958		241	7.004	3,4%	0,78 (0,64 a 0,94)	0,78 (0,64 a 0,95)	-0,7% (-1,3% a -0,2%)	135 (77 a 500)	
Apixabán	212	9.120		265	9.081	2,9%	0,79 (0,66 a 0,95)	0,79 (0,66 a 0,95)	-0,6% (-1,1% a -0,1%)	168 (91 a 1.000)	
ANÁLISIS DE SUBGRUPOS (44;47)											
Ictus / AIT previo	Intervención	n	N	Control	n	N	% eventos control	OR bayesiana (ICr 95%)**	OR frecuentista (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT <sub>B</sub> (IC 95%)
No	Dabigatrán 110 mg	128	4.819	Warfarina	137	4.827	2,84%	---	0,93 (0,73 a 1,19)	---	---
	Dabigatrán 150 mg	83	4.843		137	4.827	2,84%	---	0,60 (0,45 a 0,79)	-1,1% (-1,7% a -0,5%)	89 (59 a 200)
	Rivaroxabán***	82	3.189		116	3.215	3,61%	---	0,71 (0,53 a 0,94)	-1,0% (-1,9% a -0,2%)	96 (53 a 500)
	Apixabán	---	---		---	---	---	---	---	---	---
Sí	Dabigatrán 110 mg	55	1.195	Warfarina	65	1.195	5,44%	---	0,84 (0,58 a 1,21)	---	---
	Dabigatrán 150 mg	51	1.233		65	1.195	5,44%	---	0,75 (0,52 a 1,09)	---	---
	Rivaroxabán***	187	3.892		190	3.875	4,90%	---	0,98 (0,80 a 1,20)	---	---
	Apixabán	---	---		---	---	---	---	---	---	---

\* Tomado del informe de la CADTH. \*\* El análisis de subgrupos en función de los antecedentes de ictus / AIT no fue considerado en el informe de la CADTH. \*\*\* Población de análisis considerada: ITT. OR: odds ratio; ICr: intervalo creíble; IC: Intervalo de confianza; RAR: reducción absoluta de riesgo; NNT<sub>B</sub>: número necesario a tratar para producir un beneficio; ITT: intención de tratar; PP: por protocolo.

Tabla 24. Resultados para la variable <i>ictus</i> o <i>ES</i> en función de los antecedentes de infarto de miocardio											
Intervención	n	N	Control	n	N	% eventos control	OR bayesiana* (IC 95%)	OR frecuentista (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT <sub>B</sub> (IC 95%)	
Dabigatrán 110 mg	183	6.015	Warfarina	202	6.022	3,4%	0,90 (0,74 a 1,11)	0,90 (0,74 a 1,11)	---	---	
Dabigatrán 150 mg	134	6.076		202	6.022	3,4%	0,65 (0,52 a 0,81)	0,65 (0,52 a 0,81)	-1,1% (-1,7% a -0,6%)	87 (59 a 167)	
Rivaroxabán (ITT)	293	7.081		320	7.090	4,5%	---	0,91 (0,78 a 1,07)	---	---	
Rivaroxabán (PP)	188	6.958		241	7.004	3,4%	0,78 (0,64 a 0,94)	0,78 (0,64 a 0,95)	-0,7% (-1,3% a -0,2%)	135 (77 a 500)	
Apixabán	212	9.120		265	9.081	2,9%	0,79 (0,66 a 0,95)	0,79 (0,66 a 0,95)	-0,6% (-1,1% a -0,1%)	168 (91 a 1.000)	
ANÁLISIS DE SUBGRUPOS (47)											
IM previo	Intervención	n	N	Control	n	N	% eventos control	OR bayesiana (ICr 95%)**	OR frecuentista (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT <sub>B</sub> (IC 95%)
No	Dabigatrán 110 mg	---	---	Warfarina	---	---	---	---	---	---	---
	Dabigatrán 150 mg	---	---		---	---	---	---	---	---	---
	Rivaroxabán***	49	1.173		58	1.273	4,56%	---	0,91 (0,62 a 1,35)	---	---
	Apixabán	---	---		---	---	---	---	---	---	---
Sí	Dabigatrán 110 mg	---	---	Warfarina	---	---	---	---	---	---	---
	Dabigatrán 150 mg	---	---		---	---	---	---	---	---	---
	Rivaroxabán***	220	5.908		248	5.817	4,26%	---	0,87 (0,72 a 1,05)	---	---
	Apixabán	---	---		---	---	---	---	---	---	---

\* Tomado del informe de la CADTH. \*\* El análisis de subgrupos en función de los antecedentes de infarto de miocardio no fue considerado en el informe de la CADTH. \*\*\* Población de análisis considerada: ITT. OR: odds ratio; ICr: intervalo creíble; IC: Intervalo de confianza; RAR: reducción absoluta de riesgo; NNT<sub>B</sub>: número necesario a tratar para producir un beneficio; ITT: intención de tratar; PP: por protocolo.

Tabla 25. Resultados para la variable <i>ictus</i> o <i>ES</i> en función del aclaramiento de creatinina											
Intervención	n	N	Control	n	N	% eventos control	OR bayesiana (IC 95%)*	OR frecuentista (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT <sub>B</sub> (IC 95%)	
Dabigatrán 110 mg	183	6.015	Warfarina	202	6.022	3,4%	0,90 (0,74 a 1,11)	0,90 (0,74 a 1,11)	---	---	
Dabigatrán 150 mg	134	6.076		202	6.022	3,4%	0,65 (0,52 a 0,81)	0,65 (0,52 a 0,81)	-1,1% (-1,7% a -0,6%)	87 (59 a 167)	
Rivaroxabán (ITT)	293	7.081		320	7.090	4,5%	---	0,91 (0,78 a 1,07)	---	---	
Rivaroxabán (PP)	188	6.958		241	7.004	3,4%	0,78 (0,64 a 0,94)	0,78 (0,64 a 0,95)	-0,7% (-1,3% a -0,2%)	135 (77 a 500)	
Apixabán	212	9.120		265	9.081	2,9%	0,79 (0,66 a 0,95)	0,79 (0,66 a 0,95)	-0,6% (-1,1% a -0,1%)	168 (91 a 1.000)	
ANÁLISIS DE SUBGRUPOS (25;47)											
CICr	Intervención	n	N	Control	n	N	% eventos control	OR bayesiana (ICr 95%)**	OR frecuentista (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT <sub>B</sub> (IC 95%)
< 50 ml/min	Dabigatrán 110 mg	---	---	Warfarina	---	---	---	---	---	---	---
	Dabigatrán 150 mg	---	---		---	---	---	---	---	---	---
	Rivaroxabán	77	1.490		86	1.459	5,89%	---	0,87 (0,63 a 1,19)	---	---
	Apixabán	54	1.502		69	1.515	4,55%	---	0,78 (0,54 a 1,12)	---	---
50 - 79 ml/min	Dabigatrán 110 mg	---	---	Warfarina	---	---	---	---	---	---	---
	Dabigatrán 150 mg	---	---		---	---	---	---	---	---	---
	Rivaroxabán***	126	3.298		151	3.400	4,44%	---	0,85 (0,67 a 1,09)	---	---
	Apixabán	87	3.817		116	3.770	3,08%	---	0,73 (0,55 a 0,97)	-0,8% (-1,5% a -0,1%)	125 (67 a 1.000)
> 80 ml/min	Dabigatrán 110 mg	---	---	Warfarina	---	---	---	---	---	---	---
	Dabigatrán 150 mg	---	---		---	---	---	---	---	---	---
	Rivaroxabán***	65	2.285		68	2.222	3,06%	---	0,93 (0,66 a 1,31)	---	---
	Apixabán	70	3.761		79	3.757	2,10%	---	0,88 (0,64 a 1,22)	---	---

\* Tomado del informe de la CADTH. \*\* El análisis de subgrupos en función del aclaramiento de creatinina no fue considerado en el informe de la CADTH. \*\*\* Población de análisis considerada: ITT.  
OR: odds ratio; ICr: intervalo creíble; IC: Intervalo de confianza; RAR: reducción absoluta de riesgo; NNT<sub>B</sub>: número necesario a tratar para producir un beneficio; ITT: intención de tratar; PP: por protocolo.

## Infarto de miocardio (IM)

### Resultados de los estudios individuales

La variable IM se evaluó en los estudios RE-LY, ROCKET AF y ARISTOTLE.

Los resultados de los estudios individuales para dicha variable se presentan en la tabla 26.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la *odds* de IM para dabigatrán 110 mg, ni rivaroxabán, ni apixabán vs. warfarina. Sí se observó, sin embargo, un incremento estadísticamente significativo de la *odds* de IM para dabigatrán 150 mg, con respecto a warfarina [OR (IC95%): 1,41 (1,02 a 1,95); RAR (IC95%): 0,4% (0,0% a 0,8%)], según los datos presentados en la publicación original del estudio RE-LY (48).

No obstante, al considerar los resultados presentados posteriormente (por parte del laboratorio comercializador de dabigatrán) a la FDA (44), este incremento en la *odds* de IM para dabigatrán 150 mg vs. warfarina dejó de ser significativo [OR (IC95%) 1,29 (0,95 a 1,74)].

En el análisis de Kaplan-Meier mostrado en la figura 6 puede observarse que las curvas de dabigatrán y warfarina fueron cada vez más divergentes hasta el mes 33 aproximadamente, momento a partir del cual las curvas se estabilizaron y se mantuvieron las diferencias entre los grupos.

**Figura 6. Curvas de Kaplan-Meier para la variable infarto de miocardio**

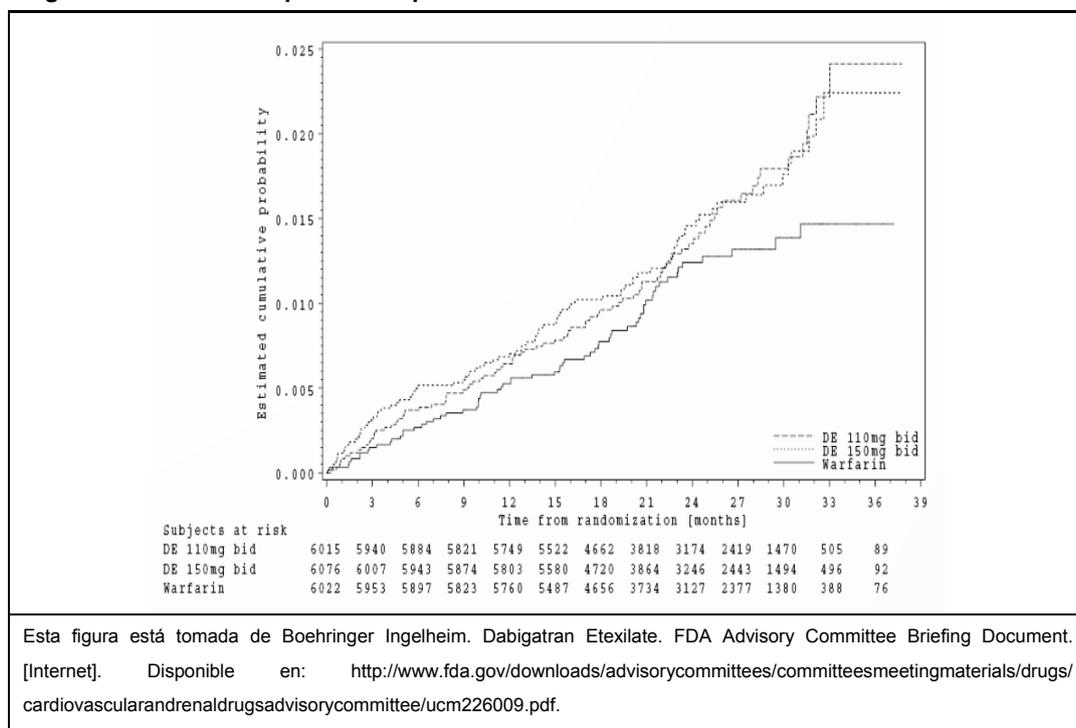


Tabla 26. Resultados de los estudios individuales para la variable <i>infarto de miocardio</i>								
Estudio	N	Mediana de Seguimiento	n (%/año)			OR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT <sub>D</sub> (IC 95%)
RE-LY (35)	18.113 ITT	2 años	<i>Dabigatrán 110 mg/12 h</i> (N=6.015)	<i>Dabigatrán 150 mg/12 h</i> (N=6.076)	<i>Warfarina (INR=2-3)</i> (N=6.022)	<i>Dabigatrán 110 mg vs. Warfarina</i>		
			86 (0,72)	89 (0,74)	63 (0,53)	1,37 (0,99 a 1,90)	---	---
						<i>Dabigatrán 150 mg vs. Warfarina</i>		
						1,41* (1,02 a 1,95)	0,4% (0,0% a 0,8%)	---
ROCKET AF (36)	14.143 SOT	1,9 años	n (%/año)			OR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT <sub>B</sub> (IC 95%)
			<i>Rivaroxabán 20 mg/24 h</i> (n = 7.061)		<i>Warfarina (INR=2-3)</i> (n=7.082)			
			101 (0,91)		126 (1,12)	0,80 (0,62 a 1,04)	---	---
ARISTOTLE (25)	18.201 ITT	1,8 años	n (%/año)			OR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT <sub>B</sub> (IC 95%)
			<i>Apixabán 5 mg/12 h</i> (n = 9.120)		<i>Warfarina (INR=2-3)</i> (n = 9.081)			
			90 (0,53)		102 (0,61)	0,88 (0,66 a 1,17)	---	---

\* Al considerar los resultados presentados por el laboratorio comercializador a la FDA, la OR (IC 95%) para dabigatrán 150 mg vs. warfarina pasó a ser 1,29 (0,95 a 1,74).  
 ITT: "intention-to-treat"; SOT: "safety-on-treatment" (pacientes que han recibido al menos una dosis de la medicación de estudio, seguimiento desde la primera dosis del fármaco de estudio hasta 2 días tras su retirada); OR: *odds ratio*; IC: Intervalo de confianza; RAR: reducción absoluta de riesgo; NNT<sub>B</sub>: número necesario a tratar para producir un beneficio; NNT<sub>D</sub>: número necesario a tratar para producir un daño.

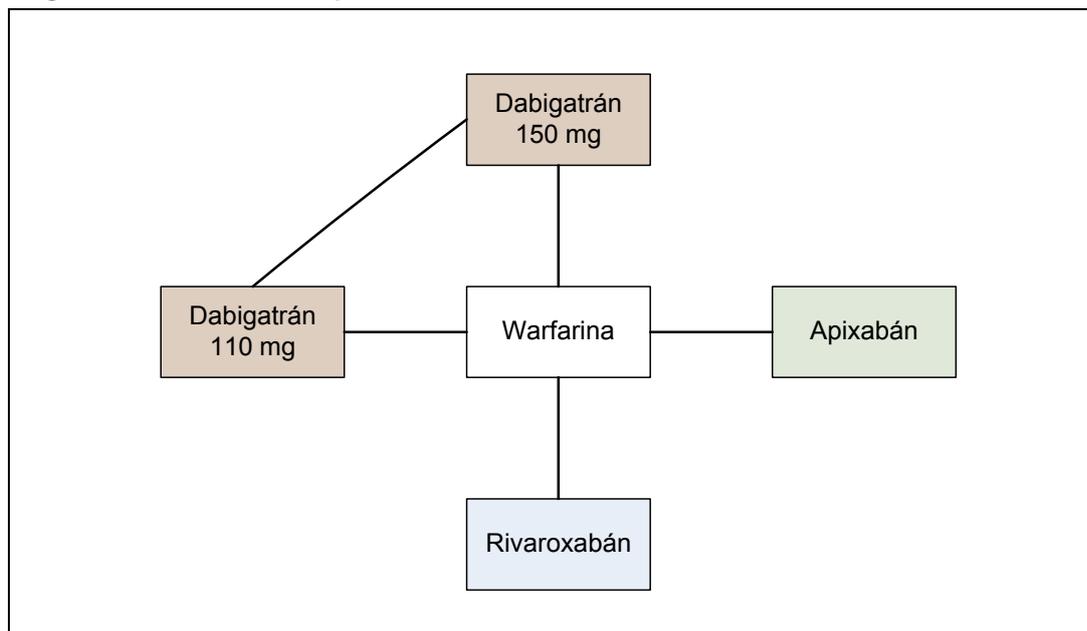
### Metaanálisis en red

La red de evidencia incluida en el network metaanálisis para la variable *IM* la constituyeron 3 ECAs (RE-LY, ROCKET AF y ARISTOTLE). En ellos se evaluó la eficacia y seguridad de 4 alternativas (dabigatrán 110 mg, dabigatrán 150 mg, rivaroxabán y apixabán), cada una de ellas vs. warfarina. En el estudio RE-LY, se realizó además una comparación directa entre las diferentes dosis de dabigatrán (dabigatrán 110 mg vs. dabigatrán 150 mg). Ver figura 7.

En la tabla 27 se muestran los resultados del metaanálisis en red de CIT para la variable *IM*, así como los resultados obtenidos en el metaanálisis en red de CMT elaborado por la CADTH.

Al considerar los resultados de CIT obtenidos por el método de Butcher (método frecuentista), se observó un incremento estadísticamente significativo de la *odds* de *IM* para dabigatrán (independientemente de la dosis), con respecto a rivaroxabán y apixabán. La OR (IC95%) osciló en un rango comprendido entre 1,76 (1,16 a 2,67), para dabigatrán 150 mg vs. rivaroxabán, y 1,56 (1,01 a 2,40), para la comparación entre dabigatrán 110 mg y apixabán. No se observaron diferencias significativas, en cuanto a la *odds* de *IM*, entre rivaroxabán y apixabán. Estos resultados van en la línea de los obtenidos en el metaanálisis en red de CMT elaborado por la CADTH, salvo en el caso de las comparaciones indirectas entre dabigatrán (ambas dosis) y apixabán, donde las diferencias entre los tratamientos rozaron la significación estadística, aunque no llegaron a alcanzarla.

Figura 7. Red de evidencia para la variable *infarto de miocardio*



Al considerar la evidencia directa procedente del estudio RE-LY, no se observaron diferencias significativas en la *odds* de *IM* entre las diferentes dosis de dabigatrán. Estos resultados son concordantes con los obtenidos en el metaanálisis en red de CMT elaborado por la CADTH.

Tabla 27. Resultados de comparaciones indirectas para la variable <i>infarto de miocardio</i>						
	Dabigatrán 110 mg vs. apixabán	Dabigatrán 150 mg vs. apixabán	Rivaroxabán vs. apixabán	Dabigatrán 150 mg vs. dabigatrán 110 mg	Rivaroxabán vs. dabigatrán 110 mg	Dabigatrán 150 mg vs. rivaroxabán
<b>Bucher (frecuentista) OR (IC 95%)</b>	1,56 (1,01 a 2,40)	1,60 (1,04 a 2,47)	0,91 (0,62 a 1,34)	NA *	0,58 (0,39 a 0,89)	1,76 (1,16 a 2,67)
<b>CMT (bayesiana) OR (ICr 95%)</b>	1,50 (0,99 a 2,28)	1,47 (0,97 a 2,23)	0,92 (0,62 a 1,35)	0,98 (0,74 a 1,31)	0,61 (0,41 a 0,91)	0,63** (0,42 a 0,93)

NA: no aplicable (no es posible aplicar el método de Bucher para realizar comparaciones indirectas entre dos tratamientos evaluados conjuntamente en un ensayo de múltiples brazos); CMT: comparaciones mixtas de tratamientos; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confianza; ICr: intervalo creíble.

\* Para la comparación dabigatrán 150 mg vs. dabigatrán 110 mg se dispone de evidencia directa procedente del estudio RE-LY [OR (IC95%): 1,02 (0,76 a 1,38)].

\*\* Esta OR es para rivaroxabán vs. dabigatrán 150 mg, en lugar de dabigatrán 150mg vs. rivaroxabán.

## Embolia sistémica (ES)

### Resultados de los estudios individuales

La variable ES se evaluó en los estudios RE-LY, ROCKET AF y ARISTOTLE.

Tan sólo rivaroxabán presentó una reducción estadísticamente significativa de la *odds* de ES vs. warfarina [OR (IC95%): 0,23 (0,09 a 0,60)]. La RAR (IC95%) fue de -0,2% (-0,4% a -0,1%), y el NNT<sub>B</sub> (IC95%) de 417 (250 a 1.000), correspondiente a un período de 1,9 años (~793 para un año). No se observaron, por tanto, diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la *odds* de ES entre los pacientes tratados con dabigatrán (ambas dosis), o apixabán, y los pacientes tratados con warfarina.

Los resultados de los estudios individuales para la variable ES se presentan en la Tabla 28.

### Network metanálisis

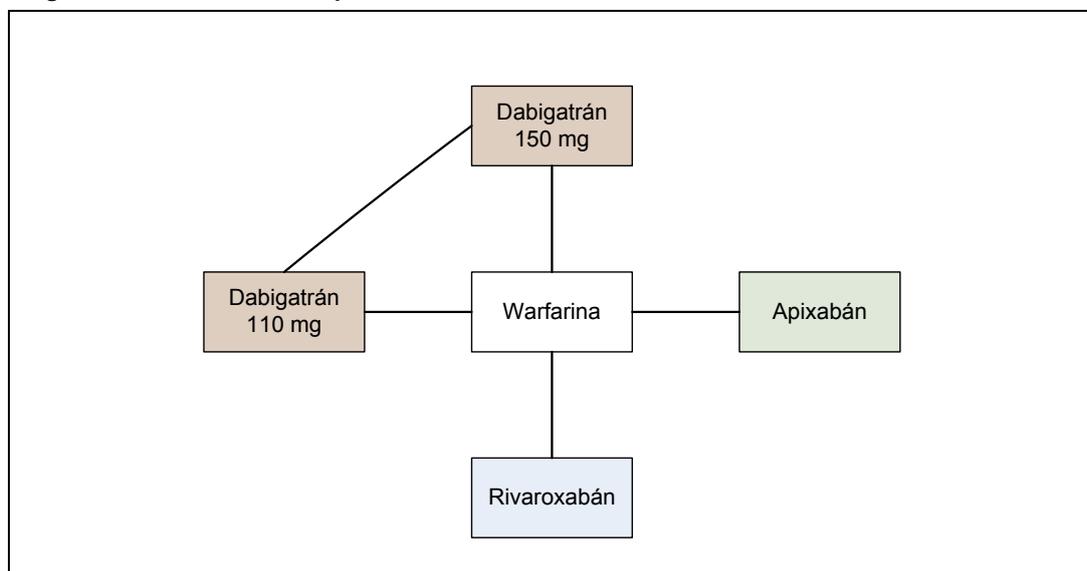
La red de evidencia incluida en el network metanálisis para la variable ES la constituyeron 3 ECAs (RE-LY, ROCKET AF y ARISTOTLE). En ellos se evaluó la eficacia y seguridad de 4 alternativas (dabigatrán 110 mg, dabigatrán 150 mg, rivaroxabán y apixabán), cada una de ellas vs. warfarina. En el estudio RE-LY, se realizó además una comparación directa entre las diferentes dosis de dabigatrán. Ver Figura 8.

**Tabla 28. Resultados de los estudios individuales para la variable embolia sistémica**

Estudio	N	Mediana de Seguimiento	n (%/año)			OR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT <sub>B</sub> (IC 95%)
			Dabigatrán 110 mg/12 h (N = 6.015)	Dabigatrán 150 mg/12 h (N = 6.076)	Warfarina (INR=2-3) (N = 6.022)			
RE-LY (44)	18.113 ITT	2 años	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)	0,71 (0,37 a 1,39)	---	---
			n (%/año)			Dabigatrán 150 mg vs. Warfarina		
ROCKET AF (47)	14.143 SOT	1,9 años	Rivaroxabán 20 mg/24 h (N = 7.061)		Warfarina (INR=2-3) (N=7.082)	OR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT <sub>B</sub> (IC 95%)
			5 (0,04)	22 (0,19)	0,23 (0,09 a 0,60)			
ARISTOTLE (25)	18.201 ITT	1,8 años	n (%/año)		Warfarina (INR=2-3) (N = 9.081)	OR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT <sub>B</sub> (IC 95%)
			Apixabán 5 mg/12 h (N = 9.120)					

ITT: "intention-to-treat"; SOT: "safety-on-treatment" (pacientes que han recibido al menos una dosis de la medicación de estudio, seguimiento desde la primera dosis del fármaco de estudio hasta 2 días tras su retirada); OR: odds ratio; IC: Intervalo de confianza; RAR: reducción absoluta de riesgo; NNT<sub>B</sub>: número necesario a tratar para producir un beneficio.

Figura 8. Red de evidencia para la variable embolia sistémica.



En Tabla 29 se muestran los resultados del metaanálisis en red de CIT para la variable ES. En este caso, no se presentan los resultados del metaanálisis en red de CMT, ya que dicha variable no fue analizada individualmente en el informe de la CADTH.

Al considerar los resultados de CIT obtenidos por el método de Bucher (método frecuentista), se observó que rivaroxabán reduce significativamente la odds de ES vs.

apixabán [OR (IC95%): 0,26 (0,08 a 0,85)]. Para el resto de comparaciones indirectas entre los nuevos ACOs no se hallaron diferencias significativas.

Al considerar la evidencia directa procedente del estudio RE-LY, tampoco se observaron diferencias significativas en la *odds* de *ES* entre las diferentes dosis de dabigatrán.

Tabla 29. Resultados de comparaciones indirectas para la variable <i>ES</i>						
	Dabigatrán 110 mg vs. apixabán	Dabigatrán 150 mg vs. apixabán	Rivaroxabán vs. apixabán	Dabigatrán 150 mg vs. dabigatrán 110 mg	Rivaroxabán vs. dabigatrán 110 mg	Dabigatrán 150 mg vs. rivaroxabán
<b>Bucher (frecuentista) OR (IC 95%)</b>	0,81 (0,31 a 2,10)	0,69 (0,26 a 1,84)	0,26 (0,08 a 0,85)	NA *	0,32 (0,10 a 1,03)	2,6 (0,82 a 8,55)
NA: no aplicable (no es posible aplicar el método de Bucher para realizar comparaciones indirectas entre dos tratamientos evaluados conjuntamente en un ensayo de múltiples brazos); CMT: comparaciones mixtas de tratamientos; OR: <i>odds</i> ratio; IC: intervalo de confianza; ICr: intervalo creíble. * Para la comparación dabigatrán 150 mg vs. dabigatrán 110 mg se dispone de evidencia directa procedente del estudio RE-LY [OR: 0,86 (0,41 a 1,80)].						

## Principales resultados de seguridad

### Hemorragias

En los ECAs incluidos en la revisión sistemática, las hemorragias fueron clasificadas en función de su gravedad y localización. A continuación se describen los diferentes tipos de hemorragias, según su gravedad, considerados en los estudios RE-LY, ROCKET AF y ARISTOTLE.

- **Hemorragias graves:** se definieron como aquellas en las que existe una caída en los niveles de hemoglobina de al menos 2 g/dl, que requieren al menos la transfusión de dos unidades de sangre, o aquellas hemorragias sintomáticas localizadas en un área u órgano crítico. Dentro de las hemorragias graves se incluyeron las hemorragias con un desenlace fatal. Esta definición fue similar en todos los ECAs, y se corresponde con la definición propuesta por la International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH).
- **Hemorragias no graves clínicamente relevantes:** esta variable fue analizada en los estudios ROCKET AF y ARISTOTLE, aunque no en el estudio RE-LY. A continuación se presentan las diferentes definiciones para dicha variable empleadas en los estudios:
  - ROCKET AF: aquellas hemorragias que no cumplen los criterios de las *hemorragias graves*, pero que requieren una intervención médica, contacto no programado con el médico, interrupción temporal del tratamiento objeto de estudio, o suponen dolor o empeoramiento de las actividades diarias.
  - ARISTOTLE: hemorragia aguda o subaguda con clínica asociada, que no cumple los criterios de hemorragia grave, pero requiere hospitalización, tratamiento médico o quirúrgico guiado por un clínico, o un cambio en la terapia antitrombótica.
- **Hemorragias menores:**

- En los estudios ROCKET AF y ARISTOTLE, el término *hemorragia menor* hacía referencia a todas aquellas hemorragias que no cumplían con la definición de *hemorragia grave* o *hemorragia no grave clínicamente relevante*.
- En el estudio RE-LY, se consideraron *hemorragias menores* todas aquellas que no cumplieron con la definición de *hemorragia grave*, independientemente de su relevancia clínica.

A continuación se presentan los resultados para los diferentes tipos de hemorragia, en función de su gravedad y localización, seleccionados por el grupo de trabajo como variables “críticas” para la toma de decisiones (por orden de relevancia).

## Hemorragia grave (HG)

### *Resultados de los estudios individuales*

Esta variable fue analizada como variable principal de seguridad en los estudios RE-LY y ARISTOTLE, y como variable secundaria en el estudio ROCKET AF. En este último se utilizó como variable principal de seguridad la variable combinada *hemorragia grave* o *hemorragia no grave clínicamente relevante*.

En la Tabla 30 se muestran los resultados para la variable *HG* correspondientes a cada uno de los ECAs.

Dabigatrán 110 mg y apixabán lograron una reducción significativa de la *odds* de *HG* vs. warfarina [OR (IC95%): 0,80 (0,69 a 0,93) y 0,69 (0,60 a 0,80), respectivamente]. La RAR (IC95%) fue de -1,3% (-2,2% a -0,4%) para dabigatrán 110 mg vs. warfarina, y de -1,5% (-2,1% a -0,9%,) para apixabán vs. warfarina. El NNT<sub>B</sub> (IC95%) fue de 77 (45 a 250) para dabigatrán 110 mg vs. warfarina, para un período de 2 años (~154 en un año), y de 66 (48 a 111) para apixabán vs. warfarina, correspondiente a un período de 1,8 años (~119 en un año).

No se encontraron diferencias significativas, en cuanto a la *odds* de *HG*, para dabigatrán 150 mg, ni rivaroxabán vs. warfarina.

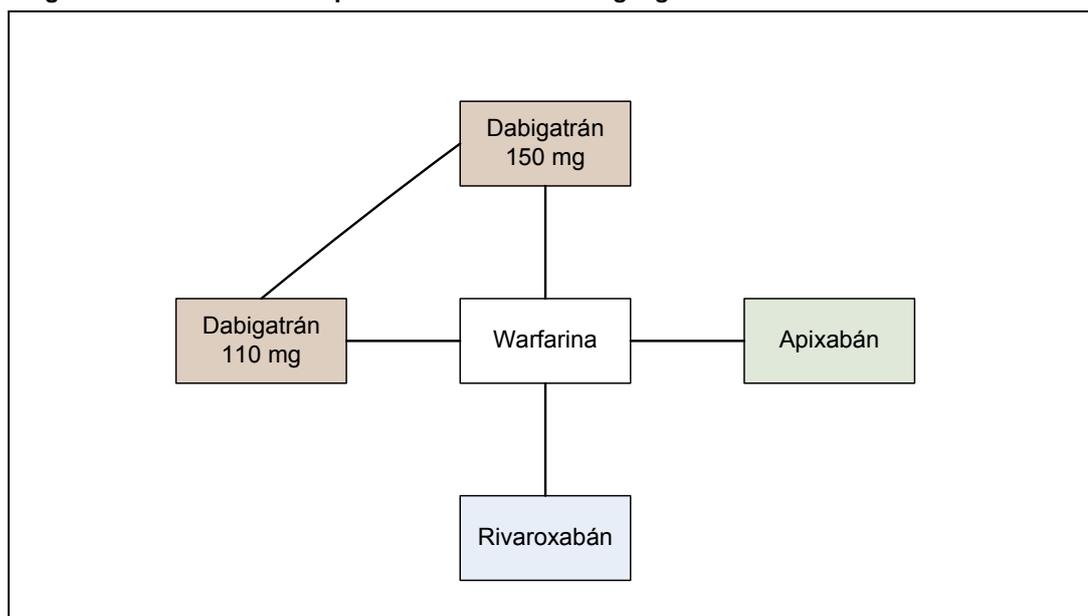
### *Metaanálisis en red*

La red de evidencia para la variable *HG* incluida en el metaanálisis en red la constituyeron 3 ECAs (RE-LY, ROCKET AF y ARISTOTLE). En ellos se evaluó la eficacia y seguridad de 4 alternativas (dabigatrán 110 mg, dabigatrán 150 mg, rivaroxabán y apixabán), cada una de ellas vs. warfarina. En el estudio RE-LY, se realizó además una comparación directa entre las diferentes dosis de dabigatrán. Ver Figura 9.

Tabla 30. Resultados para la variable <i>hemorragia grave</i>								
Estudio	N	Mediana de seguimiento	n (%/año)			OR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT <sub>B</sub> (IC 95%)
RE-LY (44)	18.113 ITT	2 años	<i>Dabigatrán 110 mg/12 h</i> (N=6.015)	<i>Dabigatrán 150 mg/12 h</i> (N=6.076)	<i>Warfarina (INR=2-3)</i> (N 6.022)	<b>Dabigatrán 110 mg vs. Warfarina</b>		
			342 (2,87)	399 (3,32)	421 (3,57)	0,80 (0,69 a 0,93)	-1,3% (-2,2% a -0,4%)	77 (45 a 250)
			<b>Dabigatrán 150 mg vs. Warfarina</b>			0,94 (0,81 a 1,08)	---	---
ROCKET AF (36;47)	14.236 SOT	1,9 años	n (%/año)		<i>Warfarina (INR=2-3)</i> (N=7.125)	OR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT <sub>D</sub> (IC 95%)
			<i>Rivaroxabán 20 mg/24 h</i> (N=7.111)					
ARISTOTLE (25)	18.140 SOT	1,8 años	n (%/año)		<i>Warfarina (INR=2-3)</i> (N=9.052)	OR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT <sub>B</sub> (IC 95%)
			<i>Apixabán 5 mg/12 h</i> (N=9.088)					

ITT: "intention-to-treat"; SOT: "safety on treatment" (pacientes que han recibido al menos una dosis de la medicación de estudio, seguimiento desde la primera dosis del fármaco de estudio, hasta 2 días tras su retirada); OR: odds ratio; IC: Intervalo de confianza; RAR: reducción absoluta de riesgo; NNT<sub>B</sub>: número necesario a tratar para producir un beneficio; NNT<sub>D</sub>: número necesario a tratar para producir un daño.

Figura 9. Red de evidencia para la variable *hemorragia grave*



En la Tabla 31 se presentan los resultados del network metanálisis de CIT para la variable *HG*, así como los resultados obtenidos en el metaanálisis en red de CMT elaborado por la CADTH.

Al considerar los resultados de CIT obtenidos por el método de Bucher (método frecuentista), se observó un incremento significativo de la odds de *HG* para dabigatrán 150 mg, con respecto a apixabán [OR (IC95%): 1,36 (1,11 a 1,67)]. Del mismo modo, la odds de *HG* se incrementó significativamente para rivaroxabán, cuando se comparó con apixabán [OR (IC95%): 1,49 (1,22 a 1,83)] y con dabigatrán 110 mg [OR (IC95%): 1,29 (1,05 a 1,59)]. Estos resultados van en la línea de los obtenidos por la CADTH en el metaanálisis en red de CMT (método bayesiano).

La evidencia directa procedente del estudio RE-LY, mostró un incremento de la odds de *HG* para dabigatrán 150 mg vs. dabigatrán 110 mg al borde de la significación estadística [OR (IC95%): 1,17 (1,00 a 1,35)]. Los resultados de la evidencia directa son superponibles a los obtenidos en el metaanálisis en red de CMT elaborado por la CADTH.

No se observaron diferencias significativas, en cuanto a la odds de *HG*, entre dabigatrán 110 mg y apixabán, ni tampoco entre dabigatrán 150 mg y rivaroxabán (resultados similares para el método de Bucher y el de CMT).

Tabla 31. Comparaciones indirectas de tratamientos para la variable <i>hemorragia grave</i>						
	DBG 110 vs. apixabán	DBG 150 vs. apixabán	Rivaroxabán vs. apixabán	DBG 150 vs. DBG 110	Rivaroxabán vs. DBG 110	DBG 150 vs. rivaroxabán
<b>Bucher (frecuentista): OR (IC 95%)</b>	1,16 (0,94 a 1,43)	1,36 (1,11 a 1,67)	1,49 (1,22 a 1,83)	NA*	1,29 (1,05 a 1,59)	0,91 (0,74 a 1,12)
<b>CMT (bayesiano): OR (ICr 95%)</b>	1,16 (0,95 a 1,43)	1,35 (1,11 a 1,66)	1,48 (1,21 a 1,82)	1,17 (1,01 a 1,36)	1,28 (1,04 a 1,58)	1,1 (0,9 a 1,35)

NA: no aplicable (no es posible aplicar el método de Bucher para realizar comparaciones indirectas entre dos tratamientos evaluados conjuntamente en un ensayo de múltiples brazos); CMT: Comparaciones mixtas de tratamientos; DBG: dabigatrán; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; ICr: intervalo creíble.  
\* Para la comparación dabigatrán 150 mg vs. dabigatrán 110 mg se dispone de evidencia directa procedente del estudio RE-LY [OR: 1,17 (1,00 a 1,35)].

### Análisis de subgrupos

#### Tiempo en rango terapéutico (TRT)

Para **TRTc < 66%**, rivaroxabán fue el único de los nuevos ACOs que no logró una reducción significativa de la odds de *HG*, con respecto a warfarina. Para el resto de ACOs, la OR (IC95%) osciló entre el 0,57 (0,45 a 0,71) de apixabán y el 0,76 (0,62 a 0,94) de dabigatrán 150 mg.

En el subgrupo con **TRTc ≥ 66%**, apixabán fue el único tratamiento asociado con una reducción significativa de la odds de *HG*, con respecto a warfarina [OR (IC95%): 0,81 (0,67 a 0,98)]. La RAR (IC95%) para apixabán vs. warfarina fue de -1,0% (-1,9% a -0,1%), y el NNT<sub>B</sub> (IC95%) de 102 (53 a 1.000), correspondiente a un período de 1,8 años (~184 en un año). En el caso de rivaroxabán, no sólo no logró una reducción de la odds de *HG* vs. warfarina, sino que además se asoció con un incremento significativo de la misma [OR (IC95%): 1,30 (1,01 a 1,69); IAR (IC95%): 1,7% (0,0% a 3,4%)]. En la Tabla 32 se presentan los resultados de *HG* para el análisis de subgrupos en función del TRTc.

## Edad

En **menores de 75 años**, todos los nuevos ACOs, excepto rivaroxabán, lograron una reducción significativa de la odds de *HG* vs. warfarina. La OR (IC95%) frente a warfarina osciló entre el 0,62 (0,49 a 0,77) de dabigatrán 110 mg y el 0,73 (0,60 a 0,89) de apixabán.

En el subgrupo con **edad  $\geq$  75 años**, apixabán fue el único tratamiento asociado con una reducción significativa de la odds de *HG*, con respecto a warfarina [OR (IC95%): 0,65 (0,53 a 0,80)]. La RAR para apixabán vs. warfarina fue de -2,6% (-3,9% a -1,3%) y el NNT<sub>B</sub> (IC95%) de 38 (26 a 77), correspondiente a un período de 1,8 años. Para el resto de nuevos ACOs no se observaron diferencias significativas en la odds de *HG* vs. warfarina.

En la Tabla 33 se presentan los resultados de *HG* para el análisis de subgrupos en función de la edad.

## Puntuación CHADS<sub>2</sub>

En pacientes con **CHADS<sub>2</sub> < 2**, dabigatrán 110 mg y apixabán lograron una reducción significativa de la odds de *HG*, con respecto a warfarina. [OR (IC95%): 0,65 (0,47 a 0,89) y 0,59 (0,44 a 0,79), respectivamente]. Para dabigatrán 110 mg vs. warfarina, la RAR (IC95%) fue de -1,9% (-3,3% a -0,5%), y el NNT<sub>B</sub> (IC95%) de 52 (30 a 200), en un período de dos años. En el caso de apixabán vs. warfarina, la RAR (IC95%) fue de -1,6% (-2,5% a -0,7%), y el NNT<sub>B</sub> (IC95%) de 61 (40 a 143, en un período de 1,8 años. En el caso de dabigatrán 150, la reducción de la odds de *HG* vs. warfarina no alcanzó la significación estadística. No se dispone de resultados para rivaroxabán en este subgrupo de pacientes, ya que los individuos con CHADS<sub>2</sub> < 2 no fueron incluidos en el estudio ROCKET AF.

En el subgrupo con **CHADS<sub>2</sub>  $\geq$  2**, apixabán fue el único tratamiento asociado con una reducción estadísticamente significativa de la odds de *HG*, con respecto a warfarina [OR (IC95%): 0,73 (0,62 a 0,87); RAR (IC95%): -1,4% (-2,2% a -0,7%); NNT<sub>B</sub> (IC95%): 70 (45 a 143), para un período de 1,8 años]. Dabigatrán 150 mg y rivaroxabán no mostraron diferencias significativas en la odds de *HG* vs. warfarina.

Los resultados para la variable *HG* en función de la puntuación CHADS<sub>2</sub> se muestran en la tabla 34.

## Uso previo de antagonistas de la vitamina K

En **pacientes naïve**, apixabán fue el único de los tratamientos evaluados que logró una reducción significativa de la odds de *HG* vs. warfarina [OR (IC95%): 0,74 (0,59 a 0,93)]. La RAR (IC95%) fue de -1,2% (-2,1% a -0,3%), y el NNT<sub>B</sub> (IC95%) de 83 (48 a 333), para un período de 1,8 años.

En el subgrupo de **pacientes tratados previamente con AVKs**, dabigatrán 110 mg y apixabán consiguieron una reducción significativa de la odds de *HG*, con respecto a warfarina [OR (IC95%): 0,73 (0,60 a 0,90) y 0,66 (0,55 a 0,80), respectivamente]. Para dabigatrán 110 mg vs. warfarina, la RAR (IC95%) fue de -1,9% (-3,1% a -0,6%), y el NNT<sub>B</sub> (IC95%) de 83 (48 a 333), para un período de 2 años. En el caso de apixabán vs. warfarina, la RAR (IC95%) fue de -1,7% (-2,5% a -0,9%), y el NNT<sub>B</sub> (IC95%) de 58 (40 a 111), correspondiente a un período de 1,8 años. No se hallaron diferencias significativas para dabigatrán 150 mg, ni rivaroxabán vs. warfarina.

Los resultados para la variable *HG* en función del uso previo de AVKS se presentan en la Tabla 35.

Tabla 32. Resultados para la variable hemorragia grave en función del TRTc.											
Intervención	n	N	Control	n	N	% eventos control	OR bayesiana* (ICr 95%)	OR frecuentista (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT <sub>B</sub> (IC 95%)	
Dabigatrán 110 mg	342	6.015	Warfarina	421	6.022	7,0%	0,81 (0,70 a 0,93)	0,80 (0,69 a 0,93)	-1,3% (-2,2% a -0,4%)	77 (45 a 250)	
Dabigatrán 150 mg	399	6.076		421	6.022	7,0%	0,94 (0,82 a 1,08)	0,94 (0,81 a 1,08)	---	---	
Rivaroxabán	395	7.111		386	7.125	5,4%	1,03 (0,89 a 1,19)	1,03 (0,89 a 1,19)	---	---	
Apixabán	327	9.088		462	9.052	5,1%	0,70 (0,61 a 0,81)	0,69 (0,60 a 0,80)	-1,5% (-2,1% a -0,9%)	66 (48 a 111)	
ANÁLISIS DE SUBGRUPOS (34;37;47)											
TRTc	Intervención	n	N	Control	n	N	% eventos control	OR bayesiana* (ICr 95%)	OR frecuentista (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT <sub>B</sub> (IC 95%)
< 66%	Dabigatrán 110 mg	171	3.021	Warfarina	225	3.018	7,5%	0,75 (0,61 a 0,92)	0,74 (0,61 a 0,91)	-1,8% (-3,0 a -0,5%)	56 (33 a 200)
	Dabigatrán 150 mg	176	3.035		225	3.018	7,5%	0,77 (0,63 a 0,94)	0,76 (0,62 a 0,94)	-1,7% (-2,9% a -0,4%)	60 (34 a 250)
	Rivaroxabán	249	5.252		271	5.284	5,1%	0,92 (0,78 a 1,10)	0,92 (0,77 a 1,10)	---	---
	Apixabán	125	4.517		217	4.530	4,8%	0,57 (0,46 a 0,71)	0,57 (0,45 a 0,71)	-2,0% (-2,8% a -1,2%)	49 (36 a 83)
≥ 66%	Dabigatrán 110 mg	166	2.956	Warfarina	194	2.996	6,5%	0,86 (0,70 a 1,07)	0,86 (0,69 a 1,06)	---	---
	Dabigatrán 150 mg	221	2.998		194	2.996	6,5%	1,15 (0,95 a 1,41)	1,15 (0,94 a 1,40)	---	---
	Rivaroxabán	135	1.689		115	1.839	6,3%	1,30 (1,01 a 1,69)	1,30 (1,01 a 1,69)	1,7% (0,0% a 3,4%)	---
	Apixabán	201	4.522		245	4.517	5,4%	0,82 (0,67 a 0,99)	0,81 (0,67 a 0,98)	-1,0% (-1,9% a -0,1%)	102 (53 a 1.000)
* Tomado del informe realizado por la CADTH.											
TRTc: del centro de estudio (calculado como la media de los TTR individuales de los pacientes tratados con warfarina en cada centro, determinados mediante el método de Rosendaal); OR: odds ratio; IC: Intervalo de confianza; ICr: intervalo creíble; RAR: reducción absoluta de riesgo; NNT <sub>B</sub> : número necesario a tratar para producir un beneficio.											

Tabla 33. Resultados para la variable <i>hemorragia grave</i> en función de la edad											
Intervención	n	N	Control	n	N	% eventos control	OR bayesiana* (ICr 95%)	OR frecuentista (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT <sub>B</sub> (IC 95%)	
Dabigatrán 110 mg	342	6.015	Warfarina	421	6.022	7,0%	0,81 (0,70 a 0,93)	0,80 (0,69 a 0,93)	-1,3% (-2,2% a -0,4%)	77 (45 a 250)	
Dabigatrán 150 mg	399	6.076		421	6.022	7,0%	0,94 (0,82 a 1,08)	0,94 (0,81 a 1,08)	---	---	
Rivaroxabán	395	7.111		386	7.125	5,4%	1,03 (0,89 a 1,19)	1,03 (0,89 a 1,19)	---	---	
Apixabán	327	9.088		462	9.052	5,1%	0,70 (0,61 a 0,81)	0,69 (0,60 a 0,80)	-1,5% (-2,1% a -0,9%)	66 (48 a 111)	
ANÁLISIS DE SUBGRUPOS (25;44;47)											
Edad	Intervención	n	N	Control	n	N	% eventos control	OR bayesiana* (ICr 95%)	OR frecuentista (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT <sub>B</sub> (IC 95%)
< 75 años	Dabigatrán 110 mg	138	3.666	Warfarina	215	3.599	6,0%	0,62 (0,50 a 0,77)	0,62 (0,49 a 0,77)	-2,2% (-3,2% a -1,2%)	45 (31 a 83)
	Dabigatrán 150 mg	153	3.610		215	3.599	6,0%	0,70 (0,57 a 0,87)	0,70 (0,56 a 0,86)	-1,7% (-2,8% a -0,7%)	58 (36 a 143)
	Rivaroxabán	172	4.000		182	4.021	4,5%	0,93 (0,76 a 1,14)	0,95 (0,77 a 1,17)	---	---
	Apixabán	176	6.270		238	6.253	3,8%	0,73 (0,60 a 0,89)	0,73 (0,60 a 0,89)	-1,0% (-1,6% a -0,4%)	100 (63 a 250)
≥ 75 años	Dabigatrán 110 mg	204	2.349	Warfarina	206	2.423	8,5%	1,03 (0,84 a 1,26)	1,02 (0,84 a 1,25)	---	---
	Dabigatrán 150 mg	246	2.466		206	2.423	8,5%	1,20 (0,99 a 1,45)	1,19 (0,98 a 1,45)	---	---
	Rivaroxabán	223	3.111		204	3.104	6,6%	1,15 (0,94 a 1,42)	1,10 (0,90 a 1,34)	---	---
	Apixabán	151	2.850		224	2.828	7,9%	0,65 (0,53 a 0,81)	0,65 (0,53 a 0,80)	-2,6% (-3,9% a -1,3%)	38 (26 a 77)

\* Tomado del informe realizado por la CADTH.  
 OR: odds ratio; IC: Intervalo de confianza; ICr: intervalo creible; RAR: reducción absoluta de riesgo; NNT<sub>B</sub>: número necesario a tratar para producir un beneficio / NNT<sub>D</sub>: número necesario a tratar para producir un daño.

<b>Tabla 34. Resultados para la variable <i>hemorragia grave</i> en función de la puntuación CHADS<sub>2</sub></b>											
Intervención	n	N	Control	n	N	% eventos control	OR bayesiana* (ICr 95%)	OR frecuentista (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT <sub>B</sub> (IC 95%)	
Dabigatrán 110 mg	342	6.015	Warfarina	421	6.022	7,0%	0,81 (0,70 a 0,93)	0,80 (0,69 a 0,93)	-1,3% (-2,2% a -0,4%)	77 (45 a 250)	
Dabigatrán 150 mg	399	6.076		421	6.022	7,0%	0,94 (0,82 a 1,08)	0,94 (0,81 a 1,08)	---	---	
Rivaroxabán	395	7.111		386	7.125	5,4%	1,03 (0,89 a 1,19)	1,03 (0,89 a 1,19)	---	---	
Apixabán	327	9.088		462	9.052	5,1%	0,70 (0,61 a 0,81)	0,69 (0,60 a 0,80)	-1,5% (-2,1% a -0,9%)	66 (48 a 111)	
<b>ANÁLISIS DE SUBGRUPOS (25;44;47)</b>											
CHADS <sub>2</sub>	Intervención	n	N	Control	n	N	% eventos control	OR bayesiana* (ICr 95%)	OR frecuentista (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT <sub>B</sub> (IC 95%)
< 2	Dabigatrán 110 mg	69	1.809	Warfarina	98	1.707	5,7%	0,65 (0,48 a 0,89)	0,65 (0,47 a 0,89)	-1,9% (-3,3% a -0,5%)	52 (30 a 200)
	Dabigatrán 150 mg	81	1.815		98	1.707	5,7%	0,77 (0,57 a 1,04)	0,77 (0,57 a 1,04)	---	---
	Rivaroxabán	---	---		---	---	---	---	---	---	---
	Apixabán	76	3.100		126	3.083	4,1%	0,59 (0,44 a 0,79)	0,59 (0,44 a 0,79)	-1,6% (-2,5% a -0,7%)	61 (40 a 143)
≥ 2	Dabigatrán 110 mg	268	4.054	Warfarina	316	4.160	7,6%	0,87 (0,73 a 1,02)	0,86 (0,73 a 1,02)	---	---
	Dabigatrán 150 mg	315	4.115		316	4.160	7,6%	1,01 (0,86 a 1,19)	1,01 (0,86 a 1,19)	---	---
	Rivaroxabán	395	7.111		386	7.125	5,4%	1,03 (0,89 a 1,19)	1,03 (0,89 a 1,19)	---	---
	Apixabán	251	6.020		336	5.998	5,6%	0,74 (0,62 a 0,87)	0,73 (0,62 a 0,87)	-1,4% (-2,2% a -0,7%)	70 (45 a 143)
* Tomado del informe realizado por la CADTH. OR: odds ratio; IC: Intervalo de confianza; ICr: intervalo creíble; RAR: reducción absoluta de riesgo; NNT <sub>B</sub> : número necesario a tratar para producir un beneficio.											

Tabla 35. Resultados para la variable <i>hemorragia grave</i> en función del uso previo de AVKs											
Intervención	n	N	Control	n	N	% eventos control	OR bayesiana* (ICr 95%)	OR frecuentista (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT <sub>B</sub> (IC 95%)	
Dabigatrán 110 mg	342	6.015	Warfarina	421	6.022	7,0%	0,81 (0,70 a 0,93)	0,80 (0,69 a 0,93)	-1,3% (-2,2% a -0,4%)	77 (45 a 250)	
Dabigatrán 150 mg	399	6.076		421	6.022	7,0%	0,94 (0,82 a 1,08)	0,94 (0,81 a 1,08)	---	---	
Rivaroxabán	395	7.111		386	7.125	5,4%	1,03 (0,89 a 1,19)	1,03 (0,89 a 1,19)	---	---	
Apixabán	327	9.088		462	9.052	5,1%	0,70 (0,61 a 0,81)	0,69 (0,60 a 0,80)	-1,5% (-2,1% a -0,9%)	66 (48 a 111)	
ANÁLISIS DE SUBGRUPOS (25;44;47)											
AVK	Intervención	n	N	Control	n	N	% eventos control	OR bayesiana** (ICr 95%)	OR frecuentista (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT <sub>B</sub> (IC 95%)
<b>Naïve</b>	Dabigatrán 110 mg	176	3.005	Warfarina	205	3.093	6,6%	---	0,88 (0,71 a 1,08)	---	---
	Dabigatrán 150 mg	190	3.028		205	3.093	6,6%	---	0,94 (0,77 a 1,16)	---	---
	Rivaroxabán	125	2.680		137	2.667	5,1%	---	0,90 (0,70 a 1,16)	---	---
	Apixabán	142	3.912		188	3.888	4,8%	---	0,74 (0,59 a 0,93)	-1,2% (-2,1% a -0,3%)	83 (48 a 333)
<b>No naïve</b>	Dabigatrán 110 mg	166	3.008	Warfarina	216	2.929	7,4%	---	0,73 (0,60 a 0,90)	-1,9% (-3,1% a -0,6%)	54 (32 a 167)
	Dabigatrán 150 mg	209	3.047		216	2.929	7,4%	---	0,92 (0,76 a 1,13)	---	---
	Rivaroxabán	270	4.431		249	4.458	5,6%	---	1,10 (0,92 a 1,31)	---	---
	Apixabán	185	5.208		274	5.193	5,3%	---	0,66 (0,55 a 0,80)	-1,7% (-2,5% a -0,9%)	58 (40 a 111)
* Tomado del informe de la CADTH. ** El análisis de subgrupos en función del uso previo de AVKs no fue considerado en el informe de la CADTH. OR: odds ratio; IC: Intervalo de confianza; ICr: intervalo creíble; RAR: reducción absoluta de riesgo; NNT <sub>B</sub> : número necesario a tratar para producir un beneficio.											

## **Antecedentes de ictus / embolia sistémica / accidente isquémico transitorio**

Para el análisis en función de los antecedentes de ictus / ES / AIT únicamente se dispone de los resultados correspondientes a dabigatrán y rivaroxabán. Ver tabla 36.

En el subgrupo de pacientes **sin antecedentes de ictus / ES / AIT**, dabigatrán 110 mg fue el único que presentó una reducción estadísticamente significativa de la odds de *HG* vs. warfarina [OR (IC95%): 0,84 (0,71 a 0,99); RAR (IC95%): -1,0% (-2,0% a 0%)].

En aquellos pacientes que habían sufrido un **ictus / ES / AIT previo**, de nuevo dabigatrán 110 mg fue el único que logró reducir de forma significativa la odds de *HG* vs. warfarina [OR (IC95%): 0,68 (0,50 a 0,94)]. La RAR (IC95%) fue de -2,3% (-4,3% a -0,4%), y el NNT<sub>B</sub> (IC95%) de 43 (23 a 250), para un período de dos años.

## **Antecedentes de infarto de miocardio**

El único estudio con resultados disponibles para la variable *HG* en función de los antecedentes de IM fue el estudio ROCKET AF. Ver tabla 37.

No se observaron diferencias significativas en la odds de *HG*, entre rivaroxabán y warfarina, en ninguno de los subgrupos considerados.

En los **pacientes con antecedentes de IM**, rivaroxabán no logró una reducción significativa de la odds de *HG* vs. warfarina.

En el subgrupo de **pacientes sin antecedentes de IM**, rivaroxabán incrementó de forma no significativa la odds de *HG*, con respecto a warfarina.

## **Función renal (Cl<sub>Cr</sub>)**

En pacientes con **IR moderada-severa (Cl<sub>Cr</sub> < 50 ml/min)**, apixabán fue el único fármaco que logró una reducción significativa de la odds de *HG* vs. warfarina [OR (IC95%): 0,49 (0,37 a 0,66)]. La RAR (IC95%) fue de -4,5% (-6,3% a -2,7%), y el NNT<sub>B</sub> (IC95%) de 22 (16 a 37), en un período de 1,8 años. No se observaron diferencias significativas en la odds de *HG* entre el resto de los nuevos ACOs y warfarina.

En pacientes con **IR leve (Cl<sub>Cr</sub>: 50 - 79 ml/min)**, dabigatrán 110 mg y apixabán consiguieron reducir de forma significativa la odds de *HG*, con respecto a warfarina [OR (IC95%): 0,76 (0,61 a 0,94) y 0,77 (0,62 a 0,95), respectivamente]. Para dabigatrán 110 mg vs. warfarina, la RAR (IC95%) fue de -1,7% (-3,0% a -0,4%), y el NNT<sub>B</sub> (IC95%) de 60 (33 a 250), en un período de 2 años. En el caso de apixabán vs. warfarina, la RAR (IC95%) fue de -1,2% (-2,1% a -0,2%), y el NNT<sub>B</sub>(IC95%) de 86 (48 a 500), correspondiente a un período de 1,8 años. Para dabigatrán 150 mg y rivaroxabán no se hallaron diferencias significativas en la odds de *HG* vs. warfarina.

En el subgrupo de pacientes con **función renal normal (Cl<sub>Cr</sub> > 80 ml/min)**, únicamente dabigatrán 110 mg consiguió una reducción significativa de la odds de *HG* vs. warfarina [OR (IC95%): 0,59 (0,42 a 0,82); RAR (IC95%): -2,0% (-3,3% a -0,8%); NNT<sub>B</sub> (IC95%): 50 (30 a 125), para un período de 2 años]. Rivaroxabán incrementó la odds de *HG* con respecto a warfarina, aunque las diferencias no fueron significativas.

Los resultados para la variable *HG* en función del aclaramiento de creatinina se presentan en la Tabla 38.

Tabla 36. Resultados para la variable <i>hemorragia grave</i> en función de los antecedentes de ictus / ES / AIT											
Intervención	n	N	Control	n	N	% eventos control	OR bayesiana* (ICr 95%)	OR frecuentista (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT <sub>B</sub> (IC 95%)	
Dabigatrán 110 mg	342	6.015	Warfarina	421	6.022	7,0%	0,81 (0,70 a 0,93)	0,80 (0,69 a 0,93)	-1,3% (-2,2% a -0,4%)	77 (45 a 250)	
Dabigatrán 150 mg	399	6.076		421	6.022	7,0%	0,94 (0,82 a 1,08)	0,94 (0,81 a 1,08)	---	---	
Rivaroxabán	395	7.111		386	7.125	5,4%	1,03 (0,89 a 1,19)	1,03 (0,89 a 1,19)	---	---	
Apixabán	327	9.088		462	9.052	5,1%	0,70 (0,61 a 0,81)	0,69 (0,60 a 0,80)	-1,5% (-2,1% a -0,9%)	66 (48 a 111)	
ANÁLISIS DE SUBGRUPOS (44:47)											
Ictus/AIT previo	Intervención	n	N	Control	n	N	% eventos control	OR bayesiana** (ICr 95%)	OR frecuentista (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT <sub>B</sub> (IC 95%)
No	Dabigatrán 110 mg	270	4.706	Warfarina	320	4.735	6,8%	---	0,84 (0,71 a 0,99)	-1,0% (-2,0% a 0%)	---
	Dabigatrán 150 mg	285	4.718		320	4.735	6,8%	---	0,89 (0,75 a 1,05)	---	---
	Rivaroxabán	209	3.206		200	3.236	6,2%	---	1,06 (0,87 a 1,29)	---	---
	Apixabán	---	---		---	---	---	---	---	---	---
Sí	Dabigatrán 110 mg	72	1.308	Warfarina	101	1.287	7,8%	---	0,68 (0,50 a 0,94)	-2,3% (-4,3% a -0,4%)	43 (23 a 250)
	Dabigatrán 150 mg	114	1.358		101	1.287	7,8%	---	1,08 (0,81 a 1,42)	---	---
	Rivaroxabán	186	3.905		186	3.889	4,8%	---	1,00 (0,81 a 1,23)	---	---
	Apixabán	---	---		---	---	---	---	---	---	---
* Tomado del informe de la CADTH. ** El análisis de subgrupos en función de los antecedentes de ictus / ES / AIT no fue considerado en el informe de la CADTH. OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; ICr: intervalo creíble; RAR: reducción absoluta de riesgo; NNT <sub>B</sub> : número necesario a tratar para producir un beneficio.											

Tabla 37. Resultados para la variable <i>hemorragia grave</i> en función de los antecedentes de infarto de miocardio											
Intervención	n	N	Control	n	N	% eventos control	OR bayesiana* (ICr 95%)	OR frecuentista (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT <sub>B</sub> (IC 95%)	
Dabigatrán 110 mg	342	6.015	Warfarina	421	6.022	7,0%	0,81 (0,70 a 0,93)	0,80 (0,69 a 0,93)	-1,3% (-2,2% a -0,4%)	77 (45 a 250)	
Dabigatrán 150 mg	399	6.076		421	6.022	7,0%	0,94 (0,82 a 1,08)	0,94 (0,81 a 1,08)	---	---	
Rivaroxabán	395	7.111		386	7.125	5,4%	1,03 (0,89 a 1,19)	1,03 (0,89 a 1,19)	---	---	
Apixabán	327	9.088		462	9.052	5,1%	0,70 (0,61 a 0,81)	0,69 (0,60 a 0,80)	-1,5% (-2,1% a -0,9%)	66 (48 a 111)	
ANÁLISIS DE SUBGRUPOS (47)											
IM previo	Intervención	n	N	Control	n	N	% eventos control	OR bayesiana** (ICr 95%)	OR frecuentista (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT <sub>B</sub> (IC 95%)
No	Dabigatrán 110 mg	---	---	Warfarina	---	---	---	---	---	---	---
	Dabigatrán 150 mg	---	---		---	---	---	---	---	---	---
	Rivaroxabán	313	5.933		316	5.843	5,4%	---	0,97 (0,83 a 1,14)	---	---
	Apixabán	---	---		---	---	---	---	---	---	---
Sí	Dabigatrán 110 mg	---	---	Warfarina	---	---	---	---	---	---	---
	Dabigatrán 150 mg	---	---		---	---	---	---	---	---	---
	Rivaroxabán	82	1.178		70	1.282	5,5%	---	1,30 (0,93 a 1,80)	---	---
	Apixabán	---	---		---	---	---	---	---	---	---
* Tomado del informe de la CADTH. ** El análisis de subgrupos en función los antecedentes de IM no fue considerado en el informe de la CADTH. OR: odds ratio; IC: Intervalo de confianza; ICr: intervalo creíble; RAR: reducción absoluta de riesgo; NNT <sub>B</sub> : número necesario a tratar para producir un beneficio.											

Tabla 38. Resultados para la variable <i>hemorragia grave</i> en función del aclaramiento de creatinina											
Intervención	n	N	Control	n	N	% eventos control	OR bayesiana* (ICr 95%)	OR frecuentista (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT <sub>B</sub> (IC 95%)	
Dabigatrán 110 mg	342	6.015	Warfarina	421	6.022	7,0%	0,81 (0,70 a 0,93)	0,80 (0,69 a 0,93)	-1,3% (-2,2% a -0,4%)	77 (45 a 250)	
Dabigatrán 150 mg	399	6.076		421	6.022	7,0%	0,94 (0,82 a 1,08)	0,94 (0,81 a 1,08)	---	---	
Rivaroxabán	395	7.111		386	7.125	5,4%	1,03 (0,89 a 1,19)	1,03 (0,89 a 1,19)	---	---	
Apixabán	327	9.088		462	9.052	5,1%	0,70 (0,61 a 0,81)	0,69 (0,60 a 0,80)	-1,5% (-2,1% a -0,9%)	66 (48 a 111)	
ANÁLISIS DE SUBGRUPOS (25;44;47)											
CICr	Intervención	n	N	Control	n	N	% eventos control	OR bayesiana** (ICr 95%)	OR frecuentista (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT <sub>B</sub> (IC 95%)
<50 ml/min	Dabigatrán 110 mg	120	1.151	Warfarina	112	1.081	10,4%	---	1,01 (0,77 a 1,32)	---	---
	Dabigatrán 150 mg	123	1.188		112	1.081	10,4%	---	1,00 (0,76 a 1,31)	---	---
	Rivaroxabán	99	1.502		100	1.476	6,8%	---	0,97 (0,73 a 1,29)	---	---
	Apixabán	73	1.502		142	1.515	9,4%	---	0,49 (0,37 a 0,66)	-4,5% (-6,3% a -2,7%)	22 (16 a 37)
50-79 ml/min	Dabigatrán 110 mg	154	2.714	Warfarina	206	2.806	7,3%	---	0,76 (0,61 a 0,94)	-1,7% (-3,0% a -0,4%)	60 (33 a 250)
	Dabigatrán 150 mg	182	2.777		206	2.806	7,3%	---	0,89 (0,72 a 1,09)	---	---
	Rivaroxabán	183	3.313		197	3.410	5,8%	---	0,95 (0,78 a 1,17)	---	---
	Apixabán	157	3.817		199	3.770	5,3%	---	0,77 (0,62 a 0,95)	-1,2% (-2,1% a -0,2%)	86 (48 a 500)
>80 ml/min	Dabigatrán 110 mg	57	1.899	Warfarina	94	1.877	5,0%	---	0,59 (0,42 a 0,82)	-2,0% (-3,3% a -0,8%)	50 (30 a 125)
	Dabigatrán 150 mg	80	1.882		94	1.877	5,0%	---	0,84 (0,62 a 1,14)	---	---
	Rivaroxabán	112	2.288		89	2.230	4,0%	---	1,24 (0,93 a 1,65)	---	---
	Apixabán	96	3.761		119	3.757	3,2%	---	0,80 (0,61 a 1,05)	---	---

\* Tomado del informe de la CADTH. \*\* El análisis de subgrupos en función del aclaramiento de creatinina no fue considerado en el informe de la CADTH.  
OR: odds ratio; IC: Intervalo de confianza; ICr: intervalo creíble; RAR: reducción absoluta de riesgo; NNT<sub>B</sub>: número necesario a tratar para producir un beneficio.

## Hemorragia intracraneal (HIC)

## Resultados de los estudios individuales

Esta variable fue analizada en los estudios RE-LY, ROCKET AF y ARISTOTLE. A continuación se presentan las diferentes definiciones de *HIC* adoptadas en los ECAs incluidos en la revisión sistemática:

- RE-LY: el término hemorragia intracraneal incluyó a las hemorragias intracerebrales, subdurales y subaracnoideas.
- ROCKET AF: el término hemorragia intracraneal englobó a las hemorragias intraparenquimales, intraventriculares, hematomas subdurales, hemorragias subaracnoideas y hematomas epidurales (las hemorragias intraparenquimales e intraventriculares fueron consideradas como ictus hemorrágico).
- ARISTOTLE: en la publicación original del ECA no se especificó la definición de hemorragia intracraneal.

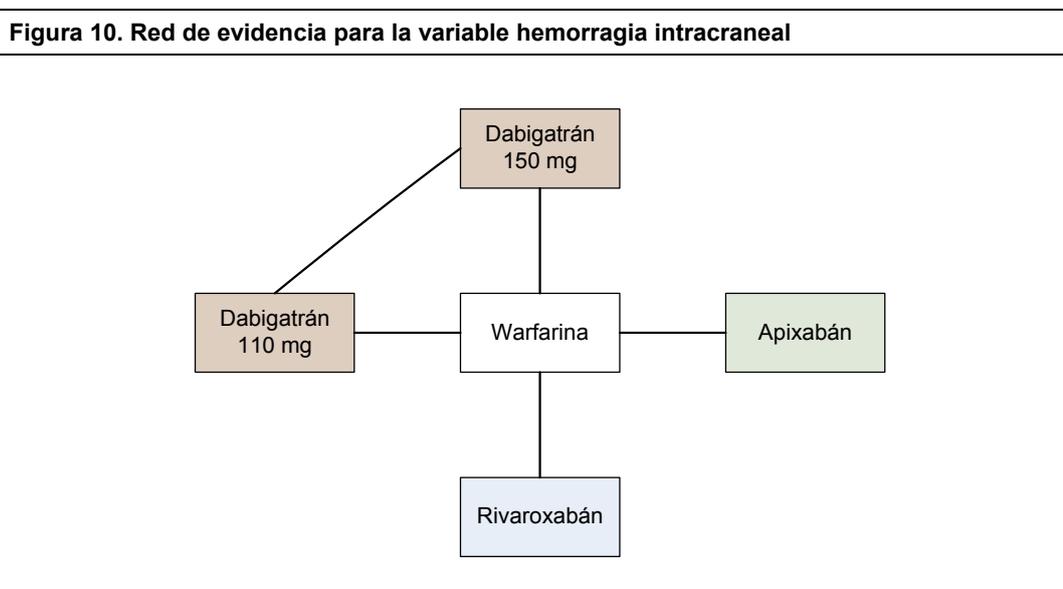
Estudio	N	Mediana de seguimiento	n (%/año)			OR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT <sub>B</sub> (IC 95%)
RE-LY (44)	18.113 ITT	2 años	<i>Dabigatrán 110 mg/12 h</i> (N=6.015)	<i>Dabigatrán 150 mg/12 h</i> (N=6.076)	<i>Warfarina (INR=2-3)</i> (N=6.022)	<i>Dabigatrán 110 mg vs. Warfarina</i>		
			27 (0,23)	38 (0,32)	90 (0,76)	0,30 (0,19 a 0,46)	-1,0% (-1,4% a -0,7%)	96 (71 a 143)
						<i>Dabigatrán 150 mg vs. Warfarina</i>		
			0,41 (0,28 a 0,61)	-0,9% (-1,2% a -0,5%)	115 (83 a 200)			
ROCKET AF (47)	14.236 SOT	1,9 años	n (%/año)			OR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT <sub>B</sub> (IC 95%)
			<i>Rivaroxabán 20 mg/24 h</i> (N=7.111)		<i>Warfarina (INR=2-3)</i> (N=7.125)			
			55 (0,49)	84 (0,74)	0,65 (0,46 a 0,92)	-0,4% (-0,7% a -0,1%)	247 (143 a 1.000)	
ARISTOTLE (25)	18.140 SOT	1,8 años	n (%/año)			OR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT <sub>B</sub> (IC 95%)
			<i>Apixabán 5 mg/12 h</i> (N=9.088)		<i>Warfarina (INR=2-3)</i> (N=9.052)			
			52 (0,33)	122 (0,80)	0,42 (0,30 a 0,58)	-0,8% (-1,1% a -0,5%)	129 (91 a 200)	

ITT: "intention-to-treat"; SOT: "safety-on-treatment" (pacientes que han recibido al menos una dosis de la medicación de estudio, seguimiento desde la primera dosis del fármaco de estudio hasta 2 días tras su retirada); OR: odds ratio; IC: Intervalo de confianza; RAR: reducción absoluta de riesgo; NNT<sub>B</sub>: número necesario a tratar para producir un beneficio.

Los resultados de los estudios individuales para la variable *HIC* se muestran en la Tabla 39. Todos los nuevos ACOs lograron una reducción significativa de la *odds* de *HIC* vs. warfarina. La OR (IC95%) osciló entre 0,30 (0,19 a 0,46), para dabigatrán 110 mg vs. warfarina, y 0,65 (0,46 a 0,92), para rivaroxabán vs. warfarina. Para dabigatrán 110 mg vs. warfarina, la RAR (IC95%) fue de -1,0% (-1,4% a -0,7%), y el NNT<sub>B</sub> (IC95%) de 96 (71 a 143), para un período de dos años (~192 para un año). En el caso de rivaroxabán vs. warfarina, la RAR (IC95%) fue de -0,4% (-0,7% a -0,1%), y el NNT<sub>B</sub> (IC95%) de 247 (143 a 1.000), para un período de 1,9 años (~470 para un año).

### Metaanálisis en red

La red de evidencia para la variable *HIC* incluida en el network metanálisis la constituyeron 3 ECAs (RE-LY, ROCKET AF y ARISTOTLE). En ellos se evaluó la eficacia y seguridad de 4 alternativas (dabigatrán 110 mg, dabigatrán 150 mg, rivaroxabán y apixabán), cada una de ellas vs. warfarina. En el estudio RE-LY, se realizó además una comparación directa entre las diferentes dosis de dabigatrán. Ver figura 10.



En la Tabla 40 se muestran los resultados del metaanálisis en red de CIT para la variable *HIC*, así como los resultados obtenidos en el metaanálisis en red de CMT elaborado por la CADTH.

Al considerar los resultados de CIT obtenidos por el método de Bucher (método frecuentista), se observó un incremento significativo de la odds de *HIC* para rivaroxabán, con respecto a dabigatrán 110 mg [OR (IC95%): 2,17 (1,24 a 3,80)]. Para el resto de comparaciones indirectas no se observan diferencias significativas entre los tratamientos evaluados. Estos resultados van en la línea de los obtenidos por la CADTH en el metaanálisis en red de CMT (método bayesiano).

Al considerar la evidencia directa procedente del estudio RE-LY, se observó un incremento no significativo de la odds de *HIC* para dabigatrán 150 mg vs. dabigatrán 110 mg. Los resultados de la evidencia directa son superponibles a los resultados del metaanálisis en red de CMT elaborado por la CADTH.

**Tabla 40. Comparaciones indirectas de tratamientos para la variable *hemorragia intracraneal*.**

	DBG 110 vs. apixabán	DBG 150 vs. apixabán	Rivaroxabán vs. apixabán	DBG 150 vs. DBG 110	Rivaroxabán vs. DBG 110	DBG 150 vs. rivaroxabán
<b>Bucher (frecuentista): OR (IC 95%)</b>	0,71 (0,41 a 1,24)	0,98 (0,59 a 1,63)	1,55 (0,96 a 2,50)	NA*	2,17 (1,24 a 3,80)	0,63 (0,38 a 1,06)
<b>CMT (bayesiano): OR (ICr 95%)</b>	0,71 (0,41 a 1,21)	0,99 (0,60 a 1,62)	1,56 (0,97 a 2,5)	1,41 (0,86 a 2,33)	2,22 (1,29 a 3,89)	1,58 (0,95 a 2,66)

NA: no aplicable (no es posible aplicar el método de Bucher para realizar comparaciones indirectas entre dos tratamientos evaluados conjuntamente en un ensayo de múltiples brazos); CMT: Comparaciones mixtas de tratamientos; DBG: dabigatrán; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; ICr: intervalo creíble.

\* Para la comparación dabigatrán 150 mg vs. dabigatrán 110 mg se dispone de evidencia directa procedente del estudio RE-LY [OR (IC95%): 1,40 (0,85 a 2,29)].

## Hemorragia gastrointestinal grave (HGG)

### Resultados de los estudios individuales

Esta variable fue analizada en los estudios RE-LY, ROCKET AF y ARISTOTLE. En la Tabla 41 se muestran los resultados de los ECAs individuales para la variable HGG.

Dabigatrán 150 mg y rivaroxabán incrementaron de forma significativa la odds de HGG vs. warfarina [OR (IC95%): 1,49 (1,18 a 1,87) y 1,60 (1,29 a 1,98), respectivamente]. El incremento absoluto de riesgo fue de 1,0% (0,4% a 1,5%), para dabigatrán 150 mg vs. warfarina, y de 1,1% (0,6% a 1,7%), para rivaroxabán vs. warfarina. El NNT<sub>D</sub> (IC95%) fue de 101 (67 a 250), para dabigatrán 150 mg vs. warfarina durante un período de 2 años (~202 en un año), y de 87 (59 a 167), para rivaroxabán vs. warfarina, durante un período de 1,9 años (~166 en un año). No se observaron diferencias significativas, con respecto a la odds de HGG, para dabigatrán 110 mg, ni apixabán vs. warfarina.

### Metaanálisis en red

La red de evidencia para la variable HGG incluida en el network metanálisis la constituyeron 3 ECAs (RE-LY, ROCKET AF y ARISTOTLE). En ellos se evaluó la eficacia y seguridad de 4 alternativas (dabigatrán 110 mg, dabigatrán 150 mg, rivaroxabán y apixabán), cada una de ellas vs. warfarina. En el estudio RE-LY, se realizó además una comparación directa entre las diferentes dosis de dabigatrán. Ver Figura 11.

En la tabla 42 se presentan los resultados del metanálisis en red de CIT para la variable HGG, así como los resultados obtenidos en el metanálisis en red de CMT elaborado por la CADTH.

Al considerar los resultados de CIT obtenidos por el método de Bucher (método frecuentista), se observó un incremento significativo de la odds de HGG para dabigatrán 150 mg y rivaroxabán, con respecto a apixabán [OR (IC95%): 1,69 (1,19 a 2,41) y 1,82 (1,29 a 2,56), respectivamente]. Del mismo modo, rivaroxabán se asoció con un incremento significativo de la odds de HGG, con respecto a dabigatrán 110 mg [OR (IC95%): 1,50 (1,08 a 2,08)]. Estos resultados van en la línea de los obtenidos por la CADTH en el metanálisis en red de CMT.

Al considerar la evidencia directa procedente del estudio estudio RE-LY, se

observó un incremento significativo de la odds de HGG para dabigatrán 150 mg vs. dabigatrán 110 mg [OR (IC95%): 1,39 (1,11 a 1,74)]. Los resultados de la evidencia directa son superponibles a los resultados del metaanálisis en red de CMT elaborado por la CADTH.

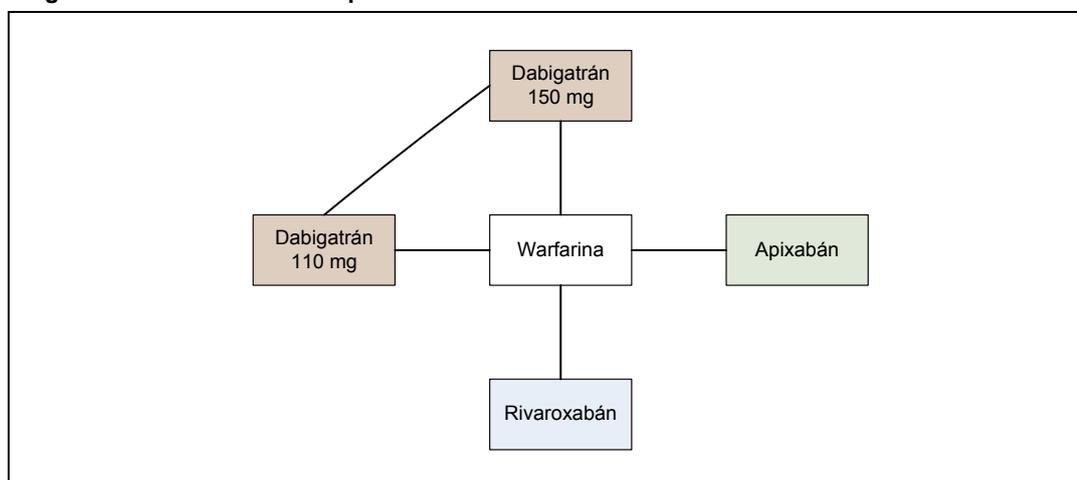
No se observaron diferencias significativas, en cuanto a la odds de HGG, entre dabigatrán 110 mg y apixabán, ni tampoco entre dabigatrán 150 mg y rivaroxabán. (resultados similares para el método de Bucher y el de CMT).

**Tabla 41. Resultados de los estudios individuales para la variable hemorragia gastrointestinal grave.**

Estudio	N	Mediana de seguimiento	n (%/año)			OR (IC 95%)	IAR (IC 95%)	NNT <sub>D</sub> (IC 95%)
			Dabigatrán 110 mg/12 h (N=6.015)	Dabigatrán 150 mg/12 h (N=6.076)	Warfarina (INR=2-3) (N=6.022)			
RE-LY (44)	18.113 ITT	2 años				<b>Dabigatrán 110 mg vs. Warfarina</b>		
			134 (1,14)	186 (1,57)	125 (1,07)	1,07 (0,84 a 1,38)	---	---
						<b>Dabigatrán 150 mg vs. Warfarina</b>		
					1,49 (1,18 a 1,87)	1,0% (0,4% a 1,5%)	101 (67 a 250)	
ROCKET AF (47)	14.236 SOT	1,9 años	n (%/año)			OR (IC 95%)	IAR (IC 95%)	NNT <sub>D</sub> (IC 95%)
			Rivaroxabán 20 mg/24 h (N=7.111)	Warfarina (INR=2-3) (N=7.125)				
			221 (2,00)	140 (1,24)		1,60 (1,29 a 1,98)	1,1% (0,6% a 1,7%)	87 (59 a 167)
ARISTOTLE (25)	18.140 SOT	1,8 años	n (%/año)			OR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT <sub>B</sub> (IC 95%)
			Apixabán 5 mg/12 h (N=9.088)	Warfarina (INR=2-3) (N=9.052)				
			105 (0,76)	119 (0,86)		0,88 (0,67 a 1,14)	---	---

ITT: "intention-to-treat"; SOT: "safety-on-treatment" (pacientes que han recibido al menos una dosis de la medicación de estudio, seguimiento desde la primera dosis del fármaco de estudio hasta 2 días tras su retirada); OR: odds ratio; IC: Intervalo de confianza; IAR: incremento absoluto de riesgo; RAR: reducción absoluta de riesgo; NNT<sub>B</sub>: número necesario a tratar para producir un beneficio; NNT<sub>D</sub>: número necesario a tratar para producir un daño.

Figura 11. Red de evidencia para la variable HGG



## Hemorragia grave / no grave clínicamente relevante (HG/CR)

### Resultados de los estudios individuales

Esta variable fue analizada como variable principal de seguridad en el estudio ROCKET AF, y como variable secundaria en el estudio ARISTOTLE. En el estudio RELY dicha variable no fue considerada. En su lugar, los autores evaluaron la variable secundaria *hemorragia grave / no grave* (en la definición de *hemorragia no grave* se incluyeron *hemorragias clínicamente relevantes* y *hemorragias menores*).

En la Tabla 43 se muestran los resultados para la variable *HG/CR* correspondientes a los estudios ROCKET AF y ARISTOTLE. No se observaron diferencias significativas entre rivaroxabán y warfarina, en cuanto a la odds de *HG/CR*. Tan sólo apixabán logró una reducción significativa de la odds de *HG/CR* vs. warfarina [OR (IC95%): 0,68 (0,61 a 0,75)]. La RAR (IC95%) fue de -2,9% (-3,7% a -2,1%), y el NNT<sub>B</sub> (IC95%) de 34 (27 a 48), durante un período de 1,8 años.

**Tabla 43. Resultados de los estudios individuales para la variable *hemorragia grave / no grave clínicamente relevante*.**

Estudio	N	Mediana de seguimiento	n (%/año)		OR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT <sub>D</sub> (IC 95%)
			Rivaroxabán 20 mg/24 h (N=7.111)	Warfarina (INR=2-3) (N=7.125)			
ROCKET AF (36;47)	14.236 SOT	1,9 años	1.475 (14,9)	1.449 (14,5)	1,03 (0,95 a 1,11)	---	---
ARISTOTLE (25)	18.140 SOT	1,8 años	n (%/año)		OR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT <sub>B</sub> (IC 95%)
			Apixabán 5 mg/12 h (N=9.088)	Warfarina (INR=2-3) (N=9.052)			
			613 (4,07)	877 (6,01)	0,67 (0,61 a 0,75)	-2,9% (-3,7% a -2,1%)	34 (27 a 48)

SOT: "safety-on-treatment" (pacientes que han recibido al menos una dosis de la medicación de estudio, seguimiento desde la primera dosis del fármaco de estudio hasta 2 días tras su retirada); OR: odds ratio; IC: Intervalo de confianza; RAR: reducción absoluta de riesgo; NNT<sub>B</sub>: número necesario a tratar para producir un beneficio; NNT<sub>D</sub>: número necesario a tratar para producir un daño.

### Metaanálisis en red

La red de evidencia para la variable *HG/CR* incluida en el network metanálisis la constituyeron 2 ECAs (ROCKET AF y ARISTOTLE). En ellos se evaluó la eficacia y seguridad de 2 alternativas (rivaroxabán y apixabán), cada una de ellas vs. warfarina. Ver Figura 12.

En la tabla 44 se presentan los resultados de CIT para rivaroxabán vs. apixabán, obtenidos mediante el método de Bucher. No fue posible realizar el resto de CIT debido a la ausencia de resultados para dabigatrán vs. warfarina, con respecto a la variable *HG/CR*. Los resultados de dicha variable no se analizaron en el metaanálisis en red de CMT elaborado por la CADTH.

Rivaroxabán incrementa de forma significativa la odds de *HG/CR*, con respecto a apixabán [OR (IC95%): 1,54 (1,35 a 1,75)].

Tabla 44. Comparaciones indirectas de tratamientos para la variable <i>hemorragia grave / no grave clínicamente relevante</i>						
	DBG 110 vs. apixabán	DBG 150 vs. apixabán	Rivaroxabán vs. apixabán	DBG 150 vs. DBG 110	Rivaroxabán vs. DBG 110	DBG 150 vs. rivaroxabán
<b>Bucher (frecuentista): OR (IC 95%)*</b>	---	---	1,54 (1,35 a 1,75)	NA	---	---
<b>CMT (bayesiano): OR (ICr 95%)</b>	---	---	---	---	---	---

NA: no aplicable (no es posible aplicar el método de Bucher para realizar comparaciones indirectas entre dos tratamientos evaluados conjuntamente en un ensayo de múltiples brazos); CMT: Comparaciones mixtas de tratamientos; DBG: dabigatrán; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; Icr: intervalo creible.

## Otras variables de seguridad

### Eventos adversos

En el estudio RE-LY, los ictus, IM, muertes, ES, embolias pulmonares, AITs y HGs fueron analizados como variables principales / secundarias de eficacia y seguridad. Por lo tanto, a menos que un investigador considerara su aparición relacionada con la medicación del estudio, no fueron registrados por separado y/o analizados como eventos adversos (EAs (44).

En el estudio ROCKET AF, los EAs hemorrágicos y EAs no hemorrágicos se analizaron tanto de forma conjunta, como de forma independiente (47).

En la publicación original del estudio ARISTOTLE no se detallaron las consideraciones tenidas en cuenta para el análisis de los EAs.

En general, la incidencia total de EAs fue similar entre warfarina y las diferentes alternativas evaluadas.

En la tabla 45 se presenta la incidencia total de EAs para los diferentes brazos de tratamiento en los ECAs incluidos en la revisión sistemática.

En el estudio **RE-LY**, los EAs más frecuentemente observados fueron disnea, mareos y edema periférico, con una frecuencia similar en todos los grupos. La incidencia de EAs gastrointestinales fue considerablemente superior en los grupos tratados con dabigatrán 110 mg y dabigatrán 150 mg vs. warfarina (34,6% y 34,5% vs. 24,1%, respectivamente). Dentro de los EAs gastrointestinales, los más frecuentes fueron diarrea, dispepsia y náuseas, siendo siempre su frecuencia superior en los grupos tratados con dabigatrán, con respecto a warfarina. De especial consideración es el caso de la dispepsia, para la que se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes tratados con dabigatrán (ambas dosis) y warfarina ( $p < 0,001$ ) (18;35;45).

En el estudio **ROCKET AF**, los EAs (hemorrágicos y no hemorrágicos) más frecuentes fueron epistaxis, edema periférico y mareos. En el caso de los dos últimos, aparecieron con una frecuencia similar en el grupo rivaroxabán y el grupo warfarina. Sin embargo, la frecuencia de aparición de epistaxis fue significativamente superior para rivaroxabán vs. warfarina ( $p < 0,05$ ). Del mismo, también se alcanzaron diferencias significativas entre los tratamientos en cuanto a la aparición de hematuria, que fue más frecuente en el grupo tratado con rivaroxabán ( $p < 0,05$ ). Para el resto de EAs más frecuentemente descritos en el grupo rivaroxabán (incluidos entre los 15 EAs más

frecuentes) no se hallaron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento (50).

En la publicación original del estudio **ARISTOTLE** no se describieron diferencias relevantes entre los fármacos evaluados en cuanto a la incidencia de EAs globales. Tampoco se detallaron los EAs más frecuentemente observados en los diferentes brazos del estudio (25;51).

En la Tabla 46 se muestra la incidencia de aquellos EAs para los que se hallaron diferencias significativas entre los diferentes brazos de tratamiento, en los ECAs incluidos en la revisión sistemática.

Tabla 45. Incidencia total de EAs			
Estudio	n (%)		
RE-LY (44)	Dabigatrán 150 mg (N=5.983)	Dabigatrán 110 mg ( N =6.059)	Warfarina (N =5.998)
	4.703 (78,6)	4.746 (78,3)	4.551 (75,9)
ROCKET AF (47)	Rivaroxabán (N =7.111)		Warfarina (N =7.125)
	5.791 (81,4)		5.810 (81,5)
ARISTOTLE (25)	Apixabán (N =9.088)		Warfarina (N =9.052)
	7.406 (81,5)		7.521 (83,1)

Tabla 46. EAs con diferencias significativas entre los brazos de los estudios				
Estudio	n (%)			p
RE-LY (35)	Dabigatrán 150 mg (N =6.015)	Dabigatrán 110 mg (N =6.076)	Warfarina (N =6.022)	
	Dispepsia	707 (11,8)	688 (11,3)	348 (5,8)
ROCKET AF (36)	Rivaroxabán (N =7.111)		Warfarina (N =7.125)	<0,05
	Epistaxis		609 (8,6)	
	Hematuria		242 (3,4)	

\* Para ambas dosis de dabigatrán vs. warfarina.

### Eventos adversos graves

La incidencia total de eventos adversos graves (EAGs) fue similar entre los grupos de tratamiento en todos los ECAs incluidos en la revisión sistemática.

En Tabla 47 se muestra la incidencia total de EAGs en los diferentes ECAs. Los EAGs más frecuentemente descritos ( $\geq 1\%$  en el grupo intervención y en el grupo control) fueron los siguientes:

- Estudios RE-LY y ROCKET AF: insuficiencia cardiaca, insuficiencia cardiaca congestiva, fibrilación auricular y neumonía (18;23;44;48).
- Estudio ARISTOTLE: fibrilación auricular y neumonía (51).

En la Tabla 48 se presenta la incidencia de los EAGs más frecuentemente descritos en los ECAs incluidos en la revisión sistemática. En el estudio RE-LY, el perfil de EAGs fue por lo general similar entre los grupos tratados con dabigatrán y el grupo warfarina (45). En el estudio ROCKET AF, los EAGs (hemorrágicos y no hemorrágicos)

estuvieron por lo general balanceados entre los grupos de tratamiento, salvo por diferencias numéricas en:

- insuficiencia cardiaca, insuficiencia cardiaca congestiva, neumonía y AIT (más frecuentes en el grupo tratado con warfarina).
- síncope, anemia, hemorragia GI alta y hemorragia GI (más frecuentemente descritos en el grupo rivaroxabán) (47).

En la publicación original del estudio ARISTOTLE no se describieron diferencias relevantes, en términos de EAGs, entre los tratamientos evaluados.

Tabla 47. Incidencia total de EAGs			
Estudio	n (%)		
RE-LY (44)	<b>Dabigatrán 150 mg</b> (N=5.983)	<b>Dabigatrán 110 mg</b> (N=6.059)	<b>Warfarina</b> (N=5.998)
	1263 (21,1)	1290 (21,3)	1357 (22,6)
ROCKET AF (47)	<b>Rivaroxabán</b> (N=7.111)		<b>Warfarina</b> (N=7.125)
	2.489 (35)		2.598 (36,5)
ARISTOTLE (51)	<b>Apixabán</b> (N=9.088)		<b>Warfarina</b> (N=9.052)
	3.182 (35)		3.302 (36,5)

Tabla 48. EAGs más frecuentemente descritos ( $\leq 1\%$ en intervención y control)				
Estudio	n (%)			
RE-LY (44)	<b>Dabigatrán 150 mg</b> (N=5.983)	<b>Dabigatrán 110 mg</b> (N=6.059)	<b>Warfarina</b> (N=5.998)	
	▪ Fibrilación auricular	64 (1,1)	55 (0,9)	74 (1,2)
	▪ ICC	83 (1,4)	58 (1,0)	73 (1,2)
	▪ IC	51 (0,9)	62 (1,0)	65 (1,1)
	▪ Neumonía	74 (1,2)	70 (1,2)	62 (1,0)
ROCKET AF* (48)	<b>Rivaroxabán</b> (N=7.750)		<b>Warfarina</b> (N=7.764)	
	▪ IC		273 (3,5)	303 (3,9)
	▪ ICC		160 (2,1)	196 (2,5)
	▪ Neumonía		155 (2,0)	180 (2,3)
	▪ Fibrilación auricular		149 (1,9)	157 (2,0)
ARISTOTLE (51)	<b>Apixabán</b> (N=9.088)		<b>Warfarina</b> (N=9.052)	
	▪ Fibrilación auricular		301 (3,3)	287 (3,2)
	▪ Neumonía		202 (2,2)	231 (2,6)

\* Resultados de ROCKET AF + J-ROCKET AF (población japonesa).

### Retiradas por eventos adversos

En los estudios ROCKET AF y ARISTOTLE, la tasa de retiradas por EAs fue similar entre los grupos de tratamiento.

En el caso del estudio RE-LY, las retiradas por EAs fueron más frecuentes en los grupos tratados con dabigatrán, con respecto al grupo tratado con warfarina (45).

Asimismo, la tasa de retiradas (por cualquier causa), al año y a los 2 años fue significativamente superior para dabigatrán vs. warfarina ( $p < 0,001$ ). También se observaron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento al considerar las retiradas por EAGs, que fueron más frecuentes en los grupos tratados con dabigatrán (ambas dosis) vs. warfarina ( $p > 0,001$ ) (35).

En la tabla 49 se muestra la incidencia total de retiradas por EAs en los ECAs incluidos en la revisión sistemática.

En el estudio RE-LY, los EAs más frecuentemente asociados al abandono del tratamiento fueron los trastornos GI (6,5%, 6,9% y 3,9% para dabigatrán 110 mg, dabigatrán 150 mg y warfarina, respectivamente), seguidos de alteraciones cardíacas, alteraciones del sistema nervioso, y trastornos renales y urinarios (45).

En el estudio ROCKET AF, la muerte súbita fue el EA que más frecuentemente causó el cese de la medicación de estudio, tanto en el grupo tratado con rivaroxabán, como en el grupo tratado con warfarina (47).

En la publicación original del estudio ARISTOTLE no se detallan los EAs que conducen a la retirada de la medicación de estudio de forma más frecuente.

**Tabla 49 Incidencia total de retiradas por EAs.**

Estudio	n (%)		
		Dabigatrán 150 mg (N=5.983)	Dabigatrán 110 mg (N=6.059)
RE-LY (44)	1.138 (19,0)	1.242 (20,5)	939 (15,6)
ROCKET AF (47)	Rivaroxabán (N=7.111)		Warfarina (N=7.125)
	1.043 (14,67)		1.004 (14,09)
ARISTOTLE (51)	Apixabán (N=9.088)		Warfarina (N=9.052)
	688 (7,6)		758 (8,4)

### *Función hepática*

Por lo general, no se hallaron diferencias significativas entre los nuevos ACOs y warfarina en cuanto a la alteración de los niveles de enzimas hepáticas (para los diferentes umbrales considerados), ni tampoco en cuanto a la distribución de EAs hepáticos.

En la Tabla 50 se muestra la incidencia de elevación de enzimas hepáticas en los diferentes ECAs incluidos en la revisión sistemática. En la Tabla 51 se presenta la distribución de EAs hepáticos en los estudios RE-LY y ROCKET AF.

Tabla 50. Elevación de enzimas hepáticas				
Estudio	n (%)			
RE-LY * (44)	<b>Dabigatrán 150 mg</b> (N=5.983)	<b>Dabigatrán 110 mg</b> (N=6.059)	<b>Warfarina</b> (N=5.998)	
	▪ ALT/AST >3x LSN	118 (2,0)	106 (1,7)	125 (2,1)
	▪ ALT/AST >5x LSN	36 (0,6)	45 (0,7)	50 (0,8)
	▪ ALT/AST >10x LSN	9 (0,2)	16 (0,3)	20 (0,3)
	▪ ALT/AST >20x LSN	1 (0,0)	3 (0,1)	9 (0,2)
	▪ Bilirrubina >2x LSN	114 (1,9)	106 (1,7)	116 (1,9)
	▪ AST/ALT >3x LSN + bilirrubina >2x LSN **	11 (0,2)	14 (0,2)	21 (0,4)
ROCKET AF (47)	<b>Rivaroxabán</b>		<b>Warfarina</b>	
	178 / 6.851 (2,6)		187 / 6.933 (2,7)	
	60 / 6.852 (0,9)		58 / 6.934 (0,8)	
	21 / 6.852 (0,3)		25 / 6.934 (0,4)	
	11 / 6.852 (0,2)		18 / 6.934 (0,3)	
	2 / 6.852 (0,0)		3 / 6.934 (0,0)	
	33 / 6.980 (0,5)		35 / 7.012 (0,5)	
ARISTOTLE (51)	<b>Apixabán</b>		<b>Warfarina</b>	
	100 / 8.790 (1,1)		89 / 8.759 (1,0)	
	45 / 8.790 (0,5)		47 / 8.759 (0,5)	
	16 / 8.790 (0,2)		20 / 8.759 (0,2)	
	8 / 8.790 (<0,1)		12 / 8.759 (0,1)	
	30 / 8.788 (0,3)		31 / 8.756 (0,4)	
* Eventos observados desde la primera dosis del fármaco. ** Dentro de un intervalo de 30 días. LSN: límite superior de la normalidad.				

Tabla 51. EAs hepáticos				
Estudio	n (%)			
RE-LY (44)	<b>Dabigatrán 150 mg</b> (N=5.983)	<b>Dabigatrán 110 mg</b> (N=6.059)	<b>Warfarina</b> (N=5.998)	
	▪ EAs hepatobiliares	121 (2,0)	123 (2,0)	132 (2,2)
	▪ EAGs hepatobiliares	25 (0,4)	28 (0,5)	25 (0,4)
	▪ EAs hepatobiliares que conducen a retirada	22 (0,4)	24 (0,4)	25 (0,4)
ROCKET AF * (47)	<b>Rivaroxabán</b>		<b>Warfarina</b>	
	(5,1)		(4,7)	
	(≤1)		(≤1)	
	(≤1)		(≤1)	
* Eventos observados desde el momento basal. NOTA: en la publicación original del estudio ARISTOTLE no se detalla la distribución de EAs hepáticos. No obstante, los autores observaron que la tasa de EAGs hepáticos fue similar entre los grupos de tratamiento.				

## **Información de seguridad post-comercialización**

Hasta el 6 de Noviembre de 2011, fueron notificados en la base de datos EUDRA-vigilance 256 casos de hemorragia grave con desenlace fatal, en pacientes tratados con dabigatrán (52).

La EMA sugirió que estos datos debían considerarse en el contexto de un uso cada vez mayor de dabigatrán a nivel mundial (como resultado de la aprobación de la nueva indicación), así como de una mayor toma de conciencia en cuanto al fármaco, lo que suele conducir normalmente a un aumento de las notificaciones sobre efectos adversos (52).

No obstante, teniendo en cuenta el aumento del riesgo de hemorragia en ancianos y pacientes con insuficiencia renal moderada, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CMUH) de la EMA recomendó actualizar la ficha técnica del producto, de modo que se recogiera la recomendación de evaluar la función renal en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con dabigatrán. Asimismo, el CMUH estableció que sería recomendable una evaluación anual de la función renal durante el tratamiento en aquellos pacientes mayores de 75 años, así como en pacientes de cualquier edad en los que se sospeche un deterioro de la función renal. El CMUH consideró que estas recomendaciones ayudarían a controlar adecuadamente el riesgo de sangrado en los pacientes tratados con dabigatrán (52).

Por su parte, la FDA mantuvo que los beneficios de dabigatrán superaban a los potenciales riesgos, siempre que el fármaco fuera usado según las recomendaciones de la ficha técnica (53). Pero tanto la EMA, como la FDA continuaron monitorizando estrechamente los casos de hemorragias fatales en pacientes tratados con dabigatrán, con el objeto de determinar si estos eran más frecuentes de lo que se esperaba en base a los resultados de los ensayos pivotaes (52;53).

En mayo de 2012, la EMA completó su revisión respecto al riesgo de hemorragia asociado a dabigatrán, concluyendo que los últimos datos disponibles eran consistentes con el riesgo hemorrágico conocido, y que el perfil de riesgo de dabigatrán no había cambiado. El CMUH constató que la frecuencia de hemorragias fatales notificadas era significativamente inferior a la observada en los ensayos clínicos en el momento de su autorización, aunque consideró necesario mantener la vigilancia respecto a la aparición de las mismas. Asimismo, decidió reforzar la información proporcionada en las recomendaciones para prescriptores y pacientes, haciendo hincapié en los siguientes aspectos:

- Prescriptores: situaciones específicas en las que no debe utilizarse el fármaco, instrucciones para la evaluación de la función renal, opciones para revertir el efecto anticoagulante de dabigatrán en caso de hemorragia.
- Pacientes: advertencia de la necesidad de buscar atención médica urgente en caso de accidente o lesión (54).

El Centro Andaluz de Farmacovigilancia ha elaborado un informe independiente de éste, en el que se describen las notificaciones de reacciones adversas asociadas a los nuevos ACOs registradas en FEDRA, la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia. Dicho informe se encuentra disponible en el anexo VII.

## DISCUSIÓN

En esta revisión sistemática se valoró de manera simultánea la eficacia, seguridad y coste-efectividad de dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y warfarina.

La metodología empleada para la obtención y síntesis de los datos fue explícita, transparente y fácilmente reproducible. Se comparó tanto la evidencia directa como indirecta existente. La síntesis de la evidencia se mostró de un modo ordenado en función de la relevancia clínica de las variables. Dentro de cada variable de resultado se mostró en primer lugar la síntesis de la evidencia directa, seguido de la evidencia indirecta y, para las variables principales de eficacia y seguridad, se realizó un análisis de subgrupos. Otra de las fortalezas de esta revisión sistemática es el número de variables clínicamente relevantes evaluadas. Así como el número de subgrupos analizados.

Los tres ECAs (25;35;36) que compararon la eficacia y seguridad de los nuevos ACOS vs. warfarina realizaron un análisis de no inferioridad, seguido de un análisis de superioridad.

En estudios de no inferioridad la EMA recomienda realizar un análisis PP y un análisis por ITT. Los análisis por PP e ITT podrían dar resultados muy diferentes, dado el alto número de abandonos/pérdidas registrados en estos ensayos. Los análisis de superioridad deben realizarse sobre la población por ITT. De este modo se refleja mejor la complejidad de la práctica clínica habitual y no sólo de los pacientes que toman la medicación de forma adecuada.

El tipo de análisis llevado a cabo en los estudios RE-LY (35) y ARISTOTLE (25) fue por ITT, mientras que en el estudio ROCKET AF (36) utilizaron el análisis PP, seguido del análisis sobre la *población de seguridad*. Por ello, con la intención de reducir la heterogeneidad metodológica entre los estudios analizados en este informe, consecuencia de los análisis de datos en distintas poblaciones, cuando los datos estuvieron disponibles, los resultados del estudio ROCKET AF se calcularon para la población por ITT.

Esto permitió observar que para la variable principal de eficacia *ictus o ES* (analizada por ITT), rivaroxabán demostró no inferioridad frente a warfarina, aunque no demostró superioridad. Mientras que dabigatrán y apixabán sí demostraron superioridad frente a warfarina, considerando a la población por ITT. En relación a la variable principal de seguridad, dabigatrán 110 mg y apixabán demostraron reducir las HGGs frente a warfarina, mientras que dabigatrán 150 mg y rivaroxabán no presentaron diferencias significativas con warfarina. Todos los nuevos ACOs redujeron las HICs en relación con warfarina. Sin embargo, ninguno de los nuevos ACOs se asoció a una reducción de las HGGs frente a warfarina, mientras que se asociaron a un mayor riesgo de HGGs dabigatrán 150 mg y rivaroxabán.

Lo anterior está en consonancia con lo observado a través de las comparaciones indirectas entre los nuevos ACOs. No obstante, a la hora de valorar la relevancia de los resultados de eficacia y seguridad de los nuevos ACOs y de extrapolar estos resultados a la práctica clínica habitual, hay que tener en cuenta otra serie de factores, que podrían actuar modificando la validez interna y externa de los ECAs y la comparabilidad de los nuevos ACOs entre sí. Estos factores se discuten a continuación.

El grado de control del INR por centro (TRTc) fue distinto en cada ECA, 64% para el estudio RE-LY, 62% para el estudio ARISTOTLE y 55% para en el caso del ROCKET AF. Esto podría estar sobreestimando la eficacia de rivaroxabán frente a warfarina. Sin embargo, por otra parte, en el estudio ROCKET AF (36;50) los pacientes incluidos son pacientes con mayor riesgo cardiovascular (puntuación CHADS<sub>2</sub> ≥ 2), mayor edad, más insuficiencia cardiaca congestiva, más diabetes, más hipertensión y más antecedentes de AIT. Por tanto, se trata de pacientes con peor pronóstico que los de los estudios RE-LY (35;55) o ARISTOLE (25;51). Esto podría infravalorar la comparación de rivaroxabán con dabigatrán y apixabán.

Estas limitaciones se resuelven parcialmente con el análisis de subgrupos. Así, cuando se consideran los subgrupos de pacientes con CHADS<sub>2</sub> ≥ 2, estas subpoblaciones son más homogéneas entre los distintos ECAs, aunque no se resuelve totalmente el problema de la heterogeneidad entre los subgrupos considerados, puesto que la randomización se ha roto. No obstante, dado el gran impacto presupuestario que supondría el tratamiento de pacientes con FA no valvular con los nuevos ACOs, el análisis de subgrupos permite analizar si existe algún subgrupo de pacientes que se beneficie de un mejor perfil beneficio-riesgo frente a warfarina. En este sentido, se observa que en los centros en los que los pacientes en tratamiento con AVKs presentan un buen control del INR, el perfil beneficio/riesgo de los nuevos ACOs no muestra diferencias significativas con warfarina.

Por otra parte, los estudios ROCKET AF (36) Y ARISTOTLE (25) son ECAs doble ciego, mientras que el RE-LY (35) no es ciego para warfarina. Esto genera incertidumbre acerca de su validez interna y acerca de qué impacto podría tener sobre las estimaciones del efecto. Si bien, dado las variables que se evalúan (mortalidad, ictus, sangrado grave, etc.), y que se usaron técnicas para minimizar sesgos en este sentido (como el uso de dos investigadores independientes para asignar los eventos), es de esperar que las variaciones en las estimaciones del efecto que pudieran producirse por la ausencia de cegamiento no fueran relevantes.

Otro punto a tener en consideración es que la evidencia existente hasta el momento sobre el riesgo de *IM* asociado a dabigatrán no es concluyente, dado que, por un lado, con los datos obtenidos de la publicación original del estudio RE-LY (35), se observó un mayor riesgo de *IM* estadísticamente significativo. Sin embargo, según la información presentada posteriormente por el laboratorio (44), el incremento del riesgo de *IM* se diluye y deja de ser estadísticamente significativo, aunque el número de eventos no se modifica mucho. Por otra parte, en un metanálisis realizado en pacientes con FA, se observó un papel protector de warfarina frente al *IM*, en comparación con otros anticoagulantes o antiagregantes (dabigatrán, idraparinux, clopidogrel y ximelagatrán) (56).

También hay que tener presente que apixabán no ha sido evaluado aún por las agencias reguladoras, y que existen muchos menos datos publicados que para dabigatrán y rivaroxabán. Por tanto, podríamos estar desconociendo información que pudiera modificar el efecto de apixabán vs. warfarina, y los resultados observados podrían estar sesgados a favor de apixabán.

A la hora de evaluar el perfil de seguridad de los nuevos ACOs frente a warfarina, también es importante destacar la ausencia de antídoto específico para los nuevos ACOs, que en caso de sangrado complica el pronóstico de los pacientes en tratamiento con los nuevos ACOs.

Otro importante factor a valorar en la eficacia clínica de los nuevos ACOs es la adherencia al tratamiento. La mayor semivida de acenocumarol o warfarina (21;22), frente a la de los nuevos ACOs (18;23;24) mantiene el efecto anticoagulante durante 4-5 días en caso de olvido de la dosis o abandono del tratamiento. Por lo tanto, una mala

adherencia al tratamiento podría anular el beneficio clínico de los nuevos ACOs frente a warfarina, pudiendo incluso aumentar el riesgo de *ictus* o *ES*. De hecho, en el estudio ROCKET AF (36) se observó que los pacientes que discontinuaron el tratamiento con rivaroxabán, en comparación con los que discontinuaron warfarina, presentaron una mayor incidencia de *ictus* o *ES*. Por otra parte, la no necesidad de monitorización con los nuevos ACOs, unida a la falta de percepción de enfermedad en este tipo de pacientes, podría ocasionar una peor adherencia al tratamiento que condujera al fracaso terapéutico.

Lo deseable para poder comparar la eficacia y seguridad de los nuevos ACOs entre sí sería disponer de ECAs *head to head*. En ausencia de ellos, a pesar de las limitaciones aquí discutidas, la síntesis realizada en esta revisión sistemática (procedente tanto de la evidencia directa de los ECAs de los nuevos ACOs frente a warfarina, como de las comparaciones indirectas de los nuevos ACOs) puede ayudar a los profesionales sanitarios y a los gestores encargados de la toma de decisiones que, de otro modo, tendrían que realizar comparaciones indirectas informales para llevar a cabo la elección de uno u otro medicamento.



## PARTE 2: Evaluación de la eficiencia

## OBJETIVOS

- Evaluar la eficiencia de los nuevos ACOs en pacientes con FA no valvular.
- Estimar el impacto económico de la incorporación de los nuevos ACOs en Andalucía.

## METODOLOGÍA

Para responder a los objetivos de eficiencia, se realizó una revisión exhaustiva de la literatura, basada en las búsquedas estructuradas realizadas por el servicio de documentación de AETSA sobre anticoagulantes orales en pacientes con FA. En este caso, se consideraron para su inclusión los artículos o informes de evaluación con contenido económico (evaluaciones económicas completas tipo minimización de costes, coste-efectividad, coste-utilidad y coste-beneficio, o análisis de impacto presupuestario).

Para evaluar la calidad de la evidencia de los estudios seleccionados se empleó la *guía CASPe para la lectura crítica de evaluaciones económicas* (57).

Adicionalmente, se realizó una descripción de los costes de las diferentes alternativas (nuevos ACOs y AVKs), así como una estimación del impacto económico de la introducción de los nuevos ACOs en Andalucía.



## RESULTADOS

Se localizaron dos artículos de revisión, dos evaluaciones realizadas por organismos de evaluación (NICE y CADTH) que incluían aspectos de eficiencia, un análisis de impacto presupuestario realizado por la Dirección de Farmacia del Departamento de Sanidad y Consumo del Servicio Vasco de Salud, y cinco artículos originales, así como algunas cartas y editoriales que no han sido incluidas en la presente revisión. En el anexo VIII se especifican los motivos de exclusión de los estudios no incluidos en la revisión. En el anexo IX se recoge la evaluación de la calidad de los estudios seleccionados.

### Artículos de revisión

El trabajo de revisión de Reddy *et al.* (58) trata de forma somera los aspectos económicos refiriéndose únicamente al primer trabajo de Freeman *et al.* (59), que es comentado más adelante, y a la reevaluación que hicieron posteriormente, describiendo que el cambio en el precio estimado para dabigatrán, inicialmente de 13,75\$ por día, a 6,75\$ hizo caer la ratio coste-efectividad incremental de 45.372\$ por AVAC a 12.386\$ por AVAC, puesto que el análisis era bastante sensible al precio de dabigatrán.

El reciente artículo de revisión de Adcock *et al.* (60) se basó en una búsqueda en bases de datos electrónicas y evalúa críticamente la evidencia localizada por los autores sobre coste-efectividad de dabigatrán para la prevención de ictus en pacientes con FA frente a warfarina. Básicamente, realiza un análisis detallado del trabajo de Freeman *et al.* (59) y cita de forma somera las evaluaciones realizadas por el NICE (61), la agencia canadiense (34) y el artículo de Shah y Gage (62), también recogido en la presente revisión.

### Evaluaciones económicas

#### ***Safety and Effectiveness of new oral anti-coagulants compared to warfarin in preventing stroke and other cardiovascular events in patients with atrial fibrillation.***

*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 2012 (34)*

La agencia canadiense realizó un análisis coste-utilidad con los tratamientos, en términos de años de vida ajustados por calidad (AVAC) ganados, calculando los costes esperados y los AVAC esperados de cada alternativa y la ratio coste-utilidad incremental (RCUI).

Para ello, se basaron en un modelo de Markov que parte de una cohorte hipotética de pacientes con FA no valvular que reciben farmacoterapia para la prevención del ictus o ES. La cohorte es seguida de forma simulada, desde el inicio de la farmacoterapia hasta la muerte, con las incidencias de ocurrencia de eventos asociados.

Las características del modelo son:

- Población: pacientes con FA no valvular que requieren anticoagulación. En el caso base se utilizó un paciente edad media 72 años, sin ictus o IM previo, basado en el paciente tipo del ECA RE-LY.
- Tratamientos: se compararon warfarina, dabigatrán, rivaroxabán y apixabán.

- Perspectiva: del sistema de salud (pagador regional).
- Como variables de resultado principales se consideraron los ictus (fatales y no fatales), IM (fatales y no fatales), sangrados mayores (fatales y no fatales), hemorragias intracraneales (fatales y no fatales). Todas ellas variaban en función del tratamiento anticoagulante recibido, mientras que también se consideraron como variables de resultado intermedio los sangrados menores, embolismos pulmonares (fatales y no fatales) y ataques isquémicos transitorios (AIT), pero en éstas se consideró que la ocurrencia o aparición no variaba con los distintos tratamientos recibidos.
- A partir de la tasa anual de cada evento con cada fármaco, derivada de la información de los ensayos clínicos, se obtuvieron las distintas probabilidades de transición entre los estados definidos en el modelo para cada fármaco en las 4 variables de resultado principales.
- Análisis de sensibilidad determinístico, variando el valor de numerosos parámetros del modelo, y probabilístico, asignando distribuciones a cada parámetro.
- Horizonte temporal: máximo de 40 años con ciclos trimestrales.
- En los pacientes que durante la simulación sufren un ictus, sangrado mayor o AIT se asume que continúan tratamiento únicamente con aspirina.
- El modelo asume que las consecuencias de los eventos son idénticas independientemente del tratamiento que estuviera recibiendo el paciente.
- Los valores de utilidad de cada estado de salud se toman de la literatura, siendo 0,81 el valor del paciente sin ictus ni IM previo, y disminuye con cada año 0,00029, además de las disminuciones derivadas de cada evento que sufra.

Los resultados del caso base para el análisis determinístico se presentan en la tabla 52. Puede comprobarse que dabigatrán fue la estrategia más eficiente, en términos de coste por AVAC, con un coste incremental de 13.122\$<sub>CAN</sub> por AVAC ganado. Apixabán y rivaroxabán produjeron más AVAC que warfarina, pero a un coste mayor que dabigatrán. Tanto apixabán, como rivaroxabán produjeron menos AVAC que dabigatrán, y con un coste mayor, por lo que se consideraron opciones dominadas por ésta última.

Tabla 52. Principales resultados del análisis coste-utilidad de la CADTH.					
Tratamiento	Coste \$CAN	AVAC	AVG	Ratio Coste-Utilidad Incremental	
Warfarina	29.656	8,203	10,552	--	
Dabigatrán	33.492	8,495	10,834	13.122\$ <sub>CAN</sub> /AVAC	
Apixabán	34.286	8,488	10,846	16.245\$ <sub>CAN</sub> /AVAC	Dominado por dabigatrán
Rivaxobarán	34.437	8,334	10,680	36.536\$ <sub>CAN</sub> /AVAC	Dominado por dabigatrán y apixabán.

Los análisis de sensibilidad realizados mostraron que los resultados eran insensibles, es decir, que se mantenían estables con los cambios de valores en los parámetros del modelo, por lo que es improbable que cambien en términos de coste farmacológico de rivaxobarán y dabigatrán, coste de los eventos, horizonte temporal de 40 a 20 años, tasa de descuento, duración del ciclo, incorporación de la corrección de medio ciclo, cambios en la utilidad de ictus, asumiendo no disminución de utilidad con la edad, incrementando las pérdidas de utilidad de los eventos sufridos, incluyendo efectos de tratamientos en sangrados menores, asumiendo que se dan ictus menores previos ni

IM y, finalmente, incrementando las consecuencias de sangrado para los nuevos anticoagulantes.

Sin embargo, sí se encontraron algunos parámetros que afectaron de forma importante al valor de la RCUI, entre los que destacan el coste farmacológico de apixabán, donde si el fármaco costara un 10% menos por día que dabigatrán, sería una alternativa coste-efectiva, asumiendo una disponibilidad a pagar por AVAC de entre 12.548\$<sub>CAN</sub> y 35.328\$<sub>CAN</sub>. El segundo parámetro que se encontró que afecta a los resultados fue, si se utilizara un horizonte temporal de 10 o de 2 años para el análisis. En el primer caso, dabigatrán sería la estrategia preferida, pero con una disponibilidad a pagar de 57.385\$<sub>CAN</sub>; y con dos años de horizonte temporal (duración típica en los ECAs) dabigatrán estaría dominado por apixabán, pero la disponibilidad a pagar por AVAC sería de 367.455\$<sub>CAN</sub>.

### ***Dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation. NICE Technology Appraisal Guidance 249.***

*National Institute for Clinical Excellence (NICE), 2012 (61)*

El informe del NICE analizaba un estudio de coste-efectividad de dabigatrán realizado por la industria, comparándolo con warfarina, que fue revisado por el grupo de expertos (ERG, Expert Review Group). Para el estudio de la industria, los ICER de dabigatrán 150mg fueron de 7.314 libras por AVAC, y 7.873 libras por AVAC para el dabigatrán de 110mg, en un estudio secuencial monodosis. Para el mismo estudio secuencial, pero con dos dosis diarias, la RCEI pasó a 6.300 libras por AVAC para dabigatrán 150 mg, y dabigatrán 110 mg resultó dominado por la administración a dosis alta en todos los supuestos.

La relación coste-efectividad calculada por el ERG, llegó a un resultado en términos de RCEI de 24.200 libras por AVAC para dabigatrán 150 mg, comparado con warfarina.

Las diferencias en ambas razones incrementales se encontraban en que los estimados por ERG calcularon un menor ahorro en seguimiento, asumieron menos probabilidades de riesgo de ataque isquémico, y establecieron una relación entre terapia y mortalidad.

El ERG indicó la importancia del control del INR y señaló que en pacientes con un buen control con warfarina, dabigatrán no ofrecía ninguna mejora significativa. Así, con un control perfecto del INR, el coste por AVAC de dabigatrán se situaba en unas 60.000 libras. Por tanto, concluyó que ésta era una variable muy importante. El ERG estimó cuál debía ser el tiempo en rango terapéutico para que dabigatrán no fuera coste-efectivo (coste por AVAC mayor de 30.000 libras). El resultado fue que el INR debía estar dentro del rango terapéutico alrededor del 75% del tiempo para que el coste por AVAC de dabigatrán estuviera por encima de 30.000 libras por AVAC.

El NICE concluye aconsejando el uso de dabigatrán en todos los pacientes debido a las siguientes razones:

- La frecuencia de hemorragia intracraneal y de ictus hemorrágico es menor con dabigatrán, incluso en pacientes bien controlados. Todos los pacientes se benefician de esto, así como de la mayor comodidad derivada del tratamiento.
- La carga de la prueba debía ser a la inversa, esto es, dado que el medicamento es coste-efectivo en media, debía suministrarse evidencia robusta sobre el subgrupo de pacientes para los que no se debía recomendar dabigatrán. Más específicamente, el umbral de control de INR a

partir del cual no se recomendaría dabigatrán debía ser justificado mucho mejor. En resumen, ante la ausencia de un claro umbral y ante la evidencia de que el medicamento es coste-efectivo de media (y considerando lo expresado en el primer punto), se recomienda dabigatrán para todos los pacientes.

- El umbral de control del INR calculado por el ERG era del 83.7% y, en cambio, en los centros del Reino Unido que participaron en el estudio RE-LY era del 72%. Además, otro estudio indicó que en la práctica habitual era del 68% en Reino Unido. Por tanto, el NICE concluye que la evidencia para estratificar por control INR es insuficiente para excluir a una minoría de gente muy bien controlada del uso de dabigatrán.

Por último, el NICE también desaconseja la estrategia de empezar el tratamiento con warfarina y cambiar a dabigatrán únicamente si los pacientes no están bien controlados. Consideran que no está justificado que todos los pacientes asuman un riesgo mayor para poder identificar a un subgrupo donde dabigatrán no sea coste-efectivo.

## Informe de análisis de impacto presupuestario

### **Análisis de impacto presupuestario (AIP) de dabigatrán en la prevención de ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular en el marco de la comunidad autónoma del País Vasco.**

*Echeto A. Dirección de Farmacia del Departamento de Sanidad y Consumo. País Vasco. 2012. (63)*

Este trabajo aporta una estimación del coste de la introducción de dabigatrán en la prevención del ictus, realizada a través de una estimación de impacto presupuestario para la CAPV, realizado por la Dirección de Farmacia del Departamento de Sanidad y Consumo. Se basó en los datos de prevalencia, compara las alternativas acenocumarol, warfarina y dabigatrán, y tiene un horizonte temporal de cuatro años (2012-2015). Los costes farmacológicos considerados fueron el coste de tratamiento diario con cada una de las alternativas, junto con los costes no farmacológicos de los eventos descritos en el estudio RE-LY, según la alternativa considerada (ictus, IM, hemorragias, etc.), obtenidos de las tarifas del sistema de salud vasco. El coste considerado para el INR estuvo entre 285-720 euros por paciente y año, y se consideró también la determinación de la función renal.

En el escenario más conservador, se estimó que se tratarían 7.865 pacientes el primer año con dabigatrán, y hasta 13.600 en 2015. El impacto presupuestario en el primer año ascendería a 9,1 millones de euros (8,8 millones de presupuesto farmacéutico), incrementándose hasta casi 13,5 millones de euros en 2015 (ver tabla 53).

	2012	2013	2014	2015
<b>Impacto presupuestario farmacéutico</b>	8.830.000	11.320.000	13.145.000	15.311.000
<b>Impacto presupuestario no farmacéutico</b>	284.000 (-1.961.000)	-576.000 (-3.755.000)	-1.142.000 (-4.996.000)	-1.821.000 (-6.483.000)
<b>Impacto presupuestario neto</b>	9.114.000 (6.869.000)	10.744.000 (7.564.000)	12.004.000 (8.150.000)	13.490.000 (8.828.000)

El trabajo concluye que el impacto presupuestario que dabigatrán puede tener es elevado, con una partida necesaria del 1,5% de presupuesto farmacéutico de en recetas de 2012.

## Artículos originales

### ***Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation: a Canadian perspective.***

*Sorensen et al., 2011 (64)*

Este estudio, financiado por Boehringer Ingelheim (fabricante de dabigatrán), compara la utilización de dabigatrán frente a warfarina para pacientes con FA que requieren tratamiento anticoagulante. El estudio se divide en un caso base, que comparaba ambas opciones bajo las condiciones de dosificación y eficacia del ensayo, y tres escenarios adicionales bajo condiciones más cercanas a la práctica clínica diaria (efectividad), donde no suele existir un control tan exhaustivo del INR y la dosificación es secuencial en el escenario 1; 150 mg dos veces al día para pacientes menores de 80 años en el escenario 2, y 110 mg dos veces al día para pacientes de 80 años o más en el escenario 3. Los autores utilizaron un modelo de Markov anteriormente descrito en la literatura, de ciclo trimestral y horizonte de la vida del paciente. Los parámetros clínicos del modelo son tomados del ensayo RE-LY y complementados con otra literatura, utilizándose valores para el caso base y distribuciones de probabilidad para el análisis de sensibilidad probabilístico. Los autores presentaron en una tabla detallada los valores de eventos clínicos por 100 pacientes-año de cada opción comparada, tanto para el caso base como para el resto de escenarios. Los valores de utilidad se tomaron de la literatura para pacientes con FA y de edad media 70 años (valor de 0,81), y especificaron las disminuciones asociadas a cada complicación que incluyeron el ictus isquémico y la hemorragia intracraneal. La perspectiva del análisis fue la del sistema de salud (pagador canadiense) y los costes y resultados se descontaron con una tasa anual del 5%, siguiendo las recomendaciones de la agencia canadiense de evaluación. Los resultados más relevantes se presentan en la tabla 54:

Los autores concluyeron que, en todos los casos, dabigatrán frente a warfarina estuvo bajo la disponibilidad a pagar de 30.000\$<sub>CAN</sub>, lo que es aceptable en el contexto canadiense. Los resultados se mostraron robustos en los análisis de sensibilidad con los parámetros tasa de eventos, costes, utilidades y descuento, mientras que los parámetros clave fueron el grado de control de INR, el RR y la tasa de discapacidad del ictus isquémico con dabigatrán frente a warfarina, el coste a largo plazo de seguimiento y cuidado para pacientes con discapacidad, y el horizonte temporal. El coste de monitorización del INR también influye sobre la relación coste-efectividad. Cuando el horizonte temporal considerado fue de 10 años, la RCUI ascendía a 23.555\$<sub>CAN</sub>/AVAC, y en el análisis de sensibilidad probabilístico el 82% de las simulaciones y el 99% estaban bajo el umbral de 30.000\$<sub>CAN</sub>, según se utilicen datos del ensayo o los datos adaptados a la práctica clínica habitual, respectivamente.

Tabla 54. Principales resultados de cada escenario de análisis					
Tratamiento	Coste total \$CAN	AVAC	Coste incremental	AVAC incremental	RCUI
<b>Caso base: Dabigatrán dosis secuencial vs. warfarina ensayos clínicos.</b>					
Warfarina	42.946	7,08			
Dabigatrán	45.124	7,29	2.178 \$ CAN	0,21	10.440\$ CAN /AVAC
<b>Escenario 1: Dabigatrán dosis secuencial vs. Prescripción práctica clínica diaria</b>					
Warfarina	30.931	7,01			
Dabigatrán	27.732	7,29	1.104 \$ CAN	0,28	3.962\$ CAN /AVAC
<b>Escenario 2: Dabigatrán 150 mg.(12h) vs. warfarina práctica clínica diaria</b>					
Warfarina	28.355	6,68			
Dabigatrán	26.056	6,86	1.655 \$ CAN	0,18	9.041\$ CAN/AVAC
<b>Escenario 3: Dabigatrán 110 mg.(12h) vs. warfarina práctica clínica diaria</b>					
Warfarina	30.931	6,68			
Dabigatrán	27.732	6,82	4.210 \$ CAN	0,14	29.994\$ CAN/AVAC

## Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prophylaxis in atrial fibrillation.

*Freeman et al., 2011 (59)*

El objetivo del trabajo fue evaluar la supervivencia ajustada por calidad de vida, los costes y la relación coste-efectividad de dabigatrán comparado con warfarina para la prevención de ictus isquémico en pacientes con 65 años o mayores con FA no valvular. Se usó un modelo de Markov para llevar a cabo un análisis de las decisiones según las estrategias de tratamiento alternativas y los resultados. El horizonte temporal fue la vida del paciente y el modelo era de ciclo mensual. Los resultados eran ictus isquémico, AIT, hemorragia intracraneal, hemorragia no cerebral de importancia o de menor importancia, IAM, dispepsia y muerte. Las probabilidades se consideraron constantes salvo la probabilidad de morir que aumentaba con la edad del paciente.

El ictus se clasificó en cuatro categorías: fatal, con importantes consecuencias neurológicas, con consecuencias neurológicas moderadas y sin consecuencias. El riesgo de ICTUS considerado fue del 1,2% al año para la terapia con warfarina. Con dabigatrán 110 mg el riesgo no era mejor, aunque sí lo era con dabigatrán 150 mg (0,76%) con respecto al tratamiento con warfarina. Estos accidentes eran en un 56% más bajos para pacientes tratados con warfarina que para aquellos tratados con aspirina, y un 27% más bajo para aquellos tratados con aspirina y clopidogrel. Con respecto al riesgo de hemorragia, dabigatrán ofrece ratios mucho más bajas que warfarina, y para hemorragias intracraneales el riesgo es la mitad.

El cálculo de los AVAC se realizó multiplicando la utilidad del estado de salud con la probabilidad de que este ocurriera. Teniendo como base el estado muerte con una utilidad de 0, y usando como método para evaluar una encuesta realizada a pacientes con FA, la utilidad de un ataque leve se valoró en 0,75. La de un ataque moderado en 0,39 y la de un ataque recurrente en 0,12. En las hemorragias extracraneales no fatales y las hemorragias menos relevantes se consideró que no creaban una disminución de la calidad de vida prolongada en el tiempo y se valoraron en 0,8 para dos días. La utilidad de tomar warfarina fue evaluada en 0,987 y la de la aspirina fue de 0,998. El dabigatrán fue evaluado en 0,994, menos que la aspirina pues hay que tomarlo dos veces al día pero mayor que la del warfarina pues no requiere de seguimiento rutinario.

Los costes por medicamento considerados fueron warfarina \$545 anuales,

clopidogrel \$1847 anuales. Los resultados en términos de coste utilidad fueron:

- warfarina 12.000 dólares por AVAC comparado con la aspirina,
- dabigatrán 150 mg 86.000 dólares por AVAC,
- dabigatrán 110mg y la terapia doble (aspirina y clopidogrel) resultaron mucho más costosas por AVAC.

Según los análisis de sensibilidad realizados, estos resultados variaban según la probabilidad de ataque o hemorragia considerados, el coste de dabigatrán y el rango considerado del INR.

Los autores afirmaron que para pacientes con el nivel más bajo de probabilidad de ataque (CHADS<sub>2</sub> = 0), la aspirina es coste efectiva. Para pacientes con un riesgo moderado (CHADS<sub>2</sub> = 1 ó 2), la terapia más coste-efectiva es el warfarina. Mientras que dabigatrán es efectivo para personas con un riesgo moderado (CHADS<sub>2</sub> = 2) si el riesgo de hemorragia es superior al 6%. Para aquellos pacientes con un alto nivel de riesgo (CHADS<sub>2</sub> mayores de 3), dabigatrán de 150 mg era coste efectiva. Si dabigatrán hubiera costado menos de 1800 dólares anuales, sería siempre más coste-efectivo que warfarina.

### ***Dabigatran etexilate versus warfarin in management of non-valvular atrial fibrillation in UK context: quantitative benefit-harm and economic analysis.***

*Pink et al., 2011 (65)*

Estudio cuyo objetivo fue determinar el beneficio sanitario neto y la relación coste-efectividad de dabigatrán en dosis de 110 mg y 150 mg dos veces al día frente a warfarina en pacientes con FA en el Reino Unido. Para ello utilizaron los datos del estudio RE-LY en un modelo de simulación de eventos discretos con un horizonte temporal de la vida del paciente, una cohorte hipotética de 50.000 paciente a los que se les asignas unas características basales de ausencia o presencia de hipertensión, diabetes, ictus previo, IAM previo, hemorragias intracereales previa en función de protocolo del ensayo clínico. La perspectiva del análisis económico fue la del sistema de salud.

El modelo asume que el beneficio perdura siempre en la vida del paciente, aunque lo repite con beneficios que perduran dos años y 10 años. Establece que ningún valor varía en más de un 2,1%. También se realizan estudios por subgrupos que son los siguientes: pacientes con 75 años o más, pacientes con CHADS = 2, ó CHADS =3 y más, pacientes que ya han tenido un ataque isquémico o un AIT, pacientes que van a clínica y tienen un rango medio de INR de 65,5% o más, pacientes que toman warfarina cuyo lapso en el rango terapéutico fue de más o menos 66,8%, pacientes con función renal pobre y pacientes que no han usado fármacos antagonistas a la vitamina K. El modelo también considera ajuste de dosis para los pacientes de 80 o más años.

Entre los resultados es de destacar que dabigatrán 110 mg y dabigatrán 150 mg, en dos dosis diarias, aumentan la supervivencia en 1,1 y 2,4 meses respectivamente comparado con la warfarina (de 10,851 años a 11,042 y 11.051). El incremento correspondiente de AVAC fue de 0,094 y 0,146 (de 6,390 a 6,484 y 6,536). La mayor dosis estaba asociada con un incremento de los beneficios netos en un 76% de las simulaciones y un valor medio de 0,052 AVAC. Comparados con warfarina, dabigatrán 110 y 150mg en dosis diarias tenían un incremento positivo de los beneficios netos en el 86% y 94% de las simulaciones.

Los costes totales (descontados) para las terapias fueron de 10.529 libras dabigatrán 110mg, 9.850 libras con dabigatrán 150mg y 6.480 libras con warfarina.

El ICER de dabigatrán 110 mg frente a warfarina fue de 43.074 libras por AVAC, para dabigatrán 150mg vs. frente a warfarina fue de 23.082 libras por AVAC. Dabigatrán 110 era dominado por dabigatrán 150 mg al tener más costes con peores resultados en salud.

Análisis de sensibilidad. Variando las probabilidades de riesgo de ataque, el coste efectividad de dabigatrán 150 mg podía llegar al umbral de los 20.000 libras por AVAC, aunque para dabigatrán a 110 mg no bajaba nunca de 32.415 libras por AVAC.

Los análisis de sensibilidad probabilísticos establecían que la warfarina era probablemente más coste-efectiva para umbrales de 24.400 libras o inferiores. Por encima de esa disponibilidad a pagar, dabigatrán 150 mg era más coste-efectivo.

Los autores destacaron del análisis de sensibilidad por subgrupos la relación coste-efectividad de dabigatrán 150 mg para el subgrupo con CHADS  $\geq$  3.

### ***Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prophylaxis in atrial fibrillation.***

*Shah y Gage, 2011 (62)*

El objetivo de este estudio fue analizar la supervivencia ajustada por calidad de vida y los costes de las estrategias de tratamiento para pacientes con FA que requiere terapia de anticoagulación.

El trabajo es un análisis coste-utilidad que a través de un modelo de ciclo mensual, estudiaba los costes y AVAC de cada estado de salud posible para los pacientes. Los resultados clínicos considerados fueron ictus isquémico, AIT, hemorragia intracraneal, hemorragia no cerebral de importancia o de menor importancia, IAM, dispepsia y muerte. El ictus isquémico se clasificó en cuatro categorías: fatal, con importantes consecuencias neurológicas, con consecuencias neurológicas moderados y sin déficit residual.

Las probabilidades de transición entre estados se suponen constantes salvo la transición al estado muerte que aumentaba con la edad del paciente.

El riesgo de ictus fue del 1,2% al año para la terapia con warfarina. Con dabigatrán 110mg el riesgo no se consideró menor, aunque sí se consideró con dabigatrán 150mg (0,76%) con respecto al tratamiento con warfarina. Estos accidentes eran en un 56% más bajos para pacientes tratados con warfarina que para aquellos tratados con aspirina, y un 27% más bajo para aquellos tratados con aspirina y clopidogrel.

Con respecto al riesgo de hemorragia, se consideró que dabigatrán ofrece ratios mucho más bajas que la warfarina, y la mitad para hemorragias intracraneales.

El cálculo de los AVAC se realizó multiplicando la utilidad del estado de salud con la probabilidad de que este ocurriera. Teniendo como base el estado muerte con una utilidad de 0, y usando como método para evaluar una encuesta realizada a pacientes con FA, la utilidad de un ataque leve se valoró en 0,75. La de un ataque moderado en 0,39 y la de ataque recurrente en 0,12. Las hemorragias extracraneales no fatales y las hemorragias menos relevantes no creaban una caída de la calidad de vida prolongada en el tiempo y se valoraron en 0,8 para dos días. La utilidad de tomar warfarina fue evaluada en 0,987 y la de la aspirina fue de 0,998. Dabigatrán fue valorado en 0,994 algo menos que la aspirina pues hay que tomarlo dos veces al día, pero mayor que la utilidad de la warfarina pues no requiere de seguimiento rutinario.

Los costes considerados fueron, para costes por medicamento: warfarina 545\$ anuales, clopidogrel 1.847\$ anuales. Los análisis de sensibilidad se realizaron cambiando las probabilidades de ataque y hemorragia.

En cuanto a los resultados más relevantes fueron los descritos en la tabla 55:

Tabla 55. Resultados más relevantes sobre del análisis coste-utilidad				
Alternativas	Costes \$	AVAC	Coste por AVAC frente a aspirina	Coste por AVAC frente a warfarina
Dabigatrán 150mg	43.700	8,65	50.000\$/AVAC	86.000\$/AVAC
Dabigatrán 110mg	44.300	8,54	66.000\$/AVAC	150.000\$/AVAC
Warfarina	23.000	8,40	12.500\$/AVAC	NA
Aspirina y clopidogrel	34.000	8,32	99.000\$/AVAC	Dominada
Aspirina	20.000	8,17	NA	NA

Estos resultados variaban según la probabilidad de ataque o hemorragia considerados, el coste del dabigatrán y el rango considerado del INR.

Para pacientes con el nivel más bajo de probabilidad de ataque ( $CHADS_2 = 0$ ), la aspirina resultaba más es coste-efectiva. Para pacientes con un riesgo moderado ( $CHADS_2 = 1$  ó  $2$ ), la terapia más coste-efectiva era warfarina; mientras que dabigatrán es efectivo para personas con un riesgo moderado ( $CHADS_2 = 2$ ) si el riesgo de hemorragia es superior al 6%. Para aquellos pacientes con un alto nivel de riesgo ( $CHADS_2 \geq 3$ ), dabigatrán de 150 mg era la alternativa con mejor relación coste-efectividad. Si dabigatrán costase menos de 1.800\$ anuales, sería siempre más coste-efectivo que el tratamiento con warfarina.

### ***Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation and prior stroke or transient ischemic attack.***

*Kamel et al., 2012 (66)*

Los autores desarrollaron un modelo de Markov de ciclo mensual comparando la administración dabigatrán 150mg dos veces al día frente a warfarina en pacientes con FA no valvular para la prevención de ictus y AIT. Con los datos clínicos del estudio RELY se obtuvieron las probabilidades de transición y la tasa de mortalidad de ajustó por edad, siendo la cohorte hipotética de edad inicial 70 años y asumiendo posibilidad de parada de tratamiento por hemorragia. La calidad de vida se tomó basada en la utilidad de ximelagatrán pues según los autores no disponían de información de utilidades sobre dabigatrán. Los costes utilizados procedían de la información de reembolso de Medicare

Los resultados del análisis del caso base mostraron una cifra de 4,27 AVAC con dabigatrán comparado con 3,91 AVAC con warfarina, luego la ganancia mostrada era de 0,36 AVAC a un coste incremental de 9.000\$, luego la ratio coste-efectividad incremental fue de 25.000\$ por AVAC. En los análisis de sensibilidad realizados el 57% de las simulaciones de Monte Carlo se encontraron bajo el umbral de disponibilidad a pagar de 50.000 dólares por AVAC., siendo los parámetros del modelo más sensibles la edad de la cohorte, el riesgo relativo de ictus de dabigatrán comparado con warfarina, el coste de dabigatrán, la media de tiempo de control terapéutico del INR en pacientes que reciben warfarina y el valor de utilidad de los ictus isquémicos.

Los autores concluyeron que dabigatrán es probable que sea una alternativa coste-efectiva frente a warfarina para la prevención de ictus en paciente típicos con AF no valvular que padecieron ictus previo o AIT, si bien, estos resultados no son aplicables en contextos con un excelente control del INR.

Tabla 56. Resumen de las características descriptivas más relevantes de los artículos originales incluidos								
Referencia	Año País	Tipo estudio	Perspectiva	Moneda	Medidas resultado	Alternativas	Tasa descuento	Análisis de sensibilidad
<b>Sorensen et al. 2011</b> (64)	Canadá 2011	ACU	Pagador (Ministerio)	Dólar canadiense 2010	\$CAN/AVAC	Davigatrán Warfarina	5% costes 5% efectos	Determinístico univariante. Probabilístico Monte Carlo.
<b>Freeman et al. 2011</b> (59)	Estados Unidos 2011	ACU	Social	Dólar 2008	\$/AVAC	Dabigatrán Warfarina	3% costes 3% efectos	Probabilístico Monte Carlo.
<b>Shah y Gage 2011</b> (62)	Estados Unidos 2011	ACU	Asegurador Medicare	Dólar 2010	\$/AVAC	Dabigatrán Warfarina	3%	Determinístico multivariante.
<b>Pink et al. 2011</b> (65)	Reino Unido 2010	ACU	Sistema de salud.	Libras 2009	£/AVAC	Dabigatrán Warfarina	3,5%	Univariante Probabilístico Monte Carlo
<b>Kamel et al. 2012</b> (66)	Estados Unidos 2011	ACU	Social	Dólar 2010	\$/AVAC	Dabigatrán Warfarina	3% costes 3% efectos	Univariante. Probabilístico Monte Carlo

## Estimación del impacto económico en Andalucía

### Comparación de costes de las diferentes alternativas

En la Tabla 57 se describe el PVP + IVA unitario para los AVKs y los nuevos ACOs. Además, se calcula el coste de tratamiento día, el coste de tratamiento anual por paciente y el coste de tratamiento incremental por año y por paciente (respecto al coste global de la terapia con acenocumarol, que incluye el coste de la monitorización del INR). No se consideran los costes asociados a la determinación basal de la función renal de los pacientes que van a iniciar tratamiento con dabigatrán, por lo que hay que tener en consideración que el coste global y, por tanto, el coste incremental de dabigatrán están subestimados.

Tabla 57. Comparación de costes de las diferentes alternativas					
	Acenocumarol (Sintrom®)	Warfarina (Aldocumar®)	Dabigatrán (Pradaxa®)	Rivaroxabán (Xarelto®)	Apixabán (Eliquis®)
<b>Presentación</b>	1 mg, 60 comp.	5 mg, 40 comp.	150 mg, 60 cáps.	20 mg, 28 comp.	2,5 mg, 60 comp.
<b>Precio unitario (PVP + IVA)</b>	0,027	0,090	1,639	3,029	2,397
<b>Posología (unidades /día)</b>	2	1	2	1	4
<b>Coste tratamiento / día</b>	0,055	0,090	3,278	3,029	9,589
<b>Coste tratamiento / año</b>	19,93	32,78	1.196,62	1.105,44	3.500,06
<b>Costes asociados / año</b>	320 a 750	320 a 750	0	0	0
<b>Coste global tratamiento / año</b>	339,93 a 769,93	352,78 a 782,78	1.196,62	1.105,44	3.500,06
<b>Coste incremental respecto a terapia referencia/año</b>	0	12,85	426,69 a 856,69	335,51 a 765,51	2.730,13 a 3.160,13

NOTA: El PVP + IVA de las diferentes alternativas se ha tomado de la base de datos del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (Bot PLUS). Para los costes asociados únicamente se ha considerado la determinación del INR. El rango utilizado en el coste del control del INR está tomado del informe sobre anticoagulantes orales en la prevención de eventos tromboembólicos en pacientes con FA no valvular, elaborado por el grupo GÉNESIS-SEFH (20). Para apixabán se considera el precio de la presentación actualmente comercializadas, autorizada en cirugía electiva de reemplazo de cadera o de rodilla.

### Coste eficacia incremental (CEI)

En la Tabla 58 se calcula el CEI para los nuevos ACOs, considerando el NNT anual para evitar un *ictus* o *ES* y el coste incremental por paciente. Dado que actualmente se desconoce el precio de apixabán en la indicación de FA, se considera que el precio de apixabán será el precio de la presentación actualmente comercializada, autorizada en la cirugía electiva de reemplazo de cadera o de rodilla. En la Tabla 59 se calcula el CEI, asumiendo que cuando se comercialice la presentación indicada en FA de apixabán ésta tendrá un precio similar al de dabigatrán.

**Tabla 58. Coste eficacia incremental (asumiendo el precio de la presentación comercializada de apixabán)**

Medicamento	Variable evaluada	Comparador	NNT (IC 95%) por año de tratamiento	Coste incremental, respecto a terapia referencia	CEI (IC 95%)
Dabigatrán 150 mg	<i>Ictus o ES</i>	Warfarina (o acenocumarol)	174 (118 a 334)	427 a 857	74.244 (50.349 a 142.513) 149.064 (101.089 a 286.133)
Rivaroxabán	<i>Ictus o ES</i>	Warfarina (o acenocumarol)	257 (147 a 950)*	336 a 766	86.226 (49.320 a 318.735) 196.736 (112.530 a 727.235 )
Apixabán	<i>Ictus o ES</i>	Warfarina (o acenocumarol)	303 (164 a 1.800)	2.730 a 3.160	827.229 (447.741 a 4.914.232) 957.519 ( 518.261 a 5.688.232)

\* NNT obtenido en base al análisis realizado con la población PP, ya que rivaroxabán no ha demostrado ser superior a warfarina en el análisis realizado con la población por ITT.

NOTA: Para apixabán se considera el precio de la presentación actualmente comercializada (autorizada en cirugía electiva de reemplazo de cadera o de rodilla).

**Tabla 59. Coste eficacia incremental (asumiendo un precio similar para apixabán y dabigatrán)**

Medicamento	Variable evaluada	Comparador	NNT (IC 95%) por año de tratamiento	Coste incremental, respecto a terapia referencia	CEI (IC 95%)
Dabigatrán	<i>Ictus o ES</i>	Warfarina (o acenocumarol)	174 (118 a 334)	427 a 857	74.244 (50.349 a 142.513) 149.064 (101.089 a 286.133 )
Rivaroxabán	<i>Ictus o ES</i>	Warfarina (o acenocumarol)	257 ( 147 a 950)*	336 a 766	86.226 (49.320 a 318.735 ) 196.736 (112.530 a 727.235 )
Apixabán	<i>Ictus o ES</i>	Warfarina (o acenocumarol)	303 (164 a 1.800)	427 a 857	129.286 (69.977 a 768.037) 259.576 ( 140.497 a 1.542.037)

\* NNT obtenido en base al análisis realizado con la población PP, ya que rivaroxabán no ha demostrado ser superior a warfarina en el análisis realizado con la población por ITT.

NOTA: Dado que no se conoce el precio que tendrá la presentación indicada en FA para apixabán (no autorizada aún), se toma como referencia el coste de dabigatrán, asumiendo que será el mismo para los dos fármacos.

## Estimación del impacto económico

En la tabla 60 se calcula el impacto económico anual de los nuevos ACOs con indicación aprobada en FA por 100.000 habitantes, para la población andaluza, a fecha 1 de abril de 2012 [datos del Instituto Nacional de estadística (INE)]. El cálculo del impacto económico se realiza en base al precio de la presentación actualmente comercializada de apixabán, considerando una prevalencia de pacientes con FA anticoagulados de 7 casos por cada 1.000 habitantes. Se considera los siguientes supuestos:

- Todos los pacientes en tratamiento con AVKs pasan a ser tratados con los nuevos ACOs.
- El 50% de los pacientes en tratamiento con AVKs pasa a ser tratado con un nuevo ACO.

**Tabla 60. Impacto económico de la sustitución de los AVK por los nuevos ACOs (asumiendo el precio de la presentación comercializada de apixabán)**

Pacientes con FA y AVK por 100.000 hab	Tasa de sustitución de AVKs	Pacientes que cambian de tratamiento por 100.000 hab	Coste incremental, con respecto a terapia referencia	Impacto económico por 100.000 hab	Impacto económico Andalucía (8.294.333 hab)
700	Cambio 100% a dabigatrán	700	427 a 857	298.681 a 599.681	24.773.588 a 49.739.531
	Cambio 50% a dabigatrán	350		149.340 a 299.840	12.386.794 a 24.869.765
	Cambio 100% a rivaroxabán	700	336 a 766	234.857 a 535.857	19.479.822 a 44.445.764
	Cambio 50% a rivaroxabán	350		117.429 a 267.929	9.739.911 a 22.222.882
	Cambio 100% a apixabán	700	2.730 a 3.160	1.911.090 a 2.212.090	158.512.193 a 183.478.136
	Cambio 50% a apixabán	350		955.545 a 1.106.045	79.256.097 a 91.739.068

NOTA: Se ha considerado una prevalencia de pacientes anticoagulados por FA de 7 por cada 1.000 habitantes, y una población para Andalucía de 8.294.233 habitantes (INE, 1 de Abril de 2012). Para apixabán se asume el precio de la presentación actualmente comercializada, autorizada en cirugía electiva de reemplazo de cadera o de rodilla.

En la Tabla 61, además del impacto económico (asumiendo el precio de la presentación comercializada de apixabán), se estiman los *ictus* o *ES* que se evitarían por tratar al 100% de los pacientes con FA en tratamiento con anticoagulantes orales en Andalucía, y los *ictus* o *ES* que se evitarían por tratar al 50% de los pacientes con FA en tratamiento con anticoagulantes orales en dicha población.

**Tabla 61. Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento, coste estimado anual y unidades de eficacia (asumiendo el precio de la presentación comercializada de apixabán)**

Nº pacientes (por 100.000 hab)	Nº pacientes (Andalucía)	Coste incremental por paciente	NNT (IC 95%)	Impacto económico anual (por 100.000 hab)	Impacto económico anual (Andalucía)	Unidades de eficacia (por 100.000 hab)	Unidades de eficacia (Andalucía)
<b>DABIGATRAN</b>							
350	29.030	427 a 857	174 (118 a 334)	149.340 a 299.840	12.386.794 a 24.869.765	2,0 <i>ictus o ES</i>	166,8 <i>ictus o ES</i>
700	58.060			298.681 a 599.681	24.773.588 a 49.739.531	4,0 <i>ictus o ES</i>	333,7 <i>ictus o ES</i>
<b>RIVAROXABAN</b>							
350	29.030	336 a 766	257 (147 a 950)*	117.429 a 267.929	9.739.911 a 22.222.882	1,4 <i>ictus o ES</i>	113,0 <i>ictus o ES</i>
700	58.060			234.857 a 535.857	19.479.822 a 44.445.764	2,7 <i>ictus o ES</i>	225,9 <i>ictus o ES</i>
<b>APIXABAN</b>							
350	29.030	2.730 a 3.160	303 (164 a 1.800)	955.545 a 1.106.045	79.256.097 a 91.739.068	1,2 <i>ictus o ES</i>	95,8 <i>ictus o ES</i>
700	58.060			1.911.090 a 2.212.090	158.512.193 a 183.478.136	2,3 <i>ictus o ES</i>	191,6 <i>ictus o ES</i>
<p>* NNT obtenido en base al análisis realizado con la población PP, ya que rivaroxabán no ha demostrado ser superior a warfarina en el análisis realizado con la población por ITT.                      NOTA: Se ha considerado una población para Andalucía de 8.294.233 habitantes (INE, 1 de Abril de 2012). Para apixabán se asume el precio de la presentación actualmente comercializada, autorizada en cirugía electiva de reemplazo de cadera o de rodilla.</p>							

## DISCUSIÓN

La evidencia localizada no es abundante, aunque la información proporcionada por la literatura indica que no hay razones para dudar que dabigatrán sea un tratamiento eficiente en términos de coste-utilidad (coste por AVAC) para el conjunto de los pacientes para los que es indicado, con los umbrales de disponibilidad a pagar habitualmente considerados. Sin embargo los resultados son dependientes de los supuestos del modelo, como indican los análisis de sensibilidad que incluyen y de los subgrupos de pacientes.

Los artículos de investigación incluidos en esta revisión son evaluaciones económicas de buena calidad, que incluyen datos clínicos adaptados del estudio RE-LY (35), por lo que las bondades y carencias inherentes al mismo deben considerarse en la interpretación de los resultados de las evaluaciones económicas.

Sin embargo, la administración de dabigatrán no puede considerarse económicamente eficiente para el subgrupo de pacientes con un buen control del INR. Por otra parte, el alto coste de tratamiento de los nuevos ACOs hace que el impacto presupuestario de la utilización de estos fármacos sea elevado en cualquier sistema de salud que trate de implantarlos.

La evidencia localizada sobre otros nuevos tratamientos anticoagulantes distintos a dabigatrán resulta muy escasa como para poder realizar conclusiones al respecto, si bien, el informe de evaluación de la agencia canadiense CADTH (34) concluye que apixabán y rivaxobarán son alternativas dominadas por dabigatrán, es decir, que obtienen peores resultados clínicos a un coste mayor que dabigatrán.

Algunos de los resultados como los del artículo primero Freeman *et al.* (59) se realizaron con un precio estimado porque no se comercializaba aún y en un reanálisis posterior con los precios reales obtuvieron una relación coste-efectividad hasta casi cuatro veces mejor que la de los cálculos originales según Avorn (67). Como indica este autor son necesarias consideraciones sobre la efectividad real de dabigatrán frente a los datos de eficacia del ensayo RE-LY (35) para obtener información más exacta para los estudios de eficiencia.

Asimismo la evaluación de calidad de vida y/o utilidad será más exacta cuanto más información se posea sobre pacientes que estén recibiendo tratamiento fuera de las condiciones ideales de los estudios clínicos y específica para nuevo fármaco, no requiriendo así la traslación de resultados de unos a otros. Ello podrá ayudar también a aportar información sobre aspectos como cumplimiento y adherencia a los tratamientos ya que desaparece el control rutinario, que algunos autores señalan como un riesgo para los pacientes.



## Conclusiones de eficacia, seguridad y eficiencia

### **Relacionadas con la eficacia y seguridad de los nuevos anticoagulantes orales versus warfarina**

1. **Dabigatrán 110 mg** no demuestra superioridad frente a warfarina en ninguna de las variables de eficacia consideradas. Se asocia a más *infarto de miocardio* que warfarina, aunque no de manera estadísticamente significativa. En comparación con warfarina, reduce significativamente las *hemorragias graves* y las *hemorragias intracraneales*, aunque no las *hemorragias gastrointestinales graves*. No presenta diferencias frente a warfarina en cuanto a incidencia de *eventos adversos graves*, aunque se asocia con un incremento significativo de dispepsia y de retiradas por eventos adversos graves.
2. **Dabigatrán 150 mg** reduce significativamente los *ictus* y los *ictus o embolias sistémicas*, en comparación con warfarina. Asimismo, se asocia a una tendencia preventiva de la *mortalidad por causa vascular* que roza la significación estadística. No obstante, no muestra diferencias significativas frente a warfarina en *mortalidad por cualquier causa*, ni en *embolias sistémicas*. Se asocia a más *infarto de miocardio* que warfarina, si bien los datos no son concluyentes. No presenta diferencias frente a warfarina en cuanto a *hemorragias graves*, aunque se asocia con una reducción significativa de las *hemorragias intracraneales* y con un incremento significativo de las *hemorragias gastrointestinales graves*. Al igual que dabigatrán 110 mg, se asocia con un incremento significativo de dispepsia y de retiradas por *eventos adversos graves* con respecto a warfarina.
3. **Rivaroxabán** reduce significativamente las *embolias sistémicas* (análisis en la población de seguridad) y los *ictus o embolias sistémicas* (análisis por protocolo), en comparación con warfarina. Sin embargo, no muestra diferencias frente a warfarina, en cuanto a *ictus o embolias sistémicas*, cuando se analiza por intención de tratar. No presenta diferencias significativas con respecto a warfarina en *mortalidad por cualquier causa*, ni *mortalidad por causa vascular*, ni *infarto de miocardio*. Tampoco en *hemorragias graves*, ni en *hemorragias graves o no graves clínicamente relevantes*, aunque se asocia con una reducción significativa de las *hemorragias intracraneales* y con un incremento significativo de las *hemorragias gastrointestinales graves*. Se asocia también con un incremento significativo de epistaxis y hematuria frente a warfarina.
4. **Apixabán** reduce significativamente los *ictus* y los *ictus o embolias sistémicas*, en comparación con warfarina. Asimismo, se asocia a una tendencia preventiva de la *mortalidad por cualquier causa* que roza la significación estadística. No presenta diferencias frente a warfarina en *infarto de miocardio*, ni en *embolias sistémicas*. Reduce significativamente las *hemorragias graves*, las *hemorragias graves o no graves clínicamente relevantes* y las *hemorragias intracraneales*, aunque no presenta diferencias frente a warfarina en cuanto a *hemorragias gastrointestinales graves*.

## **Relacionadas con la eficacia y seguridad de los nuevos anticoagulantes orales versus warfarina, por subgrupos de pacientes**

5. Para **tiempo en rango terapéutico < 66%**, sólo dabigatrán 150 mg reduce significativamente los *ictus o embolias sistémicas* con respecto a warfarina. Todos los nuevos anticoagulantes orales, excepto rivaroxabán, se asocian a una reducción significativa de las *hemorragias graves* frente a warfarina. Para **tiempo en rango terapéutico  $\geq$  66%**, ninguno de los nuevos anticoagulantes orales logra reducir significativamente los *ictus o embolias sistémicas* con respecto a warfarina. Excepto apixabán, ninguno de ellos reduce de forma significativa las *hemorragias graves* frente a warfarina. En el caso de rivaroxabán, éste se asocia además a un incremento significativo de las mismas.
6. En **menores de 75 años**, dabigatrán 150 mg es el único de los nuevos anticoagulantes orales que reduce de forma significativa los *ictus o embolias sistémicas*, en comparación con warfarina. Todos los nuevos anticoagulantes orales, excepto rivaroxabán, reducen significativamente las *hemorragias graves* frente a warfarina. En pacientes con **edad  $\geq$  75 años**, todos los nuevos anticoagulantes orales, excepto dabigatrán 110mg, se asocian a una reducción significativa de los *ictus o embolias sistémicas* con respecto a warfarina. Excepto apixabán, ninguno de ellos reduce de forma significativa las *hemorragias graves* frente a warfarina.
7. En pacientes con **CHADS<sub>2</sub> < 2**, ninguno de los nuevos anticoagulantes orales reduce significativamente los *ictus o embolias sistémicas*, en comparación con warfarina. Únicamente dabigatrán 110 mg y apixabán se asocian a una reducción significativa de las *hemorragias graves* frente a warfarina. No hay evidencia para rivaroxabán en este subgrupo de pacientes. En pacientes con **CHADS<sub>2</sub>  $\geq$  2**, sólo dabigatrán 150 mg y apixabán reducen de forma significativa los *ictus o embolias sistémicas* frente a warfarina (análisis por intención de tratar). Apixabán es el único que reduce significativamente las *hemorragias graves*, en comparación con warfarina.
8. En pacientes **AVK naïve**, sólo dabigatrán 150 mg y rivaroxabán reducen significativamente los *ictus o embolias sistémicas* frente a warfarina. Apixabán es el único de los nuevos anticoagulantes orales que reduce de forma significativa las *hemorragias graves*, en comparación con warfarina. En pacientes **tratados previamente con antagonistas de la vitamina K**, todos los nuevos ACOs, excepto dabigatrán 110 mg, reducen significativamente los *ictus o embolias sistémicas* con respecto a warfarina. Sólo dabigatrán 110 mg y apixabán se asocian a una reducción significativa de las *hemorragias graves* frente a warfarina.
9. En pacientes **sin antecedentes de ictus o accidente isquémico transitorio**, tanto dabigatrán 150 mg, como rivaroxabán reducen significativamente los *ictus o embolias sistémicas* frente a warfarina; no observándose diferencias para dabigatrán 110 mg vs. warfarina. En cuanto a las *hemorragias graves*, sólo dabigatrán 110 mg se asocia a una reducción significativa de las mismas. En pacientes **con antecedentes de ictus o accidente isquémico transitorio**, ni dabigatrán (independientemente de la dosis), ni rivaroxabán se asocian a una reducción significativa de los *ictus o embolias sistémicas* frente a warfarina. Sólo dabigatrán 110 mg reduce significativamente las *hemorragias graves* con

respecto a warfarina. (No se dispone de evidencia relativa a apixabán para este análisis).

10. En comparación con warfarina, rivaroxabán no reduce de forma significativa los *ictus o embolias sistémicas*, ni tampoco las *hemorragias graves*, con independencia de los **antecedentes de infarto de miocardio**. (Únicamente se dispone de la evidencia relativa a rivaroxabán para este análisis).
11. En pacientes con **insuficiencia renal moderada-severa ( $Cl_{Cr} < 50$  ml/min)**, ni rivaroxabán, ni apixabán reducen de forma significativa los *ictus o embolias sistémicas* frente warfarina. (No se dispone de evidencia relativa a dabigatrán para esta variable, en función del  $Cl_{Cr}$ ). Apixabán es el único de los nuevos anticoagulantes orales que se asocia a una reducción significativa de las *hemorragias graves*, con respecto a warfarina. En pacientes con **insuficiencia renal leve ( $Cl_{Cr} = 50-79$  ml/min)**, apixabán reduce significativamente los *ictus o embolias sistémicas*, en comparación con warfarina; no observándose diferencias para rivaroxabán vs. warfarina. En cuanto a las *hemorragias graves*, sólo dabigatrán 110 mg y apixabán se asocian a una reducción significativa de las mismas. En pacientes con **función renal normal ( $Cl_{Cr} > 80$  ml/min)**, ni rivaroxabán, ni apixabán reducen de forma significativa los *ictus o embolias sistémicas* frente warfarina. Dabigatrán 110 mg es el único de los nuevos anticoagulantes orales que reduce significativamente las *hemorragias graves*, en comparación con warfarina.

### ***Relacionadas con la eficacia y seguridad comparada de los nuevos anticoagulantes orales***

12. No se observan diferencias significativas entre los nuevos anticoagulantes orales en cuanto a ***mortalidad por cualquier causa***.
13. No se observan diferencias significativas en ***mortalidad por causa vascular*** entre dabigatrán (independientemente de la dosis) y rivaroxabán. No se dispone de evidencia relativa a apixabán para esta variable.
14. No se observan diferencias significativas entre los nuevos anticoagulantes orales en cuanto a la prevención de ***ictus***, a excepción de dabigatrán 150 mg, que los reduce significativamente frente a dabigatrán 110 mg.
15. Dabigatrán 150 mg se asocia a una reducción significativa de los ***ictus o embolias sistémicas***, en comparación con dabigatrán 110 mg y rivaroxabán (análisis por intención de tratar). No se observan diferencias para el resto de comparaciones entre los nuevos anticoagulantes orales.
16. Dabigatrán (independientemente de la dosis) incrementa de forma significativa los ***infartos de miocardio***, en comparación con rivaroxabán y apixabán.
17. Rivaroxabán reduce significativamente las ***embolias sistémicas*** frente a apixabán, no observándose diferencias entre el resto de los nuevos anticoagulantes orales.
18. Dabigatrán 150 mg y rivaroxabán incrementan de forma significativa las ***hemorragias graves*** con respecto a apixabán. En comparación con dabigatrán 110 mg, rivaroxabán también incrementa significativamente las *hemorragias graves*, y dabigatrán 150 mg se asocia a un incremento de las mismas que roza la significación estadística. No se observan diferencias significativas entre

dabigatrán 150 mg y rivaroxabán, ni tampoco entre dabigatrán 110 mg y apixabán.

19. No se observan diferencias en cuanto a **hemorragias intracraneales** entre los nuevos ACOs, excepto en el caso de rivaroxabán, que las incrementa significativamente frente a dabigatrán 110 mg.
20. Dabigatrán 150 mg y rivaroxabán se asocian a un incremento significativo de las **hemorragias gastrointestinales graves**, en comparación con dabigatrán 110 mg y apixabán. No se observan diferencias entre dabigatrán 150 mg y rivaroxabán, ni tampoco entre dabigatrán 110 mg y apixabán.
21. Rivaroxabán incrementa significativamente las **hemorragias graves o no graves clínicamente relevantes** frente a apixabán. No se dispone de evidencia relativa a dabigatrán para esta variable.

### **Relacionadas con la eficiencia de los nuevos anticoagulantes orales**

22. Según la evidencia analizada, dabigatrán es un tratamiento eficiente, en términos de coste-utilidad (coste por AVAC), para el conjunto de pacientes a tratar, si se consideran los umbrales de disponibilidad a pagar por AVAC habitualmente utilizados.
23. Dabigatrán no puede considerarse una alternativa de tratamiento eficiente, en términos de coste-utilidad (coste por AVAC), para el subgrupo de pacientes con buen control del INR, si se consideran los umbrales de disponibilidad a pagar por AVAC habitualmente usados.
24. Según la evidencia disponible sobre eficiencia comparada de los nuevos anticoagulantes orales, apixabán y rivaroxabán resultan alternativas dominadas, en términos de coste-utilidad, por dabigatrán.
25. El coste del tratamiento de los nuevos anticoagulantes orales (considerablemente superior al de los antagonistas de la vitamina K), y el alto número de pacientes susceptibles de ser tratados, hacen que el impacto presupuestario de la introducción de estos fármacos sea muy elevado.

| **Anexos** |

## Anexo I. Formulario de declaración de conflicto de intereses.

Todas las preguntas formuladas a continuación hacen referencia a los **tres últimos años** y al indicar empresa farmacéutica y/o industria sanitaria interesan los conflictos **en relación con el medicamento o medicamentos a evaluar y sus alternativas terapéuticas.**

¿Está o ha estado trabajando en los últimos tres años para alguna empresa farmacéutica, industria sanitaria u organización profesional?

Si la respuesta es sí, ¿en qué cargo? y ¿en qué empresa/s?

¿Ha aconsejado o aconseja directa o indirectamente a alguna empresa farmacéutica, industria sanitaria u organización profesional?

Si la respuesta es sí, ¿a quién y cuánto fue el importe que le otorgaron?

¿Ha recibido usted alguna beca por alguna empresa farmacéutica o industria sanitaria?

Si la respuesta es sí, ¿quién le pagó y cuál fue la cuantía de la beca?

¿Ha recibido usted honorarios de alguna empresa farmacéutica, industria sanitaria u organización profesional por su participación en conferencias y seminarios, o por la escritura de artículos o editoriales?

Si la respuesta es sí, ¿quién le pagó y qué cantidad?

¿Ha recibido usted alguna remuneración económica o en bienes (equipos o viajes) por alguna empresa farmacéutica, industria sanitaria u organización profesional, sin realizar un trabajo científico a cambio?

Si la respuesta es sí, ¿quién se lo otorgó y cuánto fue el importe?

Aparte de su trabajo, ¿ha recibido o recibe usted o la institución dónde usted desempeña su función soporte financiero para trabajos de investigación por parte de de empresas farmacéuticas o industrias sanitarias?

Si la respuesta es sí, ¿quién se lo otorgó y cuánto fue el importe?

¿Posee acciones o algún interés comercial en alguna empresa farmacéutica o industria sanitaria?

Si la respuesta es sí, ¿en qué empresa y cuál es el valor actual de sus acciones?

¿Algún familiar cercano (pareja o hijos) mantiene una relación de las citadas en

las preguntas anteriores con alguna empresa farmacéutica, industria sanitaria u organización profesional?

Si la respuesta es sí, explicar las relaciones que presentan un conflicto de intereses potencial.

Por la presente confirmo mediante mi firma que he proporcionado todos los detalles requeridos de manera veraz. Además, otorgo el consentimiento para que se publique la información declarada de forma resumida, sin indicar los detalles específicos<sup>a</sup>.

Fecha:

Firma:

---

<sup>a</sup> a NOTA: No se consideran incluidas en la declaración de conflicto de intereses ni las ayudas puntuales para asistencia a cursos y congresos, ni la participación como ponente en actividades docentes y científicas organizadas por sociedades científicas.

## Anexo II. Estrategia de búsqueda de eficacia y seguridad.

### MEDLINE

Bases de datos: Ovid MEDLINE® In-Process & Other Non-Indexed Citations y Ovid MEDLINE® 1946 to Present, y Ovid MEDLINE® Daily Update January 12, 2012

- 1 \*Atrial Fibrillation/
  - 2 ((auricular or atrial) and fibrillation\*).ti,ab.
  - 3 or/1-2
  - 4 Warfarin/ or Acenocoumarol/
  - 5 (warfarin or Sinkumar or minisintrom or acenocoumarol or syncumar or acenocoumarin or “mini sintrom” or nicoumalone or sinthrome or syncoumar or Nitrovarfarian or Nitrowarfarin or Nicumalon or Sinthrom or sintrom or sintroma or sintron or syncoumar or syntrom or trombostop or zotil).ti,ab,rn.
  - 6 or/4-5
  - 7 (dabigatrán or pradaxa or rivaroxabán or xarelto or apixabán or eliquis).ti,ab,rm.
  - 8 and/3,6-7
  - 9 Randomized Controlled Trial.pt. or Randomized Controlled Trials as topic.sh. or Controlled Clinical Trial.pt. or Randomi?ed.ti,ab. or Placebo.ab. or Clinical Trials as Topic.sh. or Randomly.ti,ab. or Trial\*.ti.
  - 10 (Meta-Analysis as Topic/ or meta analy\*.tw. or metaanaly\*.tw. or Meta-Analysis/ or (systematic\* adj (review\* or overview\*)),tw. or exp Review Literature as Topic/ or cochrane.ab. or embase.ab. or psychlit.ab. or psychlit.ab. or psychinfo.ab. or psycinfo.ab. or cinahl.ab. or “science citation index”.ab. or scopus.ab. or bids.ab. or cancerlit.ab. or “reference list”.ab. or bibliography\*.ab. or hand-search\*.ab. or “relevant journals”.ab. or (manual adj1 search\*).ab. or “selection criteria”.ab. or “study selection”.ab. or “data extraction”.ab. or “data sources”.ab. or (search adj1 strateg\*).ab.) not (Comment/ or Letter/ or Editorial/ or (animals/ not (animals/ and humans/)))
  - 11 8 and (9 or 10)
- *Resultados:* 86

### PUBMED

- #1 warfarin or Sinkumar or minisintrom or acenocoumarol or syncumar or acenocoumarin or “mini sintrom” or nicoumalone or sinthrome or syncoumar or Nitrovarfarian or Nitrowarfarin or Nicumalon or Sinthrom or sintrom or sintroma or sintron or syncoumar or syntrom or trombostop or zotil AND dabigatrán or pradaxa or rivaroxabán or xarelto or apixabán or eliquis AND (auricular or atrial) and fibrillation\*)
  - #2 random\* or “systematic review” or trial
  - #3 (#1 AND #2) NOT MEDLINE[sb]
- *Resultados:* 29

### EMBASE

- #1 ‘heart atrium fibrillation’/mj
- #2 auricular:ti OR atrial:ti AND fibrillation\*:ti

- #3 #1 OR #2
- #4 'warfarin'/de OR 'acenocoumarol'/de
- #5 warfarin OR sinkumar OR minisintrom OR acenocoumarol OR syncumar OR acenocoumarin OR 'mini sintrom' OR nicoumalone OR sinthrome OR nitrovarfarian OR nitrowarfarin OR nicumalon OR sinthrom OR sintrom OR sintroma OR sintron OR syncoumar OR syntrom OR trombostop OR zotil
- #6 #4 OR #5
- #7 'dabigatrán'/exp OR 'rivaroxabán'/de OR 'apixabán'/de
- #8 dabigatrán OR pradaxa OR rivaroxabán OR xarelto OR apixabán OR eliquis
- #9 #7 OR #8
- #10 #3 AND #6 AND #9
- #11 'randomized controlled trial'/de OR 'randomization'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR random\*:de,it,ab,ti NOT (letter:it OR editorial:it OR note:it OR ('animal'/de NOT ('human'/de AND 'animal'/de)))
- #12 'meta analysis'/de OR 'systematic review'/de OR 'meta' NEXT/3 'analysis' OR metaanalys\* OR 'systematic' NEXT/3 'review' OR 'systematic' NEXT/3 'overview' NOT (letter:it OR editorial:it OR note:it OR ('animal'/de NOT ('human'/de AND 'animal'/de)))
- #13 #10 AND (#11 OR #12) AND [embase]/lim

- *Resultados:* 111

## WOK (WOS)

Topic=(warfarin or Sinkumar or minisintrom or acenocoumarol or syncumar or acenocoumarin or "mini sintrom" or nicoumalone or sinthrome or syncoumar or Nitrovarfarian or Nitrowarfarin or Nicumalon or Sinthrom or sintrom or sintroma or sintron or syncoumar or syntrom or trombostop or zotil) AND Topic=(dabigatrán or pradaxa or rivaroxabán or xarelto or apixabán or eliquis) AND Title=((auricular or atrial) and fibrillation\*) AND Topic=(trial\* or random\* or "systematic review" or "meta analysis" or metanalyses)

Timespan=All Years. Databases=SCI-EXPANDED.

Lemmatization=On

- *Resultados:* 88

## COCHRANE LIBRARY

- #1 dabigatrán or pradaxa or rivaroxabán or xarelto or apixabán or eliquis
- #2 warfarin or Sinkumar or minisintrom or acenocoumarol or syncumar or acenocoumarin or "mini sintrom" or nicoumalone or sinthrome or syncoumar or Nitrovarfarian or Nitrowarfarin or Nicumalon or Sinthrom or sintrom or sintroma or sintron or syncoumar or syntrom or trombostop or zotil
- #3 ((auricular or atrial) and fibrillation)
- #4 #1 AND #2 AND #3

- *Resultados:* 3

## CENTRAL

- *Estrategia de búsqueda:* ver Cochrane Library.
- *Resultados:* 22

## CRD

- *Bases de datos:* DARE, HTA, NHS EED.
- *Estrategia de búsqueda:*  
(warfarin or Sinkumar or minisintrom or acenocoumarol or syncumar or acenocoumarin or “mini sintrom” or nicoumalone or sinthrome or syncoumar or Nitrovarfarian or Nitrowarfarin or Nicumalon or Sinthrom or sintrom or sintroma or sintron or syncoumar or syntrom or trombostop or zotil) AND (dabigatrán or pradaxa or rivaroxabán or xarelto or apixabán or eliquis) AND (((auricular or atrial) and fibrillation))
- *Resultados:* 4

## ECRI

- *Estrategia de búsqueda:* atrial fibrillation non valvular
- *Resultados:* 13

## DERP

- *Estrategia de búsqueda:* atrial fibrillation
- *Resultados:* 0

## TEC

- *Estrategia de búsqueda:* atrial fibrillation
- *Resultados:* 3

## PUBMED HEALTH

- *Estrategia de búsqueda:* atrial fibrillation nonvalvular
- *Resultados:* 5

## UPTODATE

- *Estrategia de búsqueda:* atrial fibrillation
- *Resultados:* 1

### Anexo III. Referencias excluidas por título y resumen en la revisión sistemática de eficacia y seguridad

Motivos de exclusión	Bases de datos									
	PREMEDLINE / MEDLINE + EMBASE + WoS + PubMed	PubMed Health	Cochrane Library	CRD	ECRI	CENTRAL	TEC	UpToDate	Agencias ETS	TOTAL
Población	5	1	1	-	4	-	1	-	-	12
Intervención	10	3	-	-	7	-	1	-	-	21
Comparador	7	-	-	-	-	-	-	-	-	7
Resultados	5	-	-	-	-	-	-	-	-	5
Diseño	141	1	-	1	1	-	-	1	9	154
Otros motivos	18 *	-	1 **	-	-	5 ***	-	-	-	24
<b>TOTAL</b>	186	5	2	1	12	5	2	1	9	223

\* 12 comunicaciones a congresos, 4 protocolos de ECAs y 2 estudios que únicamente incluyen población japonesa.  
 \*\* Protocolo de una revisión sistemática Cochrane.  
 \*\*\* 2 comunicaciones a congresos y 3 protocolos de ECAs.

## Anexo IV. Referencias excluidas tras lectura del texto completo en la revisión sistemática de eficacia y seguridad

Motivos de exclusión	Bases de datos									
	PREMEDLINE / MEDLINE + EMBASE + WoS + PubMed	PubMed Health	Cochrane Library	CRD	ECRI	CENTRAL	TEC	UpToDate	Agencias ETS	TOTAL
Población	-	-	-	-	-	-	-	-	2	2
Intervención	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0
Comparador	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0
Resultados	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0
Diseño	4	-	-	-	-	-	-	-	1	5
Otros motivos	3 *	-	-	-	1 **	-	-	-	2 ***	6
<b>TOTAL</b>	<b>7</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>5</b>	<b>13</b>

\* Se trata de dos metaánalisis y una revisión sistemática, en los que únicamente se incluye un ECA que cumpla los criterios de inclusión establecidos (se decide utilizar la información contenida en la publicación original).

\*\* Revisión sistemática de uno de los fármacos evaluados, pero que únicamente incluye un ECA, por lo que se decide utilizar la información contenida en la publicación original.

\*\*\* Se trata de una revisión sistemática que sólo incluye 1 ECA que cumpla con los criterios de inclusión establecidos (se decide utilizar la información contenida en la publicación original), y de una revisión que incluye un metanálisis de comparaciones indirectas entre dos de los fármacos evaluados, pero cuyos resultados no se encuentran disponibles.

## Anexo V. Calidad de los ECAs de eficacia y seguridad

## Estudio RE-LY

Checklist SIGN para la lectura crítica de ensayos clínicos aleatorizados			
<b>Referencia:</b> Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, <i>et al.</i> . Dabigatrán versus warfarin in patients with atrial fibrillation. <i>New England Journal of Medicine</i> 2009;361(12):1139-51.			
<b>Sección 1: VALIDEZ INTERNA</b>			
Criterios de evaluación		¿En qué medida se cumple este criterio?	
1.1	¿Se dirige el estudio a una pregunta claramente formulada? Valorar la pregunta en términos de: Paciente, Intervención, Comparación y Resultados (Outcomes).	<b>Se cumple adecuadamente</b> Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
Comentarios:			
1.2	¿Fue aleatoria la asignación de los sujetos a cada grupo?	<b>Se cumple adecuadamente</b> Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
Comentarios:			
1.3	¿Se utilizaron métodos de enmascaramiento adecuados en la aleatorización? Valorar si existió ocultación de la secuencia de aleatorización	<b>Se cumple adecuadamente</b> Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
Comentarios: Interactive Voice Response System (IVRS).			
1.4	¿Se mantuvieron ciegos los pacientes y los investigadores en cuanto al tratamiento recibido? Valorar si es estudio es abierto, simple ciego, doble ciego, triple ciego o abierto con evaluación ciega de los resultados.	Se cumple adecuadamente <b>Se cumple parcialmente</b>	No se cumple adecuadamente No sé
Comentarios: Sólo se mantiene el ciego en cuanto a la dosis de dabigatrán. No obstante, las variables principales de eficacia y seguridad son objetivas. Para minimizar los sesgos en la adjudicación de eventos existen investigadores independientes ciegos que reevalúan los eventos asignados.			
1.5	¿Fueron los dos grupos similares al inicio del estudio?	<b>Se cumple adecuadamente</b> Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
Comentarios:			
1.6	¿Aparte del tratamiento, los grupos fueron tratados de igual modo?	<b>Se cumple adecuadamente</b> Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
Comentarios: La medicación concomitante fue similar entre los grupos de tratamiento en el momento basal.			
1.7	¿Los resultados relevantes se midieron de una forma estandarizada, válida y reproducible?	<b>Se cumple adecuadamente</b> Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
Comentarios:			
1.8	¿El seguimiento fue completo? ¿Qué porcentaje de pacientes que inician el estudio se incluyen en el análisis?	<b>Se cumple adecuadamente</b> Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
Comentarios: Las retiradas por cualquier causa y las retiradas por EAG fueron significativamente más frecuentes en los grupos tratados con dabigatrán vs. warfarina. El porcentaje de pacientes que abandonó el tratamiento (a los 2 años) fue: 21%, 21% y 17%, para dabigatrán 110 mg, dabigatrán 150 mg y warfarina, respectivamente. Porcentajes de retirada del 20% se consideran aceptables, aunque esto es variable según las características del estudio.			

1.9	¿Se analizaron todos los sujetos en el grupo al que fueron originalmente asignados? (Análisis por intención de tratar).	<b>Se cumple adecuadamente</b> Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
Comentarios:			
1.10	Si el estudio es multicéntrico ¿Son los resultados comparables entre los centros donde se realiza el estudio?	<b>Se cumple adecuadamente</b> Se cumple parcialmente	<b>No se cumple adecuadamente</b> No sé
Comentarios: Los resultados en la prevención del ictus por regiones son distintos, en algunas regiones incluso warfarian presenta mejores resultados que dabigatrán, aunque las diferencias observadas por regiones no fueron estadísticamente significativas.			
<b>Sección 2: EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO</b>			
2.1	Capacidad del estudio para minimizar sesgos. Escala: ++,+ ,ó -.	<b>+</b>	
2.2	En caso de +, ó -, ¿en qué sentido podría afectar el sesgo a los resultados del estudio?	La ausencia de cegamiento podría contribuir a una sobreestimación del efecto de dabigatrán frente a warfarina. No obstante, dado que las variables determinadas son variables fuertes (mortalidad, ictus, etc.) es improbable que así sea.	
2.3	Teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, tu evaluación de la metodología empleada y el poder estadístico del estudio ¿estás seguro que el efecto conseguido es debido a la intervención evaluada?	<b>Sí</b>	
2.4	¿Los resultados del estudio son aplicables a la población diana objeto de esta GPC?	<b>Sí</b>	

**Estudio ROCKET AF:**

<b>Checklist SIGN para la lectura crítica de ensayos clínicos aleatorizados</b>			
<b>Referencia:</b> Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, <i>et al.</i> . Rivaroxabán versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. <i>New England Journal of Medicine</i> 2011;365(10):883-91.			
<b>Sección 1: VALIDEZ INTERNA</b>			
<b>Criterios de evaluación</b>		<b>¿En qué medida se cumple este criterio?</b>	
1.1	¿Se dirige el estudio a una pregunta claramente formulada? Valorar la pregunta en términos de: Paciente, Intervención, Comparación y Resultados (Outcomes).	<b>Se cumple adecuadamente</b> Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
		Comentarios:	
1.2	¿Fue aleatoria la asignación de los sujetos a cada grupo?	<b>Se cumple adecuadamente</b> Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
		Comentarios:	
1.3	¿Se utilizaron métodos de enmascaramiento adecuados en la aleatorización? Valorar si existió ocultación de la secuencia de aleatorización	<b>Se cumple adecuadamente</b> Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
		Comentarios: Interactive Voice Response System (IVRS).	
1.4	¿Se mantuvieron ciegos los pacientes y los investigadores en cuanto al tratamiento recibido? Valorar si es estudio es abierto, simple ciego, doble ciego, triple ciego o abierto con evaluación ciega de los resultados.	<b>Se cumple adecuadamente</b> Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
		Comentarios: El IVRS genera INRs ficticios para los pacientes asignados al grupo rivaroxabán, pero no se hace explícito si a estos pacientes se les realiza el test.	
1.5	¿Fueron los dos grupos similares al inicio del estudio?	Se cumple adecuadamente <b>Se cumple parcialmente</b>	No se cumple adecuadamente No sé
		Comentarios: En general, las características basales están balanceadas entre grupos. Excepto, en el % de pacientes con CHADS <sub>2</sub> > 6, y el % de pacientes con IM previo, que fue significativamente superior en el grupo warfarina.	
1.6	¿Aparte del tratamiento, los grupos fueron tratados de igual modo?	<b>Se cumple adecuadamente</b> Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
		Comentarios:	
1.7	¿Los resultados relevantes se midieron de una forma estandarizada, válida y reproducible?	<b>Se cumple adecuadamente</b> Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
		Comentarios:	
1.8	¿El seguimiento fue completo? ¿Qué porcentaje de pacientes que inician el estudio se incluyen en el análisis?	Se cumple adecuadamente <b>Se cumple parcialmente</b>	No se cumple adecuadamente No sé
		Comentarios: El % de retiradas es similar en los 2 brazos (23,7% y 22,2%, para rivaroxabán y warfarina, respectivamente). Se consideran aceptables porcentajes de retirada del 20%, aunque esto es variable según las características del estudio.	
1.9	¿Se analizaron todos los sujetos en el grupo al que fueron originalmente asignados? (Análisis	Se cumple	No se cumple

	por intención de tratar).	adecuadamente <b>Se cumple parcialmente</b>	adecuadamente No sé
		Comentarios: El análisis principal de superioridad se realiza en la población que ha tomado al menos una dosis de la medicación de estudio (SOT). No obstante, también se realiza un análisis por ITT, aunque se trata de una ITT modificada	
1.10	Si el estudio es multicéntrico ¿Son los resultados comparables entre los centros donde se realiza el estudio?	<b>Se cumple adecuadamente</b> Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
		Comentarios:	
<b>Sección 2: EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO</b>			
2.1	Capacidad del estudio para minimizar sesgos. Escala: ++, +, ó -.	<b>+</b>	
2.2	En caso de +, ó -, ¿en qué sentido podría afectar el sesgo a los resultados del estudio?	El bajo grado de control del INR en los pacientes tratados con warfarina, así como el tipo de análisis principal (que no es por ITT), podrían estar sobreestimando el efecto de rivaroxabán frente a warfarina.	
2.3	Teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, tu evaluación de la metodología empleada y el poder estadístico del estudio ¿estás seguro que el efecto conseguido es debido a la intervención evaluada?	<b>Sí</b>	
2.4	¿Los resultados del estudio son aplicables a la población diana objeto de esta GPC?	<b>Sí</b>	

**Estudio ARISTOTLE:**

<b>Checklist SIGN para la lectura crítica de ensayos clínicos aleatorizados</b>			
<b>Referencia:</b> Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, <i>et al.</i> . Apixabán versus warfarin in patients with atrial fibrillation. <i>New England Journal of Medicine</i> 2011;365(11):981-92			
<b>Sección 1: VALIDEZ INTERNA</b>			
<b>Criterios de evaluación</b>		<b>¿En qué medida se cumple este criterio?</b>	
1.1	¿Se dirige el estudio a una pregunta claramente formulada? Valorar la pregunta en términos de: Paciente, Intervención, Comparación y Resultados (Outcomes).	<b>Se cumple adecuadamente</b> Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
		Comentarios:	
1.2	¿Fue aleatoria la asignación de los sujetos a cada grupo?	Se cumple adecuadamente Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente <b>No sé</b>
		Comentarios: No se especifica el sistema usado.	
1.3	¿Se utilizaron métodos de enmascaramiento adecuados en la aleatorización? Valorar si existió ocultación de la secuencia de aleatorización	<b>Se cumple adecuadamente</b> Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
		Comentarios:	
1.4	¿Se mantuvieron ciegos los pacientes y los investigadores en cuanto al tratamiento recibido? Valorar si es estudio es abierto, simple ciego, doble ciego, triple ciego o abierto con evaluación ciega de los resultados.	<b>Se cumple adecuadamente</b> Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
		Comentarios: Se generan INRs ficticios por medio de un dispositivo (point of care) en los pacientes del grupo apixabán.	
1.5	¿Fueron los dos grupos similares al inicio del estudio?	<b>Se cumple adecuadamente</b> Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
		Comentarios:	
1.6	¿Aparte del tratamiento, los grupos fueron tratados de igual modo?	<b>Se cumple adecuadamente</b> Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
		Comentarios:	
1.7	¿Los resultados relevantes se midieron de una forma estandarizada, válida y reproducible?	<b>Se cumple adecuadamente</b> Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
		Comentarios:	
1.8	¿El seguimiento fue completo? ¿Qué porcentaje de pacientes que inician el estudio se incluyen en el análisis?	Se cumple adecuadamente <b>Se cumple parcialmente</b>	No se cumple adecuadamente No sé
		Comentarios: El porcentaje de retiradas es ligeramente superior en el grupo warfarina (27,5%) que en el de apixabán (25,3%). Se consideran aceptables porcentajes de retirada del 20%, aunque esto es variable según las características del estudio.	
1.9	¿Se analizaron todos los sujetos en el grupo al	<b>Se cumple</b>	No se cumple

	que fueron originalmente asignados? (Análisis por intención de tratar).	<b>adecuadamente</b> Se cumple parcialmente	adecuadamente No sé
		Comentarios:	
1.10	Si el estudio es multicéntrico ¿Son los resultados comparables entre los centros donde se realiza el estudio?	Se cumple adecuadamente <b>Se cumple parcialmente</b>	No se cumple adecuadamente No sé
		Comentarios: Los resultados en la prevención del ictus por regiones son distintos, aunque las diferencias observadas por regiones no fueron estadísticamente significativas.	
<b>Sección 2: EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO</b>			
2.1	Capacidad del estudio para minimizar sesgos. Escala: ++, +, ó -.	<b>+</b>	
2.2	En caso de +, ó -, ¿en qué sentido podría afectar el sesgo a los resultados del estudio?	Dado que no se describen los detalles del proceso de generación y ocultación de la secuencia de aleatorización, el riesgo de sesgo es poco claro para este dominio. En caso de que el proceso de generación y ocultación de la secuencia de aleatorización hubiese sido inadecuado, habría que considerar que, según evidencia empírica disponible, la ocultación inadecuada de la asignación se asocia con sobreestimaciones del efecto.	
2.3	Teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, tu evaluación de la metodología empleada y el poder estadístico del estudio ¿estás seguro que el efecto conseguido es debido a la intervención evaluada?	<b>Sí</b>	
2.4	¿Los resultados del estudio son aplicables a la población diana objeto de esta GPC?	<b>Sí</b>	

## Anexo VI. Calidad de la revisión sistemática de la CADTH

<b>Checklist SIGN para la lectura crítica de revisiones sistemáticas y metaanálisis</b>			
<b>Referencia:</b> Wells G, Coyle D, Cameron C, Steiner S, Coyle K, Kelly S <i>et al.</i> . Safety, Effectiveness, and Cost-Effectiveness of New Oral Anticoagulants Compared with Warfarin in Preventing Stroke and Other Cardiovascular Events in Patients with Atrial Fibrillation. [Internet]. Ottawa: Canadian Collaborative for Drug Safety, Effectiveness and Network Meta-Analysis; 2012 [Acceso 14 junio 2012]. Disponible en: <a href="http://www.cadth.ca/media/pdf/NOAC_Therapeutic_Review_final_report.pdf">http://www.cadth.ca/media/pdf/NOAC_Therapeutic_Review_final_report.pdf</a>			
<b>Sección 1: VALIDEZ INTERNA</b>			
<b>Criterios de evaluación</b>		<b>¿En qué medida se cumple este criterio?</b>	
1.1	¿Se dirige el estudio a una pregunta claramente formulada? Valorar la pregunta en términos de: Paciente, Intervención, Comparación y Resultados (Outcomes).	<b>Se cumple adecuadamente</b> Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
		Comentarios:	
1.2	¿Incluye la revisión una descripción de la metodología empleada?	<b>Se cumple adecuadamente</b> Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
		Comentarios:	
1.3	¿La estrategia de búsqueda es lo suficientemente rigurosa para identificar todos los estudios relevantes?	<b>Se cumple adecuadamente</b> Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
		Comentarios:	
1.4	¿Se analiza y se tiene en cuenta la calidad de los estudios individuales? Valorar si se emplea alguna escala de calidad y si los estudios se evalúan de forma independiente por más de un revisor.	<b>Se cumple adecuadamente</b> Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
		Comentarios:	
1.5	¿Las similitudes entre los estudios seleccionados son suficientes como para que sea razonable combinar los resultados? Valorar la heterogeneidad. Si existe, ¿se intenta explicar? (Análisis de sensibilidad, otros).	Se cumple adecuadamente <b>Se cumple parcialmente</b>	No se cumple adecuadamente No sé
		Comentarios: Se valora cualitativamente la heterogeneidad clínica y metodológica, y se emplean herramientas como el análisis de subgrupos para intentar minimizar esta heterogeneidad.	
		Comentarios:	
<b>Sección 2: EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO</b>			
2.1	Capacidad del estudio para minimizar sesgos. Escala: ++, +, ó -.	<b>++</b>	
2.2	En caso de +, ó -, ¿en qué sentido podría afectar el sesgo a los resultados del estudio?		

## Anexo VII. Notificaciones asociadas a dabigatrán, rivaroxabán y apixabán en la base de datos Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones Adversas (FEDRA).<sup>b</sup>

### (Cierre de datos 2 de mayo de 2012).

El siguiente informe, realizado por el Centro Andaluz de Farmacovigilancia, pretende caracterizar la gravedad y naturaleza de las notificaciones espontáneas registradas en FEDRA asociadas a los nuevos anticoagulantes orales: dabigatrán, rivaroxabán y apixabán.

La notificación espontánea de reacciones adversas (NERA) es un método que permite detectar nuevos problemas de seguridad. No permite establecer frecuencias de reacciones adversas, y está limitado por la infranotificación, además de otras consideraciones que serán detalladas a lo largo del informe.

### 1. Tipo de notificación y origen de la notificación

A fecha 02/05/2012, se identifican en FEDRA un total de 144 notificaciones espontáneas, en las que aparecen entre los fármacos sospechosos dabigatrán y rivaroxabán. No se identifica ninguna notificación para apixabán.

La distribución según principio activo se muestra en la tabla 1. La mayor parte de la información analizada ha sido comunicada por los profesionales sanitarios médicos y el formato más frecuente es la tarjeta amarilla. Tablas 2 y 3.

**Tabla 1. Notificación espontánea de reacciones adversas.**

	Dabigatrán n (%)	Rivaroxabán n (%)	Apixabán n (%)
<b>NERA</b>	120 (83,3%)	24 (16,6%)	0

**Tabla 2. Formato de notificación.**

Formato de notificación	Dabigatrán		Rivaroxabán	
	n	%	n	%
<b>Industria</b>	38	31,7	3	12,5
<b>Tarjeta amarilla</b>	76	63,3	20	83,3
<b>Bibliografía</b>	1	0,8	0	0
<b>Más de un formato</b>	5	4,2	1	4,1
<b>Total</b>	120	100	24	100

<sup>b</sup> El Centro Andaluz de Farmacovigilancia autoriza a la AETSA para la publicación de la información contenida en este informe.

Tabla 3. Profesional sanitario que realiza la NERA.

Profesional sanitario	Dabigatrán		Rivaroxabán	
	n	%	n	%
Médico	94	78,3	18	75
Farmacéutico	18	15,0	5	20,8
Otros profesional sanitario	3	2,5	0	0
Más de un profesional sanitario	5	4,2	1	4,1
Total	120	100	24	100

## 2. Gravedad de las notificaciones asociadas a dabigatrán y rivaroxabán.

En base a la consideración de la RAM notificada, un porcentaje elevado de casos se clasificaron como graves, siendo para dabigatrán el 82,5% (n=99), y para rivaroxabán el 54,1% (n=13). El criterio de gravedad más frecuente fue el “ingreso hospitalario” para dabigatrán (47,5%), y “medicamente significativo” para rivaroxabán.

Tabla 4. Criterios de gravedad de las notificaciones por ACOs.

Criterios de gravedad	Dabigatrán		Rivaroxabán	
	n	% sobre el total (n = 120)	n	% sobre el total (n = 24)
Mortal	11	9,2	1	4,1
Pone en peligro la vida	6	5	0	0
Discapacidad / incapacidad persistentes	0	0	0	0
Precisa ingreso hospitalario	57	47,5	2	8,3
Medicamente significativo	35	29,2	11	45,8
Prolonga hospitalización	3	2,5	0	0
Anomalías congénitas	0	0	0	0

\* Pueden coexistir más de un criterio de gravedad en una misma notificación

## 3. Influencia de la indicación terapéutica.

No se pueden aplicar comparaciones sobre la naturaleza y gravedad de las reacciones adversas notificadas entre dabigatrán y rivaroxabán, debido a que, según la indicación autorizada, la dosis es diferente, así como el tiempo de tratamiento y las características de los pacientes. Sin embargo, análisis posteriores procedentes de notificación espontánea podrían aplicarse, una vez transcurrido un tiempo de comercialización y uso en ambas indicaciones de los diferentes ACOs. La distribución de las notificaciones según la indicación terapéutica que consta en la notificación se muestra en la Tabla 5.

Tabla 5. Distribución de las notificaciones según la indicación terapéutica.

Indicación terapéutica*	Dabigatrán		Rivaroxabán	
	n	%	n	%
Fibrilación auricular	78	65,0	0	0
Cirugía de reemplazo	22	18,3	14	58,3
Desconocido / profilaxis trombosis sin especificar	17	14,2	10**	41,6
Otras	3	2,5	0	0
<b>TOTAL</b>	<b>120</b>	<b>100</b>	<b>24</b>	<b>100</b>

\* Según campo ICH y revisión de antecedentes médicos y narrativos de las notificaciones.  
 \*\* No figura expresamente la cirugía de reemplazo, aunque es la única indicación autorizada a fecha del informe.

#### 4. Notificaciones asociadas a dabigatrán

Pacientes: la edad media de los pacientes es de 74,8 años (mín: 42, máx: 94), DE: 10,9 y mediana de edad de 76 años, siendo la edad desconocida en n=17. El 49,1% (n=59) fueron mujeres y el 48,3% (n=58) varones. En 3 casos el sexo fue desconocido.

##### 4.1. Distribución de RAM asociadas a dabigatrán según órganos

En la Figura 1 y la Tabla 6 se muestra la distribución por órganos de los 223 términos preferentes notificados en las 120 notificaciones asociadas a dabigatrán. El órgano más frecuente es el gastrointestinal (31,8 %). Aproximadamente en la mitad de las notificaciones las reacciones adversas se polarizan bajo los órganos gastrointestinal, vascular y sistema nervioso.

Figura 1. Distribución de RAM asociadas a dabigatrán según órganos

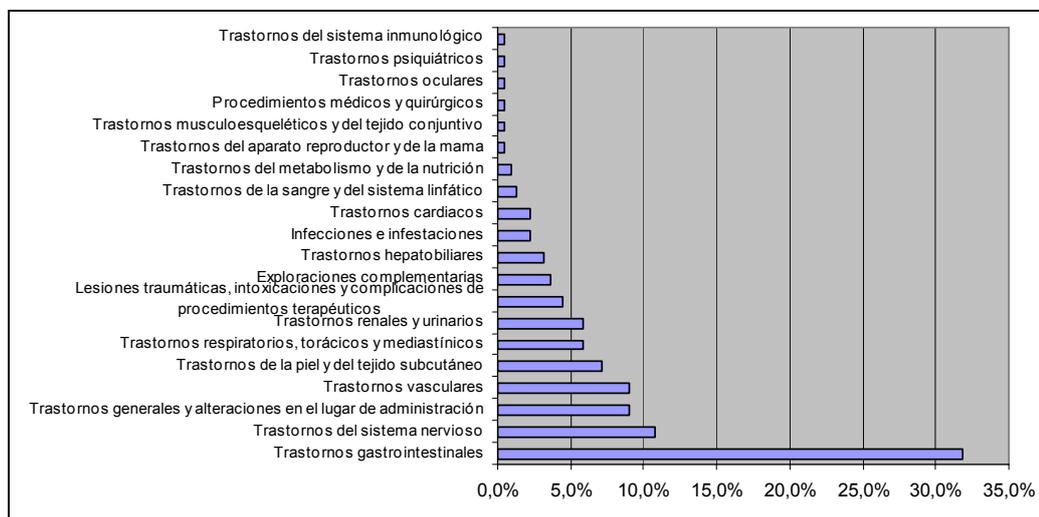


Tabla 6. Distribución de RAM asociadas a dabigatrán según órganos

Órgano	n	%
Trastornos gastrointestinales	71	31,8
Trastornos del sistema nervioso	24	10,8
Trastornos vasculares	20	9,0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	20	9,0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	16	7,2
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	13	5,8
Trastornos renales y urinarios	13	5,8
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	10	4,5
Exploraciones complementarias	8	3,6
Trastornos hepatobiliares	7	3,1
Infecciones e infestaciones	5	2,2
Trastornos cardíacos	5	2,2
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	3	1,3
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	2	0,9
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	1	0,4
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	1	0,4
Procedimientos médicos y quirúrgicos	1	0,4
Trastornos oculares	1	0,4
Trastornos psiquiátricos	1	0,4
Trastornos del sistema inmunológico	1	0,4
TOTAL	223	100

#### 4.2. Análisis de hemorragias notificadas asociadas a dabigatrán

Para realizar una aproximación de las reacciones adversas hemorrágicas, como variable de seguridad, se procede a la aplicación de consultas estandarizadas que permiten datos comparativos, con datos extraídos de otras bases de notificación espontánea.

Se identifican en FEDRA n=63/120 (52,5%) notificaciones que contienen al menos un término sobre hemorragia (excl. términos sobre laboratorio). A continuación se realiza un subanálisis de las principales características en dichas notificaciones.

La media de edad es 77,8 años (mín: 52, máx: 94), DE 10,1, siendo la mediana de 81 años. En 11 notificaciones la edad es desconocida.

En cuanto a la gravedad del sangrado por dabigatrán, n=58 (92%) de esas notificaciones de sangrado tienen criterios de gravedad y 10/63 (15,8%) presentaron desenlace mortal. En 41 notificaciones existen términos preferentes bajo el órgano gastrointestinal.

En cuanto a los factores presentes en las notificaciones de sangrado asociadas a dabigatrán, el 57,1% de los pacientes eran mayores de 75 años (n=36). El 55,5% (n=35) expuestos a dosis de 220 mg y el 11,1% (n=7) a dosis de 300 mg.

### 4.3. Análisis de casos agregados de hemorragia gastrointestinal por dabigatrán. Datos del SEFV

En el 57,1% (36/63) de las notificaciones asociadas a hemorragias por dabigatrán existe una localización en el tracto digestivo. El sangrado gastrointestinal para dabigatrán supone el 30% del total de notificaciones, y en un 50% del sangrado gastrointestinal por dabigatrán (n=18) se identifican síntomas compatibles de hemorragia digestiva baja. La localización preferente en tracto gastrointestinal inferior podría estar explicada por un posible efecto directo sobre el tracto gastrointestinal de dabigatrán etexilato.

A pesar de las limitaciones inherentes de la NERA, aplicamos un caso-no caso y cálculo de los estimadores de desproporcionalidad vs. acenocumarol. Como método se aplicó sobre notificaciones espontáneas las búsquedas estandarizadas: SMQ trastornos hemorrágicos (excluidos términos de laboratorio); SMQ hemorragia gastrointestinal y, por último, una selección de términos preferentes compatibles con hemorragia digestiva baja. En la tabla siguiente se presentan los estimadores dabigatrán vs. acenocumarol.

**Tabla 7. Comparación de dabigatrán con anti-vitamina K (acenocumarol). FEDRA 02/05/2012**

Nº de notificaciones	Dabigatrán n=120 % (IC 95%)	Acenocumarol n=1.021 % (IC 95%)	Dif. proporciones DB vs acenocumarol	ROR PRR X <sup>2</sup>
SMQ Términos sobre hemorragia (excl. términos sobre laboratorio)	n=63 52,5% (43,6 a 66,1)	n=702 68,8% (65,0 a 71,6)	-16,3% (-25,6 a -6,88)	0,50 (0,34 a 0,77) 0,76 (0,64 a 0,91) X <sup>2</sup> 12,84
SMQ HGI	n=36 30,0% (21,8 a 38,2)	n=262 25,7% (23,0 a 28,3)	4,3% (-4,29 a 13,0)	1,44 (0,8 a 1,95) 1,17 (0,87 a 1,57) X <sup>2</sup> 1,05
Pts HDB*	n=18 15,0% (8,61 a 21,4)	n=74 7,25% (5,73 a 9,01)	7,75% (1,17 a 14,3)	2,26 (1,25 a 4,05) 2,07 (1,28 a 3,34) X <sup>2</sup> 8,71
<b>SMQ HGI</b>	<b>Dabigatrán n=36</b>	<b>Acenocumarol n=262</b>	<b>Dif. proporciones</b>	<b>ROR PRR X<sup>2</sup></b>
Pts HDB*	n=18 50,0% (32 a 67,1)	n=74 28,2% (22,8 a 33,7)	21,8% (4,54 a 39,0)	2,54 (1,19 a 5,45) 1,77 (1,21 a 2,59) X <sup>2</sup> 7,02

\* Hemorragia digestiva baja incluye la selección de los siguientes PTs MedDRA 15.0 (hemorragia hemorroidal, hemorragia del intestino grueso, hemorragia rectal, proctitis hemorrágica, úlcera rectal con hemorragia, úlcera hemorrágica anal, hemorragia anal, hematoquecia, hematoma de colon).

En el subanálisis del estudio RE-LY, de Eikelbomm *et al.* (1) se presentan resultados "en texto" sobre un incremento de la localización del sangrado en el tracto gastrointestinal inferior en pacientes mayores de 75 años con dabigatrán, y en discusión plantean que su baja biodisponibilidad y activación por esterasas en el tracto digestivo origina altas concentraciones de dabigatrán activo en colon. Los pacientes ancianos presentan mayor riesgo debido a mayor prevalencia de patología diverticular y angiodisplasia. La tabla de dichos resultados aparece en un suplemento on-line, y sobre ella no se aplican estadísticos de incremento de riesgo.

	Warfarin (n=72)	Dabigatran 110 mg bid (n=87)	Dabigatran 150 mg bid (n=107)	Total (n=266)
Upper GI bleeding, n (%)	54 (75%)	46 (53%)	57 (53%)	157
Lower GI bleeding, n (%)	18 (25%)	41 (47%)	50 (47%)	109

\*Represents the number of bleeds for which documentation on the site of bleeding was available

Sobre estos datos calculamos el RR (IC 95%) y encontramos diferencias estadísticamente significativas para dabigatrán vs. warfarina respecto a la localización del sangrado gastrointestinal inferior.

Tabla 8. Dabigatrán vs. warfarina para sangrado gastrointestinal inferior

	Dabigatrán 110 BID RR (IC95%) p	Dabigatrán 150 BID RR (IC95%) p	Dabigatrán 110 y 150 BID RR (IC 95%) p
Sangrado gastrointestinal inferior	1,89 (1,19 a 2,98) 0,004	1,87 (1,19 a 5,35) 0,003	1,88 (1,22 a 2,88) 0,001

#### 4.4. Alteraciones hepáticas asociadas a dabigatrán

Se han identificado 7 notificaciones de naturaleza hepática, 6 se consideraron con criterios de gravedad. En una de ellas se consideró dronedarona como sospechoso y en otra, la posibilidad de interacción con otros tratamientos concomitantes.

### 5. Notificaciones espontáneas asociadas a rivaroxabán

#### 5.1. Distribución por órganos

En la Tabla 9 se muestra la distribución por órganos de los 53 términos preferentes notificados en las 24 notificaciones asociadas a rivaroxabán. El órgano más frecuente corresponde a piel (20,75%).

Tabla 9. Distribución de RAM asociadas a rivaroxabán según órganos

Órgano	n	%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	11	20,75
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	10	18,87
Trastornos gastrointestinales	8	15,09
Trastornos del sistema nervioso	5	9,43
Trastornos psiquiátricos	3	5,66
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	2	3,77
Trastornos vasculares	2	3,77
Exploraciones complementarias	2	3,77
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	2	3,77
Infecciones e infestaciones	2	3,77
Trastornos hepato biliares	1	1,89
Trastornos renales y urinarios	1	1,89
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	1	1,89
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	1	1,89
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	1	1,89
Trastornos del sistema inmunológico	1	1,89

## 5.2. Análisis de hemorragias notificadas asociadas a rivaroxabán.

Se identifican en FEDRA para rivaroxabán n=6/24 (25%) de notificaciones que contienen al menos un término sobre hemorragia (excluidos términos sobre laboratorio). A continuación se presentan los términos preferentes relacionados con la localización del sangrado por rivaroxabán.

**Tabla 10. Hemorragias notificadas por órganos.**

Localización del sangrado	n
Hematuria	1
Púrpura	2
Hematoma subcutáneo	1
CID	1
Hemorragia gastrointestinal alta	1

## 6. Datos de Andalucía

A fecha 02/05/2012 se identifican en FEDRA un total de 24 notificaciones espontáneas procedentes de Andalucía en las que aparece entre los fármacos sospechosos dabigatrán, lo que corresponde al 20% de las notificaciones espontáneas asociadas a dabigatrán en el Sistema Español de Farmacovigilancia. La mayor parte de la información analizada ha sido comunicada por los profesionales sanitarios médicos (83,3%) y el formato más frecuente de notificación ha sido la tarjeta amarilla (58,2%).

**Tabla 11. Formato de notificación**

Formato de notificación	Dabigatrán	
	n	%
Industria	11	45,8
Tarjeta amarilla (TA)	12	54,1
Un mismo caso dos TA	1	4,1
Total	25	100

**Tabla 12. Profesional sanitario que notifica**

Profesional sanitario	Dabigatrán	
	n	%
Médico	20	83,3
Farmacéutico	3	12,5
Otro profesional sanitario	1	4,1
Más de un profesional sanitario	1	4,1
Total	25	100

La edad media de los pacientes es de 76,1 (mín: 62, máx: 85), la mediana de edad de 79 años, siendo edad desconocida n=5. El 49,1% (n=10) fueron mujeres y el 48,3% (n=14) varones. La profilaxis en fibrilación auricular fue la indicación más frecuente, en un 62,5% de los casos.

**Tabla 13. Indicación de dabigatrán**

Indicación	n	%
Fibrilación auricular	15	62,5
Cirugía	6	25
Embolectomía	1	4,1
Insuficiencia cardíaca	1	4,1
Desconocido	1	4,1

En la tabla 14 se muestra la distribución por órganos de los 56 términos preferentes que se recogen en las 24 notificaciones asociadas a dabigatrán. Los términos preferentes más frecuentes se agrupan bajo el órgano gastrointestinal.

**Tabla 14. Distribución por órganos en Andalucía**

Agrupación por órganos	n	%
Trastornos gastrointestinales	20	35,7
Trastornos del sistema nervioso	9	16,1
Trastornos renales y urinarios	5	8,9
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	5	8,9
Trastornos vasculares	4	7,1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	4	7,1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	3	5,4
Exploraciones complementarias	3	5,4
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	2	3,6
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	1	1,8
<b>Total</b>	<b>56</b>	<b>100</b>

Un porcentaje elevado de casos 87,5% se clasificaron como graves (n=21). Cuatro casos presentaron desenlace mortal, lo que supone el 36,3% de los casos mortales registrados en el conjunto del SEFV para dabigatrán.

**Tabla 15. Gravedad de las notificaciones asociadas a dabigatrán**

Gravedad (cierre datos 02/05/2012)	Andalucía		Total SEFVH	
	n	%	n	%
<b>Mortal</b>	<b>4</b>	<b>16,6</b>	<b>11</b>	<b>9,2</b>
Pone en peligro la vida	0	0	6	5,0
Discapacidad / incapacidad persistentes	0	0	0	0
<b>Precisa ingreso hospitalario</b>	<b>15</b>	<b>62,5</b>	<b>57</b>	<b>47,5</b>
Medicamente significativo	4	16,6	35	29,2
Prolonga hospitalización	0	0	3	2,5
Anomalías congénitas	0	0	0	0
Puede coexistir más de un criterio de gravedad en una misma notificación.				

El 70,8% de las notificaciones (n=17) son de tipo hemorrágico, siendo la hemorragia gastrointestinal (HGI) el 37,8% (n=9) del total de notificaciones para dabigatrán, y la hemorragia en SNC el 16,6% (n=4).

**Tabla 16. Localización de la hemorragia**

Localización	Nº de notificaciones	% sobre el total de notificaciones (n=24)	% sobre hemorragias (n=17)
HGI	7	29,17	41,1
HGI y hemorragia del SNC	1	4,1	5,8
HGI y hematuria	1	4,1	5,8
Hemorragia del SNC	3	12,5	17,6
Hematuria	3	12,5	17,6
Hemoptisis	1	4,16	5,84
Otras	1	4,16	5,8
<b>Total</b>	<b>17</b>	<b>70,8</b>	<b>100</b>

Los cuatro casos con desenlace mortal estuvieron relacionados con hemorragias.

## 7. CONCLUSIONES

- 1) La información sobre las reacciones adversas es concordante con los ensayos clínicos para dabigatrán y rivaroxabán.
- 2) Destacamos la gravedad de las notificaciones de hemorragias asociadas a dabigatrán que contextualizamos en los términos de la información disponible en la Agemed y en la EMA sobre riesgo de hemorragia y dabigatrán (2-4).
- 3) La frecuencia de hemorragias y la localización gastrointestinal del sangrado en los casos revisados para dabigatrán debe incidir en la identificación de factores de riesgo de sangrado, tal y como figura en ficha técnica de Dabigatrán (5). Destacamos el sangrado gastrointestinal, así como circunstancias y otras patologías concomitantes que pudieran favorecer hemorragias gastrointestinales (incluyendo las del tracto gastrointestinal inferior). Estas últimas no quedan recogidas expresamente en ficha técnica.
- 4) Las notificaciones sobre falta de eficacia y/o ictus isquémicos, así como la hepatotoxicidad para dabigatrán, deben ser objeto de seguimiento.
- 5) En espera de la ampliación de nuevas indicaciones para apixabán, se procederá a un ulterior análisis comparativo de perfiles en las principales variables de seguridad cuando el sesgo de indicación sea minimizado.
- 6) Los datos de notificación espontánea de nuestra comunidad autónoma están en consonancia con las conclusiones generales sobre el análisis renotificación espontánea en FEDRA.
- 7) Consideramos de interés aportar datos de Andalucía que permitan estimaciones indirectas junto con datos de exposición (consumo) de forma periódica y aplicar una evolución temporal sobre estimadores de mayor interés entre los que destacamos “hemorragias mortales” objeto de las notas sobre seguridad.

## Referencias

1. Eikelbomm JW *et al.*. Risk of bleeding with 2 dosis of Dabigatran Compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation. An analysis of the Randomized Evaluation of long-Term Anticoagulant Therapy (RE\_LY) Trial. *Circulation*, 2011; 123:2363-2372.
2. Nota informativa sobre riesgo de hemorragia y Dabigatrán. Agencia Española del medicamento. Ref MUH (FV),21/2011.
3. Dabigatrán (Pradaxa): risk of bleeding relating to use. Safety advisory 3 November 2011. Disponible en: <http://www.tga.gov.au/safety/alerts-medicine-dabigatran-111005.htm> (Accedido 25/03/ 2012).
4. European Medicines Agency updates patient and prescriber information for Pradaxa. Press release 25/05/2012.
5. Ficha técnica de Pradaxa. Disponible en: <http://www.agemed.es> [Accedido 20/06/2012]

## Anexo VIII. Referencias excluidas por título y resumen en la revisión sistemática de eficiencia

Motivos de exclusión	Número de referencias
Población	0
Intervención	1 (Hankey, 2010)
Outcomes	0
Tipo de estudio	3 (Avorn, 2011; Huhges, 2011; Freeman, 2010)

## Anexo IX. Calidad de los estudios de eficiencia

<b>Guía CASPe para evaluaciones económicas</b>	<b>Sorensen (64)</b>	<b>Freeman (59)</b>	<b>Pink (65)</b>	<b>Shah y Gage (62)</b>	<b>Kamel (67)</b>
<b>A: ¿Es válida esta evaluación económica?</b>					
<i>Preguntas de eliminación</i>					
1. ¿Está bien definida la pregunta u objetivo de la evaluación?	<b>SÍ</b>	<b>SÍ</b>	<b>SÍ</b>	<b>SÍ</b>	<b>SÍ</b>
2. ¿Existe una descripción suficiente de todas las alternativas posibles y sus consecuencias?	<b>SÍ</b>	<b>SÍ</b>	<b>SÍ</b>	<b>SÍ</b>	<b>SÍ</b>
<i>¿Cómo se evalúan costes y consecuencia?</i>					
3. ¿Existen pruebas de efectividad, de la intervención o del programa evaluado?	<b>SÍ</b>	<b>SÍ</b>	<b>SÍ</b>	<b>SÍ</b>	<b>SÍ</b>
4. ¿Los efectos de la/s intervención/es se identifican y se valoran o consideran adecuadamente?	<b>SÍ</b>	<b>SÍ</b>	<b>SÍ</b>	<b>SÍ</b>	<b>SÍ</b>
5. ¿Los costes en que se incurre por la/s intervención/es se identifican, se miden y se valoran adecuadamente?	<b>SÍ</b>	<b>SÍ</b>	<b>SÍ</b>	<b>SÍ</b>	<b>SÍ</b>
6. ¿Se aplican tasas de descuento a los costes de la/s intervención/es? ¿y a los efectos?	<b>SÍ</b>	<b>SÍ</b>	<b>SÍ</b>	<b>SÍ</b>	<b>SÍ</b>
<b>B. ¿Cuáles son los resultados?</b>					
7. ¿Cuáles son los resultados de la evaluación?	<b>SÍ</b>	<b>SÍ</b>	<b>SÍ</b>	<b>SÍ</b>	<b>SÍ</b>
8. ¿Se realizó un análisis adecuado de sensibilidad?	<b>SÍ</b>	<b>SÍ</b>	<b>SÍ</b>	<b>SÍ</b>	<b>SÍ</b>
<b>C. ¿Ayudarán estos resultados?</b>					
9. ¿Sería el programa igualmente efectivo en tu medio?	<b>SÍ</b>	<b>SÍ</b>	<b>SÍ</b>	<b>SÍ</b>	<b>SÍ</b>
10. ¿Serían los costes trasladables a su medio?	<b>NO</b>	<b>NO</b>	<b>NO</b>	<b>NO</b>	<b>NO</b>
11. ¿Vale la pena trasladarlos a tu medio?	<b>SÍ</b>	<b>SÍ</b>	<b>SÍ</b>	<b>SÍ</b>	<b>SÍ</b>

## Bibliografía

- (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). *Eur Heart J.* 2010;31(19):2369-429.
- (2) Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van HG, Stricker BH, *et al.*. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J.* 2006;27(8):949-53.
- (3) 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.
- (4) Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Fang MC, Go AS, Halperin JL, *et al.*. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133(6 Suppl):546S-92S.
- (5) Lip GY. Stroke in atrial fibrillation: epidemiology and thromboprophylaxis. *J Thromb Haemost.* 2011;9 Suppl 1:344-51.
- (6) Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke.* 1991;22(8):983-8.
- (7) Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, *et al.*. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke.* 1996;27(10):1760-4
- (8) Manning W, Singer DE. Risk of embolization in atrial fibrillation. En: Basow DS, editor. *UpToDate.* Waltham: UpToDate; 2012.
- (9) Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA.* 2001;285(22):2864-70.
- (10) You JJ, Singer DE, Howard PA, Lane DA, Eckman MH, Fang MC, *et al.*. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e531S-e575S.
- (11) Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, *et al.*. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation.* 2011;123(10):e269-e367.
- (12) Skanes AC, Healey JS, Cairns JA, Dorian P, Gillis AM, McMurtry MS, *et al.*. Focused 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines: recommendations for stroke prevention and rate/rhythm control. *Can J Cardiol.* 2012;28(2):125-36.
- (13) Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest.* 2010;137(2):263-72.

- (14) Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138(5):1093-100.
- (15) Olesen JB, Lip GY, Hansen PR, Lindhardsen J, Ahlehoff O, Andersson C, *et al.* Bleeding risk in 'real world' patients with atrial fibrillation: comparison of two established bleeding prediction schemes in a nationwide cohort. *J Thromb Haemost*. 2011;9(8):1460-7.
- (16) Bereznicki LR, Peterson GM. New antithrombotics for atrial fibrillation. *Cardiovasc Ther*. 2010;28(5):278-86.
- (17) Schulman S, Crowther MA. How I treat with anticoagulants in 2012: new and old anticoagulants, and when and how to switch. *Blood*. 2012;119(13):3016-23.
- (18) European Medicines Agency. Pradaxa : EPAR - Product Information. [Internet]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000829/WC500041059.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf) [Acceso 02 mayo 2012]. (Archivado por WebCite® en <http://www.webcitation.org/67M9UzKhY>).
- (19) Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Old and new oral anticoagulants for venous thromboembolism and atrial fibrillation: a review of the literature. *Thromb Res*. 2012;129(3):392-400.
- (20) Grupo Génesis. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Anticoagulantes orales. Prevención de eventos tromboembólicos en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Borrador para consulta pública. Disponible en: [http://www.google.es/search?q=Anticoagulantes orales. Prevenci%C3%B3n de eventos tromboemb%C3%B3licos en pacientes con fibrilaci%C3%B3n auricular no valvular. Borrador para consulta p%C3%ABlica. &ie=utf-8&oe=utf-8&q=t&rls=org.mozilla:es-ES:official&client=firefox-a](http://www.google.es/search?q=Anticoagulantes+orales.+Prevenci%C3%B3n+de+eventos+tromboemb%C3%B3licos+en+pacientes+con+fibrilaci%C3%B3n+auricular+no+valvular.+Borrador+para+consulta+p%C3%ABlica.+&ie=utf-8&oe=utf-8&q=t&rls=org.mozilla:es-ES:official&client=firefox-a) [Acceso 02 mayo 2012]. (Archivado por WebCite® en <http://www.webcitation.org/67M6ciZKW>).
- (21) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Aldocumar. [Internet]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=63062&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf> [Acceso 02 mayo 2012]. (Archivado por WebCite® en <http://www.webcitation.org/67MBHYnbn>).
- (22) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Sintrom. [Internet]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=58994&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>. [Acceso: 02 mayo 2012]. (Archivado por WebCite® en <http://www.webcitation.org/67MBgb1S9>).
- (23) European Medicines Agency. Xarelto: EPAR - Product Information. [Internet]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000944/WC500057108.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf). [Acceso 02 mayo 2012]. (Archivado por WebCite® en <http://www.webcitation.org/67M9a2BLL>).
- (24) European Medicines Agency. Eliquis: EPAR - Product Information. [Internet]. Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2011/20110518102349/anx\\_102349\\_es.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2011/20110518102349/anx_102349_es.pdf). [Acceso 02 mayo 2012]. (Archivado por WebCite® en <http://www.webcitation.org/67M9gd9QU>).
- (25) Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, *et al.* Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New Engl J Med*. 2011;365(11):981-92.
- (26) BotPLUS Web [Internet]. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de

Farmacéuticos; 2012 [Acceso 2 Agosto 2012]. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/>.

- (27) GRADE Working Group Web. [Internet]. [s.l.]: GRADE Working Group; c2005-2010 [Acceso junio 2012]. Grading the quality of evidence and the strength of recommendations. Disponible en: <http://www.gradeworkinggroup.org/>
- (28) Higgins JPT, Altman DG (editors). Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.0.1 [updated September 2008]. The Cochrane Collaboration, 2008. Disponible en: [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).
- (29) Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Methodology Checklist 2: Randomised Controlled Trials. [Internet]. Edinburgh: SIGN; 2012 [Acceso 14 junio 2012]. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/checklist2.html>
- (30) Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Methodology Checklist 1: Systematic Reviews and Meta-analyses. [Internet]. Edinburgh: SIGN, 2012 [Acceso 14 junio 2012]. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/checklist1.html>
- (31) Critical Appraisal Skills Programme Español (CASPe) Web. [Internet]. [s.l.]: CASPe; c2012 [Acceso 27 agosto 2012]. Primo J. Calculadora tratamientos. Disponible en: <http://redcaspe.org/drupal/?q=node/30>.
- (32) Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. [Internet]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009 [Acceso 14 junio 2012]. Disponible en: [http://www.cadth.ca/media/pdf/H0462\\_itc\\_tr\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/H0462_itc_tr_e.pdf)
- (33) Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) Web. [Internet]. Ottawa: CADTH, c2012 [Acceso 14 de junio de 2012]. ITC-software. Disponible en: <http://www.cadth.ca/en/resources/about-this-guide/download-software>
- (34) Wells G, Coyle D, Cameron C, Steiner S, Coyle K, Kelly S *et al.*. Safety, Effectiveness, and Cost-Effectiveness of New Oral Anticoagulants Compared with Warfarin in Preventing Stroke and Other Cardiovascular Events in Patients with Atrial Fibrillation. [Internet]. Ottawa: Canadian Collaborative for Drug Safety, Effectiveness and Network Meta-Analysis; 2012 [Acceso 14 junio 2012]. Disponible en: [http://www.cadth.ca/media/pdf/NOAC\\_Therapeutic\\_Review\\_final\\_report.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/NOAC_Therapeutic_Review_final_report.pdf)
- (35) Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, *et al.*. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51.
- (36) Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, *et al.*. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New Engl J Med*. 2011;365(10):883-91.
- (37) Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG, *et al.*. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: An analysis of the RE-LY trial. *Lancet*. 2010;376(9745):975-83.
- (38) Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, *et al.*. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: An analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) Trial. *Circulation*. 2011;123(21):2363-72.
- (39) Oldgren J, Alings M, Darius H, Diener H-C, Eikelboom J, Ezekowitz MD, *et al.*. Risks for stroke, bleeding, and death in patients with atrial fibrillation receiving

- dabigatran or warfarin in relation to the CHADS(2) score: A subgroup analysis of the Re-Ly trial. *Annals of Int Med.* 2011;155(10):660-7.
- (40) Ezekowitz MD, Wallentin L, Connolly SJ, Parekh A, Chernick MR, Pogue J, *et al.* Dabigatran and warfarin in vitamin K antagonist-naïve and -experienced cohorts with atrial fibrillation. *Circulation.* 2010;122(22):2246-53.
- (41) Diener H-C, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Wallentin L, Reilly PA, Yang S, *et al.* Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: A subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol.* 2010;9(12):1157-63.
- (42) Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, Yang S, Chernick M, Aikens TH, *et al.* Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: An analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation.* 2011;123(2):131-6.
- (43) Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S, Wallentin L, Ezekowitz M, Reilly P, *et al.* Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial. *Circulation.* 2012;125(5):669-76.
- (44) Boehringer Ingelheim. Dabigatran Etxilate. FDA Advisory Committee Briefing Document. [Internet]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/cardiovascularandrenaldrugsadvisorycommittee/ucm226009.pdf>. [Acceso: 02 mayo 2012]. (Archivado por WebCite® en <http://www.webcitation.org/67MOyZ2hq>).
- (45) European Medicines Agency. Pradaxa-H-C-289-X-13: EPAR - Assessment Report - Variation. [Internet]. Disponible en: [http://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). [Acceso: 02 mayo 2012]. (Archivado por WebCite® en <http://www.webcitation.org/67M9ldcfO>).
- (46) Fox KAA, Piccini JP, Wojdyla D, Becker RC, Halperin JL, Nessel CC, *et al.* Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J.* 2011;32(19):2387-94.
- (47) Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development. Rivaroxaban for the prevention of stroke and non-central nervous system systemic embolism in patients with atrial fibrillation. FDA Advisory Committee Briefing Document. [Internet]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM270797.pdf>. [Acceso: 02-05-2012]. (Archivado por WebCite® en <http://www.webcitation.org/67M71t4f5>).
- (48) European Medicines Agency. Xarelto-H-C-000944-II-0012: EPAR - Assessment Report - Variation. [Internet]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000944/WC500120735.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000944/WC500120735.pdf). [Acceso: 02 mayo 2012]. (Archivado por WebCite® en <http://www.webcitation.org/67M8rNPus>).
- (49) Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briet E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost.* 1993;69(3):236-9.
- (50) Supplement to: Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, *et al.* Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91. Disponible

en:[http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1009638/suppl\\_file/nejmoa1009638\\_appendix.pdf](http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1009638/suppl_file/nejmoa1009638_appendix.pdf).

- (51) Supplement to: Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, *et al.*. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981-92. Disponible en:[http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1107039/suppl\\_file/nejmoa1107039\\_appendix.pdf](http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1107039/suppl_file/nejmoa1107039_appendix.pdf).
- (52) European Medicines Agency. European Medicines Agency updates on safety of pradaxa. [Internet]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2011/11/WC500117818.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/11/WC500117818.pdf) [Acceso 7 septiembre 2012]. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/6AUzbtANE>).
- (53) Food and Drug Administration. Pradaxa: Drug Safety Communication - Safety Review of Post-Market Reports of Serious Bleeding Events. [Internet]. Disponible en: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicinalproducts/ucm282820.htm> [Acceso 7 septiembre 2012]. (Archivado por WebCite® en <http://www.webcitation.org/6AUzy9GVm>).
- (54) European Medicines Agency. Questions and answers on the review of bleeding risk with Pradaxa (dabigatran etexilate). [Internet]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Medicine\\_QA/2012/05/WC500127768.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2012/05/WC500127768.pdf) [Acceso 10 agosto 2012]. (Archivado por WebCite® en <http://www.webcitation.org/69oIJvv3Z>).
- (55) Supplement to: Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, *et al.*. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361. Disponible en:[http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa0905561/suppl\\_file/nejm\\_connolly\\_1139sa1.pdf](http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa0905561/suppl_file/nejm_connolly_1139sa1.pdf).
- (56) Lip GY, Lane DA. Does warfarin for stroke thromboprophylaxis protect against MI in atrial fibrillation patients? *Am J Med.* 2010;123(9):785-9.
- (57) Critical Appraisal Skills Programme Español (CASPe) Web. [Internet]. [s.l.]: CASPe; c2012 [Acceso 27 agosto 2012]. Herramientas de lectura crítica. Plantilla evaluación económica. Disponible en: <http://www.redcaspe.org/drupal/?q=node/29>.
- (58) Reddy P, Atay JK, Selbovitz LG, Connors JM, Piazza G, Block CC, *et al.*. Dabigatran: a review of clinical and pharmacoeconomic evidence. *Crit Pathw Cardiol.* 2011;10(3):117-27.
- (59) 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.
- (60) Adcock AK, Lee-Iannotti JK, Aguilar MI, Hoffman-Snyder CR, Wingerchuk DM, Wellik KE, *et al.*. Is dabigatran cost effective compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation?: a critically appraised topic. *Neurologist.* 2012;18(2):102-7.
- (61) Dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation. UK:NICE;2012 NICE technology appraisal guidance 249. Disponible en:<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13677/58470/58470.pdf>.
- (62) Shah SV, Gage BF. Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prophylaxis in atrial fibrillation. *Circulation.* 2011;123(22):2562-70.

- (63) Echeto A. Análisis de impacto presupuestario (AIP) de dabigatrán en la prevención de ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular en el marco del la Comunidad Autónoma del País Vasco. Información Farmacoterapéutica de la Comarca (Infac). Vol 20 (1). Disponible en [http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkcevi04/es/contenidos/informacion/cevime\\_infac/es\\_cevime/adjuntos/Infac\\_Vol\\_20\\_n\\_1.pdf](http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkcevi04/es/contenidos/informacion/cevime_infac/es_cevime/adjuntos/Infac_Vol_20_n_1.pdf).
- (64) Sorensen SV, Kansal AR, Connolly S, Peng S, Linnehan J, Bradley-Kennedy C, *et al.*. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation: a Canadian payer perspective. *Thromb Haemost.* 2011;105(5):908-19.
- (65) 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.
- (66) Kamel H, Johnston SC, Easton JD, Kim AS. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation and prior stroke or transient ischemic attack. *Stroke.* 2012;43(3):881-3.
- (67) Avorn J. The relative cost-effectiveness of anticoagulants: obvious, except for the cost and the effectiveness. *Circulation.* 2011;123(22):2519-21.



AGENCIA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS  
SANITARIAS DE ANDALUCÍA (AETSA)

Avda. Luis Montoto, 89. 4ª planta  
41007 Sevilla. España (Spain)  
Tlf. +34 955 921 581 / Fax +34 955 923 572

[www.juntadeandalucia.es/salud/AETSA](http://www.juntadeandalucia.es/salud/AETSA)

