



# Informe de **Recomendación**

Nº 560

PROCEDIMIENTOS

SEPTIEMBRE/2020

**Dabigatrán para la prevención del accidente cerebrovascular en pacientes mayores de 60 años con fibrilación auricular no valvular que no pueden permanecer en el rango terapéutico de cociente internacional normalizado con warfarina, e idarucizumab para revertir el efecto anticoagulante de dabigatrán**

Brasília – DF  
2020

**Tecnologías:** Dabigatrán etexilato (Pradaxa®) e idarucizumab (Praxbind®).

**Indicaciones:** Dabigatrán etexilato está indicado para la prevención del Accidente Cerebrovascular (ACV), embolia sistémica y reducción del riesgo de muerte en pacientes con Fibrilación Auricular No Valvular (FANV). Idarucizumab está indicado en pacientes tratados con dabigatrán etexilato en situaciones específicas en las que se necesita una reversión rápida de los efectos anticoagulantes (intervenciones quirúrgicas de urgencia o procedimientos urgentes, y en el caso de hemorragias potencialmente mortales o no controladas).

**Demandante:** Boehringer-Ingelheim.

**Introducción:** La Fibrilación Auricular (FA) es una enfermedad crónica que provoca un trastorno del sistema de conducción eléctrica del corazón a nivel de las aurículas (las cámaras superiores del corazón), que conduce a un ritmo cardíaco rápido e irregular, así como a la pérdida de la contracción auricular adecuada. Los síntomas incluyen palpitaciones, disnea y mareos. Además, la enfermedad tiene un impacto importante en la calidad de vida de los pacientes debido a las consecuencias clínicas, principalmente fenómenos tromboembólicos, especialmente AVC. El manejo de la enfermedad se basa en mejorar los síntomas, controlar el ritmo y la frecuencia cardíaca y prevenir los fenómenos tromboembólicos (ACV). El tratamiento puede incluir medicamentos como agentes antiplaquetarios, ácido acetilsalicílico, antagonistas de la vitamina K, principalmente el derivado cumarínico warfarina, y los nuevos anticoagulantes orales (por ejemplo, dabigatrán), así como procedimientos de cardioversión, ablación con catéter, monitoreo cardíaco, entre otros.

**Preguntas de investigación: I)** ¿Dabigatrán es eficaz, efectivo y seguro en pacientes con FANV, incluyendo los mayores de 60 años y que no pueden permanecer en el rango terapéutico de cociente internacional normalizado (INR) con warfarina? **II)** ¿Idarucizumab es eficaz y seguro para revertir el efecto anticoagulante del dabigatrán?

**Evidencias científicas:** La revisión sistematizada recuperó diez informes (tres informes del dabigatrán y siete informes del idarucizumab). Para dabigatrán se incluyeron un Ensayo Controlado Aleatorio (ECA) con dos informes y un estudio de cohorte retrospectivo, y para idarucizumab cuatro estudios de cohortes retrospectivos y dos estudios de cohortes prospectivos. Los estudios de dabigatrán evaluaron los resultados: AVC o embolia sistémica, AVC (hemorrágico, isquémico, sin discapacidad y con discapacidad), infarto de miocardio, embolia pulmonar, hospitalización, mortalidad por causa vascular o cualquier causa, hemorragias y eventos adversos. La evaluación del riesgo de sesgo del ECA que comparó dabigatrán 110 mg y 150 mg versus warfarina se realizó mediante la herramienta *Risk of Bias 1.0* (RoB 1.0), y se consideró que la mayoría de los dominios tenían bajo riesgo de sesgo, pero se detectó un alto riesgo de sesgo en el dominio informe de resultado selectivo. El único estudio de cohorte incluido para dabigatrán, Chan et al. (2016), fue considerado de alta calidad mediante la Escala de Newcastle-Ottawa (NOS, por sus siglas en inglés). Para el resultado principal – AVC o embolia sistémica – evaluado en el ECA, dabigatrán 110 mg y 150 mg fue no inferior al tratamiento con warfarina, siendo dabigatrán 150 mg superior al tratamiento con warfarina (reducción del riesgo de AVC/embolia sistémica del 34% con dabigatrán 150 mg versus warfarina). La evidencia fue clasificada como baja por el sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) para este resultado crítico. Los estudios del idarucizumab evaluaron los siguientes resultados: reversión de dabigatrán, concentraciones de dabigatrán e idarucizumab, hemorragia, mortalidad, eventos trombóticos, adecuación del uso de idarucizumab y eventos adversos. Aproximadamente seis estudios evaluaron idarucizumab y la mayoría fue de baja calidad según la NOS, pero un estudio se consideró de alta calidad (Singh et al., 2019). Pollack et al. (2017), que evaluó la reversión de dabigatrán

como un resultado intermedio, presentó un porcentaje de reversión de anticoagulantes del 100% de los casos, pero el conjunto de estudios mostró una variación entre 67% y 100% para el resultado reversión de dabigatrán. Sin embargo, se consideró este resultado no importante y la calidad de la evidencia como muy baja según el sistema GRADE. Para el resultado más relevante – la mortalidad – las tasas oscilaron entre el 6,3% y el 31% entre los estudios. Además, Singh et al. (2019) demostraron que los pacientes con hemorragia intracranial tratados con idarucizumab en comparación con los no tratados con idarucizumab tenían un mayor porcentaje de mortalidad ( $p = 0,0011$ ), pero solo se presentó el análisis no ajustado. Sin embargo, los resultados de hemorragia gastrointestinal no fueron estadísticamente significativos entre los pacientes tratados con idarucizumab en comparación con los no tratados con idarucizumab (razón de posibilidades [OR, *odds ratio*] ajustada: 1,33; Intervalo de Confianza [IC] del 95%: 0,51-3,45). Se consideró este resultado crítico, pero la calidad de la evidencia como muy baja según el sistema GRADE. En general, la evidencia para dabigatrán fue moderada y los resultados se clasificaron como críticos según el sistema GRADE, y la evidencia para idarucizumab fue muy baja con dos resultados críticos y uno no importante.

**Evaluación económica:** Se realizó un análisis de costo-efectividad para el uso de dosis secuencial de dabigatrán (150 mg en pacientes < 80 años y 110 mg en pacientes  $\geq$  80 años) con idarucizumab versus warfarina 5 mg con hemoderivados para el control de la hemorragia. El horizonte temporal utilizado fue toda la vida. La Relación Costo-Efectividad Incremental (RCEI) fue de R\$ 12.670,34 por años de vida ajustados por calidad (QALY, por sus siglas en inglés) ganados y R\$ 11.256,17 por año de vida ganado. En el análisis de sensibilidad determinístico, la variable con mayor impacto en el modelo fue considerar que los pacientes ingresarían a la cohorte a los 80 años (RCEI de R\$ 30.215,26/QALY), y para la reducción de la RCEI fue aumentar los valores de seguimiento del INR (R\$ 3.456,95/QALY).

**Análisis de impacto presupuestario:** En el caso base, el análisis de impacto presupuestario mostró un costo incremental de aproximadamente R\$ 692 millones en cinco años. Los análisis de sensibilidad, considerando escenarios alternativos y análisis determinísticos, oscilaron entre un ahorro de R\$ 151 mil y un costo incremental de aproximadamente R\$ 892 millones.

**Recomendaciones internacionales:** Las agencias *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Scottish Medicines Consortium* (SMC), *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), *Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.* (INFARMED), *Pharmaceutical Management Agency* (PHARMAC) y *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) recomiendan el tratamiento de dabigatrán en pacientes con FANV. Las agencias NICE, AWMSG y CADTH no han evaluado el idarucizumab en el contexto de sus países, pero las agencias SMC, PHARMAC, PBAC e INFARMED recomiendan la incorporación del idarucizumab.

**Escaneo del horizonte tecnológico:** Se identificaron los medicamentos apixabán y edoxabán para el tratamiento de pacientes con FANV y un medicamento reversor de los anticoagulantes rivaroxabán y apixabán (andexanet alfa).

**Consideraciones:** Con base en el ECA, para el resultado de AVC/embolia sistémica, dabigatrán en las dos dosis evaluadas fue no inferior al tratamiento con warfarina y dabigatrán 150 mg fue superior al tratamiento con warfarina. Se consideró que la mayoría de los dominios de RoB 1.0 tenían bajo riesgo de sesgo, pero se detectó un alto riesgo de sesgo en el dominio informe de resultado selectivo. Este resultado fue clasificado como bajo y crítico por el sistema GRADE. Por lo tanto, los resultados deben verse con precaución. En cuanto a los resultados de idarucizumab, la mayoría de los estudios no tenían comparador y eran de baja calidad, además hubo gran heterogeneidad en los resultados intermedios

evaluados por los estudios. La reversión de dabigatrán, un resultado considerado no importante según GRADE, mostró una variación importante. Sin embargo, dos estudios compararon pacientes tratados y no tratados con idarucizumab. Para el resultado de mortalidad, Barbe et al. (2020), con baja calidad metodológica, demostraron que no hubo diferencia entre los grupos de tratamiento; Singh et al. (2019), con alta calidad metodológica, demostraron que los pacientes con hemorragia intracraneal tratados con idarucizumab en comparación con los no tratados tenían una mayor tasa de mortalidad ( $p < 0,0011$ ), pero no hubo diferencias estadísticamente significativas en los resultados de hemorragia gastrointestinal (OR ajustada: 1,33; IC del 95%: 0,51-3,45). Para el resultado de eventos trombóticos, tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en el estudio de Barber et al. (2020), pero en Singh et al. (2019) hubo menos eventos trombóticos en los pacientes con hemorragia intracraneal tratados con idarucizumab en comparación con los no tratados, pero no hubo diferencias para hemorragia gastrointestinal entre los grupos. En consecuencia, los datos son contradictorios y de baja calidad (NOS). Desde el punto de vista del modelado económico, los datos de costos fueron confusos y vagos con respecto a las referencias utilizadas para la composición de los costos de AVC. Además, el uso de alteplasa en el modelo para pacientes con AVC isquémico fue inadecuado, siendo que el análisis presentado por el demandante demostró que la retirada de este medicamento empeora la RCEI. En el análisis de sensibilidad probabilístico, la falta de las variables y el tipo de distribución estadística utilizadas resultó en incertidumbres en el Método Montecarlo. En el análisis de impacto presupuestario, el análisis determinístico no mitigó las incertidumbres, ya que muchas variables fueron importantes para cambiar el impacto presupuestario al final del quinto año de incorporación, incluso con diferentes escenarios. Por lo tanto, el análisis probabilístico del Método Montecarlo podría mostrar dónde se concentran la mayoría de los escenarios, así como un gráfico de tornado para análisis determinístico sería más adecuado en lugar de textos descriptivos. Además, la alteplasa no debería haber sido considerada en el análisis de impacto presupuestario. Finalmente, los costos unitarios de dabigatrán 110 mg o 150 mg fueron 20 veces más altos que los costos actuales de la warfarina (R\$ 2,01 y R\$ 0,10, respectivamente).

**Recomendación inicial:** Conitec, en su 88ª Reunión Ordinaria, el 7 de julio de 2020, decidió someter la materia a consulta pública con una recomendación preliminar en contra de la incorporación de dabigatrán para la prevención del accidente cerebrovascular en pacientes mayores de 60 años con fibrilación auricular no valvular que no pueden permanecer en el rango terapéutico de cociente internacional normalizado con warfarina, e idarucizumab para revertir el efecto anticoagulante de dabigatrán, en el ámbito del Sistema Único de Salud - SUS. Entre otros factores, se consideró que, en relación con la última evaluación de dabigatrán realizada por Conitec en 2018, no hubo reducción en el precio de dabigatrán, resultando en un alto impacto presupuestario, y este medicamento está asociado con el riesgo de hemorragia.

**Consulta pública:** La Consulta Pública N° 29/2020 se llevó a cabo del 27 de julio al 17 de agosto de 2020. Se recibió un total de 2.339 contribuciones, de las cuales 1.534 (66%) eran contribuciones técnico-científicas y 805 (34%) contribuciones de experiencia u opinión de pacientes, familiares, amigos o cuidadores de pacientes, profesionales sanitarios o personas interesadas en el tema. De las 1.534 contribuciones técnico-científicas se excluyeron 1.490 (97%), puesto que abordaban otro tema, opinión o experiencia, sus formularios no fueron llenados de forma adecuada, o carecían de evidencia científica. De las 805 contribuciones de experiencia u opinión se excluyeron 295 (37%), puesto que sus formularios no fueron llenados en su totalidad o de forma adecuada, o abordaban otro tema. Después del análisis de las contribuciones recibidas a la Consulta Pública N° 29/2020, el Plenario de Conitec consideró que: I) Boehringer-Ingelheim no presentó un nuevo precio en la consulta pública, por lo que el dabigatrán siguió siendo 20 veces más costoso que la warfarina, y un alto costo incremental fue

señalado en el análisis de impacto presupuestario; II) Se realizaron cambios en el riesgo de sesgo en el estudio RE-LY y en la calidad de la evidencia en el sistema GRADE, pero no hubo cambios en los resultados; III) No se presentó nueva evidencia científica para idarucizumab; IV) Las limitaciones señaladas en el modelo económico y en el análisis de impacto presupuestario fueron parcialmente mitigadas, pero otras permanecieron en el modelo, tales como: uso de alteplasa, utilidades no específicas de la población estudiada, no se presentaron referencias para basar la premisa de no tasa de permanencia en el rango terapéutico del INR con warfarina, entre otros; V) El acuerdo de entrada gestionada presentado por Boehringer-Ingelheim tiene muchas incertidumbres en cuanto a su implementación, dado que no todos los centros podrían recibir donaciones de medicamentos o tratar episodios de AVC (Resolución GM [Gabinete del Ministro] N° 665, de 12 de abril de 2012 - Ministerio de Salud de Brasil).

**Recomendación final:** Los miembros de Conitec presentes en la 90ª Reunión Ordinaria, el 3 de septiembre de 2020, decidieron por unanimidad no recomendar la incorporación de dabigatrán para la prevención del accidente cerebrovascular en pacientes mayores de 60 años con fibrilación auricular no valvular que no pueden permanecer en el rango terapéutico de INR (cociente internacional normalizado) con warfarina, e idarucizumab para revertir el efecto anticoagulante de dabigatrán. El Registro de Deliberación N° 554/2020 fue firmado.

**Decisión:** No incorporar dabigatrán para la prevención del accidente cerebrovascular en pacientes mayores de 60 años con fibrilación auricular no valvular que no pueden permanecer en el rango terapéutico de INR (cociente internacional normalizado) con warfarina, e idarucizumab para revertir el efecto anticoagulante de dabigatrán, en el ámbito del Sistema Único de Salud - SUS, de acuerdo con la Resolución Ministerial N° 47, publicada en el Diario Oficial de la Unión N° 189, sección 1, página 861, el 1 de octubre de 2020.



