



¿Son los ACOD coste-efectivos en pacientes de edad avanzada? Análisis desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud

JOSÉ R. GONZÁLEZ JUANATEY¹, JOSÉ MATEO², NATALIA MALE³, STÉPHANE SOULARD³, MERITXELL ASCANIO⁴, JOSEP DARBÀ⁵

¹Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, A Coruña, España; ²Servicio de Hematología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona; ³Boehringer Ingelheim España; ⁴BCN Health Economics & Outcomes Research, Barcelona, España; ⁵Universitat de Barcelona, Barcelona, España.

Resumen

Introducción: La fibrilación auricular no valvular (FANV) es la arritmia más frecuente en España, aumentando su prevalencia con la edad. Varios anticoagulantes orales directos (ACOD), han sido comercializados con el objetivo de reducir el riesgo de ictus isquémico en la FANV. El objetivo de este análisis será estudiar la relación coste-efectividad incremental (RCEI) de dabigatrán vs rivaroxaban, comparados con warfarina en la prevención de ictus en pacientes de edad avanzada con FANV.

Métodos: Un modelo de Markov con ciclos de tres meses y 36 estados de salud permitió simular una cohorte de 10.000 pacientes con FANV que inician tratamiento y son seguidos durante toda su vida, desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud. La eficacia y la seguridad relativas se determinaron para pacientes mayores de 75 años a partir de Eikelboom y Halperin a través de una comparación indirecta. Los costes fueron expresados en euros de 2016.

Resultados: Dabigatrán mostró una tasa mayor en años de vida ganados (9,36), seguido de rivaroxaban (9,32) y warfarina (9,23). Los años de vida ajustados por calidad (AVAC) fueron superiores para dabigatrán (7,23) frente a rivaroxaban (7,18) y warfarina (7,08). Rivaroxaban presentó mayor coste total (16.338€), seguido de dabigatrán (16.207€) y warfarina (15.156€). El RCEI de dabigatrán y rivaroxaban vs warfarina fue de 7.384€/AVAC y 12.017€/AVAC, respectivamente. Además, dabigatrán resultó económicamente dominante sobre rivaroxaban.

Conclusiones: Dabigatrán y rivaroxaban resultaron ser estrategias coste-efectivas frente a warfarina en la prevención de ictus en pacientes mayores con FANV. Dabigatrán además resultó dominante frente a rivaroxaban.

Palabras clave: Paciente mayor, ACOD, Anticoagulación, Coste-efectividad, Coste-utilidad, Dabigatrán, Fibrilación auricular no valvular, España, Rivaroxaban, Warfarina.

Abstract

Introduction: Non-valvular atrial fibrillation (NVAf) is the most frequent arrhythmia in Spain, with a prevalence that increases with age. Several direct oral anticoagulants (DOAC), such as dabigatran and rivaroxaban, have been commercialised with the aim of reducing the risk of ischemic stroke in NVAf. The objective of this analysis is to study the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of dabigatran versus rivaroxaban, compared with warfarin in the prevention of stroke in elderly patients with NVAf.

Methods: A Markov model with three months cycles, 36 health states including treatment combinations, disability and events history, allowed a simulation of a cohort of 10.000 NVAf patients that start treatment and are followed during all their life, from the National Health System perspective. Efficacy and relative safety were determined for patients older than 75 years from Eikelboom (2011) and Halperin (2014) through an indirect comparison. Costs were expressed in euros in 2016.

Results: Dabigatran showed a higher rate in years of life gained (9,36), followed by rivaroxaban (9,32) and warfarin (9,23). Quality-adjusted life years (QALY) were higher for dabigatran (7,23) compared to rivaroxaban (7,18) and warfarin (7,08). Rivaroxaban had a higher total cost (16.338€), followed by dabigatran (16.207€) and warfarin (15.156€). The ICER of dabigatran versus warfarin was 7.384€/QALY and that of rivaroxaban compared to warfarin was 12.017€/QALY. In addition, dabigatran was economically dominant over rivaroxaban.

Conclusions: Dabigatran and rivaroxaban proved to be cost-effective strategies against warfarin in preventing stroke in elderly patients with NVAf. Dabigatran was also dominant versus rivaroxaban.

Key words: Elderly patient, DOAC, Anticoagulation, Cost-effectiveness, Cost-utility, Dabigatran, Non-valvular atrial fibrillation, Spain, Rivaroxaban, Warfarin.

INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular no valvular (FANV) está estrechamente ligada a la edad y a la presencia de cardiopatía^{1,2}. Además, la FANV es la arritmia más frecuente en España, con una prevalencia que puede aumentar del 8,5% en pacientes de 60 años al 16,5% en pacientes mayores de 85 años³. En este sentido, una publicación reciente de una amplia cohorte de pacientes españoles con FANV mayores de 80 años describe un perfil clínico y de resultados⁴.

Los pacientes con FANV, especialmente aquellos mayores de 75 años, tienen un alto riesgo de sufrir ictus isquémico, con una relación directa entre mayor edad y más riesgo^{4,5}.

Varios anticoagulantes orales directos (ACOD), han sido comercializados como alternativa a los antagonistas de la vitamina K (AVK), con el objetivo de reducir el riesgo de ictus isquémico y de embolia sistémica en FANV, así como disminuir el riesgo de hemorragia intracraneal.

En las aproximaciones farmacoeconómicas, al utilizar anticoagulantes orales AVK, tanto warfarina como acenocumarol, hay que tener en cuenta los costes asociados además del coste del fármaco, al precisarse controles del grado de anticoagulación y ajustes de dosis periódicos. Este tipo de fármacos, además, presentan diversas interacciones con ciertos alimentos y con otros medicamentos⁶. En este sentido, los ACOD han presentado un mayor avance en la gestión de los pacientes anticoagulados al no precisar monitorización de la coagulación en relación a una farmacocinética y farmacodinamia predecibles y disponer de un amplio margen terapéutico⁶.

Teniendo en cuenta los costes de los fármacos y los costes asociados a los distintos tratamientos, como el coste de monitorización, los análisis publi-

Autor para correspondencia

Meritxell Ascanio
 BCN Health Economics & Outcomes
 Research, Barcelona
 Travessera de Gracia, 62, 5-6
 08006 Barcelona
 Teléfono: +34 932091865
 Email: meritxell.ascanio@bcnhealth.com



cados para la prevención del ictus en España han demostrado que los ACOD estudiados son coste-efectivos frente a warfarina para la población general⁷⁻¹⁰.

Dado el perfil especial de los pacientes de mayor edad con FANV, debería disponerse de más información clinicoepidemiológica, así como llevar a cabo análisis farmacoeconómicos enfocados en este particular grupo de pacientes que probablemente nos ayudarían a precisar de forma más adecuada el marco de financiación y los grupos prioritarios de pacientes con mayor beneficio del tratamiento con ACOD.

El objetivo de este estudio es analizar la relación coste-efectividad incremental (RCEI) de dabigatrán frente a rivaroxaban y warfarina para el tratamiento de la FANV en pacientes de edad avanzada, en este caso mayores de 75 años.

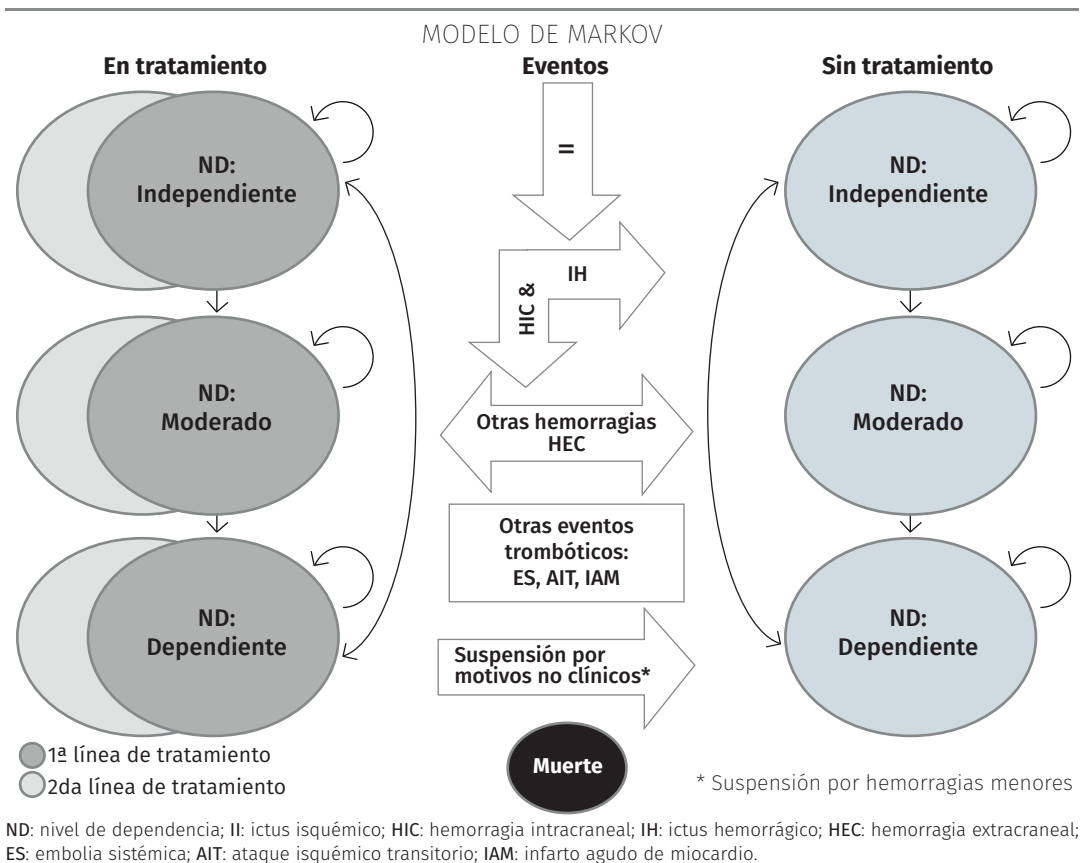
METODOLOGÍA Y MATERIALES

Diseño del modelo

Se adaptó un modelo de Markov¹¹ para hacer el seguimiento de los pacientes con FANV a través del curso natural de la enfermedad, considerando que los pacientes están en riesgo de sufrir episodios clínicos relevantes hasta el final de su vida. En este caso, se adaptó el modelo original, que incluía a la población general, al subgrupo de pacientes mayores de 75 años¹². En la figura 1 se puede observar su representación esquemática.

El modelo consideró una cohorte hipotética de 10.000 pacientes con FANV e incluyó 36 estados de salud. Los ciclos de Markov duran 3 meses. Estos estados de salud se basaron en el nivel de dependencia del paciente, la existen-

FIGURA 1



Fuente: Elaboración propia.

cia previa de ictus y la línea de tratamiento. Se estudiaron cuatro líneas de tratamiento distintas: pacientes tratados con dabigatrán 150 mg, pacientes tratados con dabigatrán 110 mg, pacientes tratados con rivaroxaban 20 mg (rivaroxaban 15 mg para pacientes con insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina 30-49 mL/min) y pacientes tratados con warfarina. Aunque rivaroxaban tiene dos dosis distintas, los resultados han sido descritos como una dosis en el estudio de Halperin *et al.*, 2014¹³. Por tanto, no se puede distinguir entre las dosis de rivaroxaban en el modelo. Se han utilizado las mismas hipótesis y probabilidades de la discontinuación y discapacidades tras un episodio que en el modelo original.

Una vez iniciada la simulación, cada paciente puede sufrir alguno de los casos clínicos considerados: ictus isquémico, embolia sistémica, ataque isquémico transitorio, hemorragia intracraneal, hemorragia extracraneal, hemorragia leve, infarto de miocardio y muerte. En este caso, un paciente perteneciente al subgrupo de pacientes mayores de 75 años tiene más riesgo de verse afectado por algún episodio clínico, que el paciente medio de FANV.

Uno de los supuestos más importantes de este análisis es que el paciente puede pasar de independiente a moderadamente dependiente, pero no puede volver a independiente, es decir, no puede mejorar su estado de dependencia.

Este modelo fue utilizado en otras evaluaciones económicas de dabigatrán¹⁴, analizadas por distintas agencias de evaluación de tecnologías sanitarias en distintos países, entre ellas el *National Institute for Health and Clinical Excellence* en Reino Unido¹⁵.

Datos clínicos

En este modelo se han analizado dos escenarios. En el primer escenario se compararon los ACOD frente a warfarina, mientras que en el segundo se hizo una comparación entre los ACOD, donde se comparó dabigatrán frente a rivaroxaban.

En este caso no se utilizaron apixaban y edoxabán como ACOD comparadores debido a la falta de literatura para este subgrupo.

Los datos de eficacia y seguridad para determinar los riesgos relativos (RR) de dabigatrán y rivaroxaban para pacientes de edad avanzada se obtuvieron a partir de una comparación indirecta de dos subestudios de los ensayos clínicos pivotaes (RE-LY y ROCKET AF): Eikelboom *et al.* (2011)¹² y Halperin *et al.* (2014)¹³. Cuando no había *endpoints* disponibles en los subestudios, se utilizaron datos de los ensayos clínicos pivotaes¹⁸. Los resultados de esta comparación y las características de la población de los estudios utilizados se muestran en las tablas 1 y 2 respectivamente.

Población

La población de pacientes del caso base reflejó las características de la población del estudio RE-LY en el subgrupo de pacientes mayores de 75 años. Se consideró una cohorte de 10.000 pacientes, de la cual el 63,6% eran hombres¹⁶. Al inicio de la simulación los pacientes tenían al menos 75 años. Asimismo, todos los pacientes eran totalmente independientes y permanecieron en el modelo hasta que llegaron al estado "muerte". Además, el 16,6% de los pacientes incluidos en el estudio habían sufrido infarto agudo de miocardio con anterioridad. Estas características de los pacientes reflejan la población española con FA¹⁹. El riesgo de mortalidad general es el de la población española por edad y sexo²⁰.

Perspectiva, horizonte temporal y tasa de descuento

Este análisis se realizó desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud español, considerando como horizonte temporal toda la vida del paciente (suponiendo una esperanza de vida máxima de 100 años). La tasa de descuento anual aplicada sobre los costes y la salud fue del 3%²¹.

Consumo de recursos y costes

Se consideraron los costes directos sanitarios (en euros del año 2016) asociados a las terapias evaluadas. Los costes se actualizaron según el Índice de Precios de Consumo²² anual correspondiente. Los costes farmacológicos se obtuvieron de BOTPlus, una base de datos de



TABLA 1

COMPARACIÓN DE LOS RR (IC 95%) DE CADA EPISODIO PARA LOS DISTINTOS TRATAMIENTOS^{11,12,17}

	Warfarina		Dabigatrán	Rivaroxaban	Aspirina	Sin tratamiento
Ictus isquémico	CHADS ₂ : 1	0,82%	0,78 (0,58-1,04)	0,84 (0,67-1,05)	1,62 (0,99-2,65)	3,35 (2,23-5,03)
	CHADS ₂ : 2	1,06%				
	CHADS ₂ : 3-4	1,36%				
	CHADS ₂ : 5-6	3,48%				
Embolia sistémica		0,18%	0,55 (0,25-1,24)	0,26 (0,10-0,71)	1,77 (0,66-4,77)	4,44 (1,78-11,08)
Ataque isquémico transitorio		0,84%	0,79 (0,59-1,07)	0,79 (0,59-1,07)	1,56 (0,86-2,83)	1,23 (0,59-2,58)
Hemorragia intracraneal		0,80%	0,40 (0,23-0,67)	0,85 (0,55-1,29)	0,51 (0,16-1,60)	0,33
Hemorragia extracraneal		2,84%	1,30 (1,05-1,59)	1,25 (1,05-1,50)	1,14 (0,47-2,73)	0,61 (0,10-3,78)
Hemorragia menor		16,37%	0,87 (0,82-0,93)	0,87 (0,82-0,93)	0,63 (0,32-1,22)	0,55 (0,38-0,80)
Infarto agudo de miocardio		0,64%	1,28 (0,95-1,74)	0,94 (0,73-1,22)	1,42 (0,84-2,39)	1,57 (0,67-3,69)

Fuente: Elaboración propia.

TABLA 2

CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE LOS ESTUDIOS UTILIZADOS PARA LA ITC

Variable	Eikelboom et al., 2011 ¹¹	Halperin et al., 2014 ¹²
	Total	Total
Tamaño de la muestra	18.107	14.264
Edad promedio	71,5	71,7
Mujeres (%)	36,4	39,7
IAM previo (%)	16,6	17,3
Ictus/AIT o embolia sistémica previa (%)	20	54,8
Puntuación CHADS ₂ promedio	2,1	3,5

IAM: infarto agudo de miocardio; AIT: ataque isquémico transitorio.

Fuente: Elaboración propia.

medicamentos²³. Se observó que los ACOD tenían el mismo coste por día (1,94€ PVL), mientras que warfarina y aspirina eran bastante más baratos (0,06€ y 0,03€ respectivamente).

Asimismo, los costes de los casos clínicos, los costes de los seguimientos por dependencia del

paciente y los costes asociados a la monitorización del INR para el tratamiento con warfarina (desde 380,92€ en pacientes con buen control de INR hasta 470,34€ en pacientes con mal control) se obtuvieron de la literatura⁹. La tabla 3 muestra con detalle los costes incluidos en el modelo.

TABLA 3

COSTES UTILIZADOS EN EL MODELO (EUROS DE 2016)

Alternativa terapéutica	Coste diario (PVL)
Dabigatrán 110 mg ²²	1,94
Dabigatrán 150 mg ²²	1,94
Rivaroxaban ²²	1,94
Warfarina ²²	0,06
Aspirina ²²	0,03
Monitorización del tratamiento	Coste anual
Monitorización INR en el tratamiento con warfarina ⁶	319,36
Episodio clínico	Coste por evento
Ictus isquémico mortal ⁶	5.850,65
Ictus isquémico, independiente ⁶	5.910,06
Ictus isquémico moderadamente dependiente ⁶	6.218,22
Ictus isquémico, totalmente dependiente ⁶	6.881,11
Embolia sistémica mortal ⁶	2.817,88
Embolia sistémica no mortal ⁶	2.817,88
Ataque isquémico transitorio ⁶	7.439,87
Hemorragia intracraneal mortal ⁶	7.439,87
Hemorragia intracraneal, independiente ⁶	7.499,27
Hemorragia intracraneal, moderadamente dependiente ⁶	7.807,43
Hemorragia intracraneal, totalmente dependiente ⁶	8.470,32
Hemorragia extracraneal, mortal ⁶	3.397,40
Hemorragia extracraneal, no GI, no mortal ⁶	3.397,40
Hemorragia extracraneal, GI, no mortal ⁶	3.397,40
Hemorragia menor ⁶	2.281,49
Infarto agudo de miocardio mortal ⁶	10.407,65
Infarto agudo de miocardio no mortal ⁶	10.407,65
Grado de discapacidad asociado	Coste por cada 3 meses de seguimiento
Tras ictus, independiente ⁶	356,41
Tras ictus, moderadamente dependiente ⁶	2.205,37
Tras ictus, totalmente dependiente ⁶	6.182,75

INR: siglas en inglés de cociente internacional normalizado; GI: gastrointestinal.

Fuente: Elaboración propia.

Análisis de sensibilidad

Se realizó un análisis de sensibilidad determinístico univariante para confirmar la robustez del modelo e identificar los parámetros con mayor influencia en los resultados. Se evaluaron diferentes horizontes temporales, valores de utilidad, tasas de descuento anuales y pautas de tratamiento. Asimismo, se consideraron

variaciones en los costes de los distintos episodios y de seguimiento. Además, se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico (PSA para sus siglas en inglés) donde se modificaron todos los parámetros clínicos, de costes y de utilidad simultáneamente dentro de los intervalos de confianza del 95% basados en sus distribuciones. Se llevaron a cabo 1.000 iteraciones.



RESULTADOS

Caso base

El tratamiento con dabigatrán redujo el número de ictus isquémicos, hemorragias intracraneales e ictus hemorrágicos respecto al tratamiento con warfarina o rivaroxaban. Asimismo, dabigatrán disminuyó en ambos escenarios (frente a

warfarina y frente a rivaroxaban) los episodios mortales en 155 y 52 y los casos que causan alguna discapacidad en 121 y 42, respectivamente (tabla 4).

En relación a los beneficios, dabigatrán mostró el mayor valor de años de vida ajustados por calidad (AVAC) (7,23), seguido por rivaroxaban (7,18) y warfarina (7,08).

TABLA 4

NÚMERO DE EPISODIOS CLÍNICOS

Evento clínico	Dabigatrán	Rivaroxaban	Warfarina
Ictus isquémico	1.681	1.751	1.931
Mortal	445	467	521
Independiente	850	882	966
Moderadamente dependiente	312	325	357
Totalmente dependiente	74	77	86
Embolia sistémica	195	155	259
Mortal	2	1	2
No mortal	193	153	257
Ataque isquémico transitorio	1.007	1.003	1.134
Hemorragia intracraneal e ictus hemorrágico	101	164	257
Mortal	52	85	133
Independiente	8	13	20
Moderadamente dependiente	9	14	23
Totalmente dependiente	32	52	82
Hemorragia extracraneal	3.361	3.343	3.309
Mortal	30	30	30
No mortal, no GI	1.911	1.457	2.157
No mortal, GI	1.420	1.856	1.121
Infarto agudo de miocardio	1.039	825	852
Mortal	12	9	9
No mortal	1.027	816	843
TOTAL	7.384	7.240	7.742
Total episodios mortales	541	592	695
Total episodios discapacitantes	427	468	548

GI: gastrointestinal.

Fuente: Elaboración propia.

En cuanto a los costes asociados a los distintos fármacos, warfarina tuvo el menor coste total (15.156€), asociado con menores costes farmacológicos que compensan por la diferencia en los costes elevados de episodios clínicos, seguimiento y monitorización, seguido por dabigatrán con costes totales de 16.207€ y rivaroxaban con 16.338€.

Asimismo, dabigatrán obtuvo el ratio de coste-efectividad incremental (RCEI) más elevado frente a warfarina y rivaroxaban, con un valor de 7.384€/AVAC ganado para la comparación de dabigatrán frente a warfarina y un valor de 12.017€/AVAC ganado para rivaroxaban frente a warfarina. De igual forma, dabigatrán resultó dominante frente a rivaroxaban (tabla 5).

Análisis de sensibilidad

El análisis de sensibilidad determinístico univariante (tabla 6) confirmó las asunciones del caso base. Las variaciones en los parámetros más sensibles, como pueden ser el RR de ictus

isquémico, el RR de infarto agudo de miocardio, la tasa de descuento anual sobre los costes, el horizonte temporal y los costes (excepto los de los fármacos, que no fueron valorados en este análisis), no conllevaron cambios en los resultados del análisis. Asimismo, se evaluó la sensibilidad de los resultados respecto a la edad, obteniendo unos valores de RCEI no superiores a los del caso base, significando esto que dabigatrán no modificó su estado de dominancia frente a rivaroxaban ni su estado de terapia coste-efectiva frente a warfarina al modificar la edad de entrada en el modelo.

En lo referente al análisis de sensibilidad probabilístico, considerando una disponibilidad a pagar de 20.000€ por AVAC ganado, dabigatrán resultó ser una estrategia terapéutica coste-efectiva frente a warfarina y rivaroxaban en el 95,2% de los casos (figura 2a y figura 2b). Además, dabigatrán mostró más posibilidades de resultar la terapia más coste-efectiva con un umbral de eficiencia de 8.000€/AVAC.

TABLA 5

RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE COSTE-EFECTIVIDAD PARA EL GRUPO DE PACIENTES MAYORES DE 75 AÑOS – CASO BASE.

		Dabigatrán	Rivaroxaban	Warfarina
Costes en 2016 (€)	Coste de fármacos	4.670	4.632	165
	Coste de episodios	6.035	5.904	6.457
	Coste de seguimiento	5.503	5.802	6.488
	Coste de monitorización	0	0	2.045
	Costes totales	16.207	16.338	15.156
Años de vida ganados	9,36	9,32	9,23	
AVAC	7,23	7,18	7,08	
Incrementales (warfarina frente a ACOD)	Costes totales (€)	1.051	1.182	NA
	AVAC	0,14	0,10	NA
	RCEI (€/AVAC)	7.384	12.017	NA
Incrementales (dabigatrán frente a rivaroxaban y warfarina)	Costes totales (€)	NA	-130	1.051
	AVAC	NA	0,04	0,14
	RCEI (€/AVAC)	NA	Dabigatrán es dominante	7.384

AVAC: años de vida ajustados por calidad; RCEI: ratio coste-efectividad incremental

Fuente: Elaboración propia.



TABLA 6

ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD DETERMINÍSTICO UNIVARIANTE Y RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE LAS SITUACIONES (RCEI)

Parámetro	Valor del caso base	Valor del análisis de sensibilidad (*)	Beneficio de dabigatrán RCEI (€/AVAC)	
			Frente a rivaroxaban ^(†)	Frente a warfarina
Caso base			-2.966	7.384
RR de ictus isquémico (dabigatrán frente a warfarina)	0,78	0,58	-4.707	4.185
		1,04	-17.504	16.675
RR de hemorragia intracraneal (dabigatrán frente a warfarina)	0,40	0,23	-2.874	7.488
		0,67	-2.867	7.459
RR de hemorragia extracraneal (dabigatrán frente a warfarina)	1,30	1,05	-2.871	7.419
		1,59	-2.871	7.419
RR de infarto de miocardio (dabigatrán frente a warfarina)	1,28	0,95	-6.265	6.032
		1,74	3.548	9.747
RR de ictus isquémico (rivaroxaban frente a warfarina)	0,84	0,67	13.133	7.384
		1,05	-4.681	7.384
RR de hemorragia intracraneal (rivaroxaban frente a warfarina)	0,85	0,55	-2.960	7.384
		1,29	-2.975	7.384
Tasa de descuento anual sobre la salud	3%	0%	-2.272	5.616
Tasa de descuento anual sobre los costes	3%	0%	-3.139	9.120
Horizonte temporal	Vitalicio	5 años	-7160	13.330
		10 años	-5.213	8.436
Pauta de dabigatrán	Según la Ficha Técnica	150 mg	2.279	2.139
Edad de pacientes al inicio del tratamiento	≥75	71	-5.153	4.949
Costes (excluidos los costes del fármaco)	Véase la tabla 3	+20%	-3.702	2.544
		-20%	-2.201	12.234
Costes de hemorragia extracraneal e infarto de miocardio	Véase la tabla 3	+20%	-2.056	7.256
		-20%	-3.875	7.512

* Los valores del análisis de sensibilidad para los RR corresponden a los límites superior e inferior del IC 95%.

† Los valores de RCEI negativos significan que dabigatrán es dominante.

Fuente: Elaboración propia.

DISCUSIÓN

Los resultados de nuestro estudio indican que los tratamientos con dabigatrán y rivaroxaban resultaron ser estrategias coste-efectivas frente a warfarina en la prevención de ictus en pacientes mayores con FANV, que por

sus características podrían condicionar, como se muestra en nuestro estudio, diferencias en el coste-efectividad incremental. Dabigatrán además resultó dominante frente a rivaroxaban con beneficios reflejados en un incremento de los años de vida ganados y en los AVAC.

FIGURA 2A

CURVA DE ACEPTABILIDAD DE COSTE-EFECTIVIDAD: DABIGATRÁN FRENTE A RIVAROXABAN Y WARFARINA

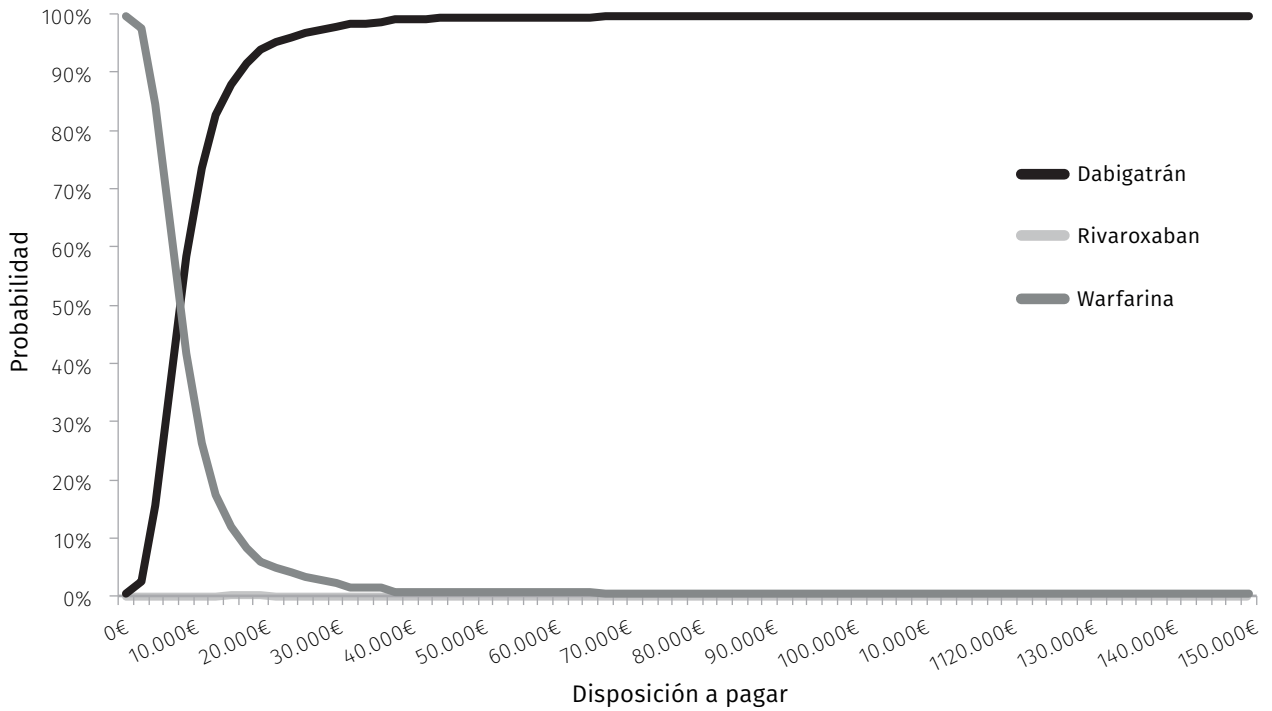
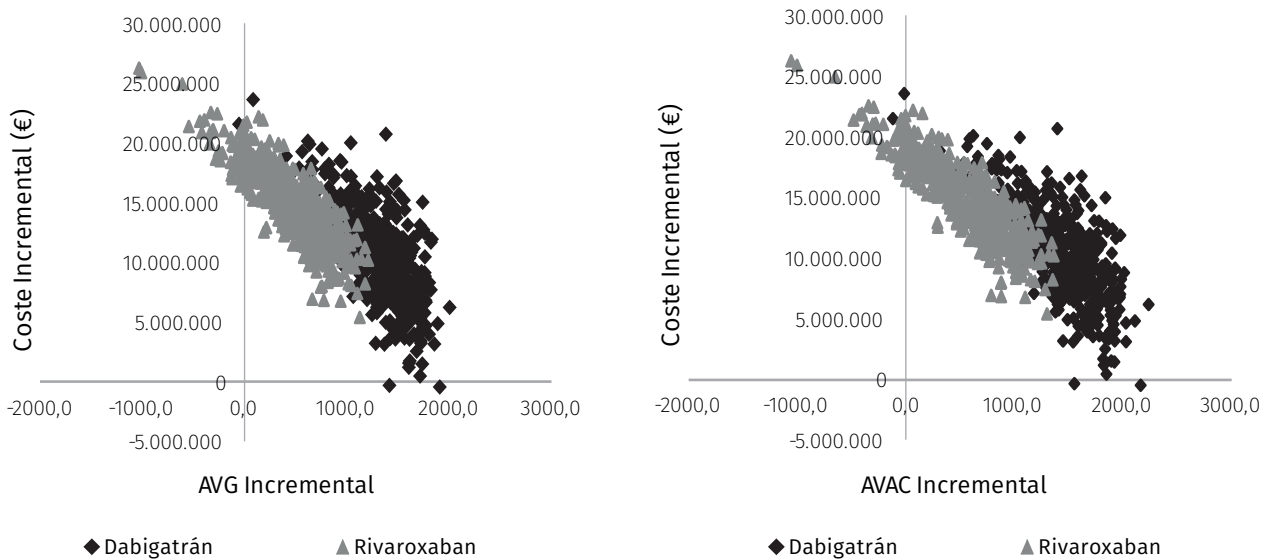


FIGURA 2B

GRÁFICOS DE DISPERSIÓN DE BENEFICIOS INCREMENTAL (AVG Y AVAC) RESPECTO COSTE INCREMENTAL FRENTE A WARFARINA.



Fuente: Elaboración propia.



La reducción de los ictus hemorrágicos, hemorragias intracraneales mortales e ictus isquémicos fueron los principales determinantes de los resultados de nuestros hallazgos al impactar favorablemente sobre los costes asociados a la dependencia y tratamiento específico de dichos episodios. En nuestro conocimiento es la primera vez que se lleva a cabo un análisis farmacoeconómico de los ACOD en población española de edad avanzada que presenta una mayor prevalencia de la arritmia y además tanto un elevado riesgo embólico como de sangrado⁴. Pensamos que nuestros resultados son de especial relevancia a la hora de definir los grupos de pacientes prioritarios para el empleo de ACOD en el marco de nuestro ámbito sociosanitario ya que, aunque los análisis llevados a cabo en otros países puedan ser de ayuda, es necesario conocer estos resultados adaptados a cada entorno ya que solo de esta forma podremos llevar a cabo recomendaciones de uso y financiación más precisas.

En relación con las comparaciones del análisis de sensibilidad determinístico, aunque los valores obtenidos de RCEI fueron inferiores al umbral de referencia de 30.000€/AVAC²⁴, hubo un parámetro, el horizonte temporal, que fue más sensible que los otros en la variación de los valores de RCEI. La sensibilidad de este parámetro se podría explicar debido a que la enfermedad estudiada es de tipo crónico y con los tratamientos evaluados se obtienen beneficios durante toda la vida del paciente, hecho que determina que el análisis de los posibles beneficios de los tratamientos analizados debe llevarse a cabo considerando un horizonte temporal vitalicio.

En referencia a publicaciones previas, existen varios artículos de análisis fármaco-económico en los que se comparan los ACOD frente a warfarina^{7,8,10,25} adaptados a los costes sociosanitarios de España, aunque, como ya hemos mencionado, en ningún estudio se analiza de forma específica el subgrupo de pacientes de edad avanzada afectados por FANV. En el análisis de González-Juanatey *et al.* (2012)⁷ se realiza un estudio de coste-efectividad de dabigatrán frente a warfarina para la población española con FANV. Este estudio muestra que dabigatrán

es una terapia coste-efectiva frente a warfarina, obteniendo un RCEI de 17.581€/AVAC.

De una manera similar, Restovic *et al.* (2012)⁸ realiza un análisis de coste-efectividad de rivaroxaban frente a acenocumarol, obteniendo un RCEI de 11.274€/AVAC, lo que posiciona a rivaroxaban como una terapia coste-efectiva frente a acenocumarol.

En relación a la comparación entre ACOD, en el artículo de Fontcuberta *et al.* (2015)¹⁰ se lleva a cabo un estudio de coste-efectividad en donde se evalúa apixaban frente a rivaroxaban para la población española con FANV. En este análisis apixaban resulta una estrategia coste-efectiva frente a rivaroxaban, obteniendo un RCEI de 2.347€/AVAC. En otro estudio reciente de Monreal *et al.* (2016)²⁵ que comparaba el coste-utilidad de los tres ACOD frente a los AVK en España, se observó que los tres ACOD son coste-efectivos frente a acenocumarol y que dabigatrán es económicamente dominante frente a rivaroxaban y a apixaban²⁵.

Tal y como se puede observar, todos estos estudios sobre los ACOD frente a warfarina tienen un denominador común: los ACOD demuestran ser terapias coste-efectivas frente a warfarina. Con esto se constata que los resultados del presente estudio son coherentes ya que siguen la misma tendencia que los análisis publicados previamente^{7,8,10,25}, aunque éstos no estudien una subpoblación específica como sería el caso de los pacientes con edad avanzada que, como hemos mencionado, representa el núcleo de pacientes con la mayor prevalencia de la arritmia y que, por tanto, concentra indicaciones y gasto sanitario.

Limitaciones del estudio

El estudio presenta limitaciones propias de un análisis de coste-efectividad, ya que en este tipo de análisis no se incluyen costes sociales como el cuidado por parte de los familiares, o los costes derivados de las posibles modificaciones de la vivienda del paciente afectado, además, este tipo de costes son de una mayor dificultad para cuantificar. Esta falta de información podría distorsionar los resultados, subestimando beneficios del tratamiento más eficaz. Por ejemplo, la inclusión de costes de

invalidez o del coste derivado de las consultas médicas para el seguimiento posterior al episodio, son valores que podrían favorecer los RCEI de dabigatrán.

Por otro lado, dado que no existen ensayos clínicos que comparen directamente los tratamientos, los resultados del análisis están sujetos a una comparación indirecta de la eficacia y seguridad de cada fármaco. Las comparaciones indirectas están sujetas a las limitaciones tradicionales de dichos análisis con respecto a validez. La más importante de ellas, que las poblaciones estudiadas en cada ensayo clínico son distintas. Además, los datos clínicos introducidos proceden de ensayos internacionales que incluyen participantes españoles, pero no son específicos de la población española.

CONCLUSIONES

Este análisis reveló que, desde la perspectiva del sistema sanitario español, los ACOD son coste-efectivos en comparación con warfarina en el tratamiento de la FANV para pacientes que ven incrementado su riesgo de ictus por ser de una edad más avanzada. Además, en la comparación entre ACOD, dabigatrán resultó ser dominante sobre rivaroxaban para este subgrupo de pacientes. Los beneficios de dabigatrán en el presente análisis se reflejan en un aumento de los años de vida ganados y de los AVAC. ■

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. García-Bragado, al Dr. Gómez Doblas, al Dr. Quirós y al Dr. Sanmartín por su opinión para la validación del modelo estudiado. A Nancy Schoenherr por su colaboración en el desarrollo del estudio.

Fuente de Financiación

Este estudio ha contado con financiación de Boehringer Ingelheim España, para la redacción, análisis y revisión del manuscrito, así como tareas de secretaría.

Conflicto de intereses

José R. González Juanatey es empleado del Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, A Coruña, España. José Mateo es empleado del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona, España. Stéphane Soulard y Natalia Malé son empleados de Boehringer Ingelheim España, S.A.



REFERENCIAS

- 1 García-Castelo A, García-Seara J, Otero-Raviña F, et al. Prognostic impact of atrial fibrillation progression in a community study: AFBAR Study (Atrial Fibrillation in the Barbanza Area Study). *Int J Cardiol.* 2011;153:68-73.
- 2 García-Acuña JM, González-Juanatey JR, Alegría E, González I, Listerri JL. La fibrilación auricular permanente en las enfermedades cardiovasculares en España. Estudio CARDIOTENS 1999. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55:943-952.
- 3 Gómez-Doblas JJ, Muñoz J, Martín JJA, et al. Prevalencia de fibrilación auricular en España. Resultados del estudio OFRECE. *Rev Esp Cardiol.* 2014;67:259-269.
- 4 Rodríguez-Mañero M, López-Pardo E, Cordero A, et al. Clinical profile and outcomes in octogenarians with atrial fibrillation: A community-based study in a specific European health care area. *Int J Cardiol.* 2017;243:211-215.
- 5 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;137:263-272.
- 6 Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e44S-e88S.
- 7 González-Juanatey JR, Álvarez-Sabín J, Lobos JM, et al. Análisis coste-efectividad de dabigatrán para la prevención de ictus y embolia sistémica en fibrilación auricular no valvular en España. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65:901-910.
- 8 Restovic G, Carcedo D, McLeod EJ, Guillermin ALG, Evers T. Cost-Effectiveness of Rivaroxaban Versus Acenocoumarol in the Stroke Prevention in Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation in the Spanish Setting. *Value Health.* 2012;5:A375.
- 9 Barón-Esquivias G, Escolar G, Zamorano JL, et al. Cost-effectiveness analysis comparing Apixaban and Acenocoumarol in the prevention of stroke in patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation in Spain. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2015;68:680-690.

- 10 Fontcuberta CC, Nicolás LB, Albaladejo GE, De Salas-Cansado M, Rubio-Rodríguez D, Rubio-Terrés C. Análisis de coste-efectividad de apixabán frente a rivaroxabán en la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular en España. *Pharmacoeconomics*. 2015;12:93-103.
- 11 Sorensen SV, Dewilde S, Singer DE, Goldhaber SZ, Monz BU, Plumb JM. Cost-effectiveness of warfarin: trial versus “real-world” stroke prevention in atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2009;157:1064-1073.
- 12 Eikelboom J, Wallentin L, Connolly S, 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;123:2363-2372.
- 13 Halperin J, Hankey G, Wohdyla D, et al. Efficacy and safety of Rivaroxaban compared with Warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban once daily, oral, direct Factor Xa inhibition compared with Vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation (ROCKET AF). *Circulation*. 2014;130:138-146.
- 14 Kansal AR, Sharma M, Bradley-Kennedy C, et al. Dabigatran versus rivaroxaban for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation in Canada. Comparative efficacy and cost-effectiveness. *Thromb Haemost*. 2012;108:672-682.
- 15 National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Final Appraisal Determination. Dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA249/documents/atrial-fibrillation-dabigatran-etexilate-final-appraisal-determination3>
- 16 Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L. Randomized Evaluation of Long-Term anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med*. 2010;363:1875-1876.
- 17 Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-891.
- 18 Zheng Y, Sorensen SV, Gonschior AK, et al. Comparison of the cost-effectiveness of new oral anticoagulants for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation in a UK setting. *Clin Ther*. 2014;36:2015-2028.e2.
- 19 Anguita Sánchez M, Bertomeu Martínez V, Cequier Fillat Á. Quality of Vitamin K Antagonist Anticoagulation in Spain: Prevalence of Poor Control and Associated Factors. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015;68:761-768.
- 20 Instituto Nacional de Estadística. Tasa de mortalidad de la población de España. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?path=/t20/p319a/serie/p01/l0/&file=01001.px>
- 21 López-Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, et al. Spanish recommendations on economic evaluation of health technologies. *Eur J Health Econ*. 2010;11:513-520.
- 22 Instituto Nacional de Estadística. Índice de Precios de Consumo. Disponible en: <http://www.ine.es/calcula/>
- 23 BOT Plus. Base de datos de medicamentos. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2016. Accesible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/>
- 24 National Institute for Health and Clinical Excellence. Appraising life-extending, end of life treatments. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/media/E4A/79/SupplementaryAdviceTACEoL.pdf>
- 25 Monreal-Bosch M, Soulard S, Crespo C, Brand S, Kansal A. Comparación del coste-utilidad de los anticoagulantes orales de acción directa en la prevención de ictus en la fibrilación auricular no valvular en España. *Rev Neurol*. 2017;64:247-256.