



[www.elsevier.es/ap](http://www.elsevier.es/ap)



ORIGINAL

## Análisis coste-utilidad de apixabán frente al ácido acetilsalicílico en la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular en España



Ginés Escolar-Albaladejo<sup>a</sup>, Gonzalo Barón-Esquivias<sup>b</sup>, José Luis Zamorano<sup>c</sup>, Lourdes Betegón-Nicolás<sup>d</sup>, Cristina Canal-Fontcuberta<sup>d</sup>, Marina de Salas-Cansado<sup>e</sup>, Darío Rubio-Rodríguez<sup>f</sup> y Carlos Rubio-Terrés<sup>f,\*</sup>

<sup>a</sup> Hospital Clínic, Barcelona, España

<sup>b</sup> Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

<sup>c</sup> Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

<sup>d</sup> Departamento de Economía de la Salud, Bristol-Myers Squibb España, Madrid, España

<sup>e</sup> Pfizer España, Madrid, España

<sup>f</sup> Health Value, Madrid, España

Recibido el 6 de mayo de 2014; aceptado el 28 de abril de 2015

Disponible en Internet el 30 de enero de 2016

### PALABRAS CLAVE

Apixabán;  
Ácido acetilsalicílico;  
Coste-utilidad;  
Fibrilación auricular  
no valvular

### Resumen

**Objetivo:** Evaluar el coste-utilidad de apixabán frente al ácido acetilsalicílico (AAS) en la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) con contraindicación de antagonistas de la vitamina K en España.

**Métodos:** Se adaptó un modelo de Markov, simulando toda la vida del paciente. Los datos de eficacia y seguridad provienen del ensayo clínico AVERROES. Perspectivas del análisis: Sistema Nacional de Salud (SNS) y sociedad. El coste de los medicamentos se calculó según las dosis recomendadas. Los costes de las complicaciones y el manejo de la FANV proceden de fuentes españolas.

**Resultados:** Si una cohorte de 1.000 pacientes con FANV fuese tratada durante toda su vida con apixabán en lugar de AAS, se evitarían 48 ictus isquémicos, 10 embolismos sistémicos y 53 muertes relacionadas. Cada paciente tratado con apixabán obtendría más años de vida ganados (0,303 AVG) y más años de vida ajustados por calidad (0,277 AVAC ganados). Los costes para el SNS serían superiores con apixabán (1.742 € más por paciente), pero la inclusión de los costes informales generaría 2.887 € de ahorro por paciente. El resultado sería un coste por AVG y AVAC ganado de 5.749 € y 6.289 € respectivamente para el SNS, siendo apixabán dominante (más eficaz con menos costes que AAS) desde la perspectiva de la sociedad. Los análisis de sensibilidad confirmaron la estabilidad del caso base.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [crubioterres@healthvalue.org](mailto:crubioterres@healthvalue.org) (C. Rubio-Terrés).

**Conclusiones:** Según el presente modelo, apixabán sería un tratamiento coste-efectivo en comparación con AAS en la prevención del ictus en pacientes con FANV en España.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## KEYWORDS

Apixaban;  
Acetylsalicylic acid;  
Cost-effectiveness;  
Non-valvular atrial  
fibrillation

## Cost-effectiveness analysis of apixaban versus acetylsalicylic acid in the prevention of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation in Spain

### Abstract

**Objective:** To assess the cost-effectiveness of apixaban versus acetylsalicylic acid (ASA) in stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAF) with contraindications of vitamin K antagonists in Spain.

**Methods:** A Markov model was adapted, simulating the patient's lifetime. The safety and efficacy of the drugs were obtained from AVERROES clinical trial. The analysis was done from the Spanish National Health System (NHS) and societal perspective. The cost of drugs was calculated according to the recommended doses. The cost of NVAF complications and disease management was obtained from Spanish sources.

**Results:** In a cohort of 1,000 patients with NVAF, during their lifetime numerous complications could be avoided with apixaban versus ASA (48 ischemic strokes, 10 systemic embolism and 53 related deaths). In each patient treated with apixaban more life-years (0.303 LYG) and more quality-adjusted life-years (0.277 QALYs) could be gained. Apixaban would generate more costs per patient for the NHS (€ 1,742 per patient) but savings would result from the social perspective (€ 2,887 saved per patient). The cost per LYG and QALY gained would be of € 5,749 and € 6,289 for the NHS. Apixaban would be dominant (more effective with less costs than ASA) from the societal perspective. The results were stable in both deterministic and probabilistic sensitivity analyses.

**Conclusions:** According to this model, when costs and estimated lifetime outcomes achieved with apixaban are compared with those of ASA, apixaban was assessed to be a cost-effective treatment for the prevention of stroke in patients with NVAF in Spain.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

La fibrilación auricular (FA) es una arritmia cardiaca asociada al envejecimiento, la hipertensión arterial, las valvulopatías y otras cardiopatías<sup>1</sup>. La fibrilación auricular no valvular (FANV) comprende los casos en los que la alteración del ritmo se produce en ausencia de valvulopatía mitral reumática, de una válvula cardiaca artificial, o de reparación de la válvula mitral<sup>2</sup>. La FA está asociada a un mayor riesgo de muerte (el doble que sin FA), enfermedad cerebrovascular (5 veces mayor) y embolismo sistémico<sup>1</sup>.

La prevalencia de FA en la población general española se estima en un 2%<sup>1</sup>, un 4,4% en mayores de 40 años<sup>3</sup> y alcanza el 11,1% en mayores de 79 años<sup>4</sup>.

La carga económica de la FA es elevada, habiéndose estimado el coste medio anual de un paciente con FA en España en torno a los 2.365 €. El impacto económico del ictus isquémico de origen cardioembólico, según un reciente estudio observacional y prospectivo en 5 servicios de Neurología de hospitales de la región de Madrid, durante los primeros 38 días desde el ingreso es de 13.353 €. Los costes determinantes fueron los debidos a la estancia hospitalaria y a la rehabilitación al alta<sup>5</sup>.

Los costes directos no sanitarios del ictus, debidos a los cuidados informales del paciente con secuelas, son también

relevantes y oscilan, según su gravedad, entre 252 y 1.031 € en la fase aguda (2 semanas) y entre 1.367 y 1.942 € mensuales en el seguimiento posterior del paciente afectado (de por vida)<sup>6</sup>.

Los antagonistas de la vitamina K (AVK) (acenocumarol y warfarina) son actualmente el tratamiento estándar en la prevención del ictus en los pacientes con FA<sup>1</sup>; sin embargo, en las nuevas guías médicas publicadas ya se comienza a considerar a los nuevos anticoagulantes orales como primer escalón terapéutico. El ácido acetilsalicílico (AAS) solo lo recomienda la Sociedad Europea de Cardiología en los pacientes con FA sin factores de riesgo de accidente cerebrovascular (puntuación CHADS<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>c</sub> = 0); pero como el riesgo de estos pacientes es bajo, también puede optarse por no administrar tratamiento antitrombótico<sup>1</sup>. Igualmente se recomienda en los pacientes en los que están contraindicados los AVK, reduciendo un 20% el riesgo de ictus en la FA<sup>7</sup>. La contraindicación de los AVK puede deberse a la dificultad de controlar el INR regularmente, a problemas en el mantenimiento del control de INR durante el tratamiento, a si se prevé que el paciente podría no entender o seguir adecuadamente las instrucciones del tratamiento con AVK o de preverse dificultades para contactar con el paciente si se precisa un cambio de dosis<sup>8</sup>.

Apixabán es un nuevo anticoagulante de administración oral que ejerce una potente inhibición directa y muy selectiva del factor Xa, reduciendo la conversión de protrombina en trombina<sup>9</sup>. Apixabán es el único nuevo anticoagulante oral que dispone de un ensayo clínico frente a AAS. El estudio AVERROES es un ensayo clínico aleatorizado a doble ciego<sup>8</sup> que compara apixabán y AAS en 5.599 pacientes con FANV<sup>8</sup>. Los resultados indicaron que apixabán (5 mg 2 veces al día) fue superior al AAS (81-324 mg/día) en la prevención del ictus y el embolismo sistémico (HR 0,45; IC 95% 0,32-0,62;  $p < 0,001$ ), y en el parámetro de eficacia compuesto por ictus, embolismo sistémico, infarto de miocardio y muerte cardiovascular (HR 0,66; IC 95% 0,53-0,83;  $p < 0,001$ )<sup>8</sup>.

Las diferencias de eficacia observadas entre apixabán y el AAS podrían tener un impacto sanitario y económico. Por ello se desarrolló este estudio, con el objetivo de analizar el resultado de la prevención del ictus y de la embolia sistémica con apixabán o AAS en pacientes adultos con FANV con uno o más factores de riesgo tales como: ictus o ataque isquémico transitorio (AIT) previo; edad  $\geq 75$  años; hipertensión; diabetes mellitus, e insuficiencia cardiaca sintomática ( $\geq$  Clase 2, escala NYHA) en términos de coste-utilidad.

## Métodos

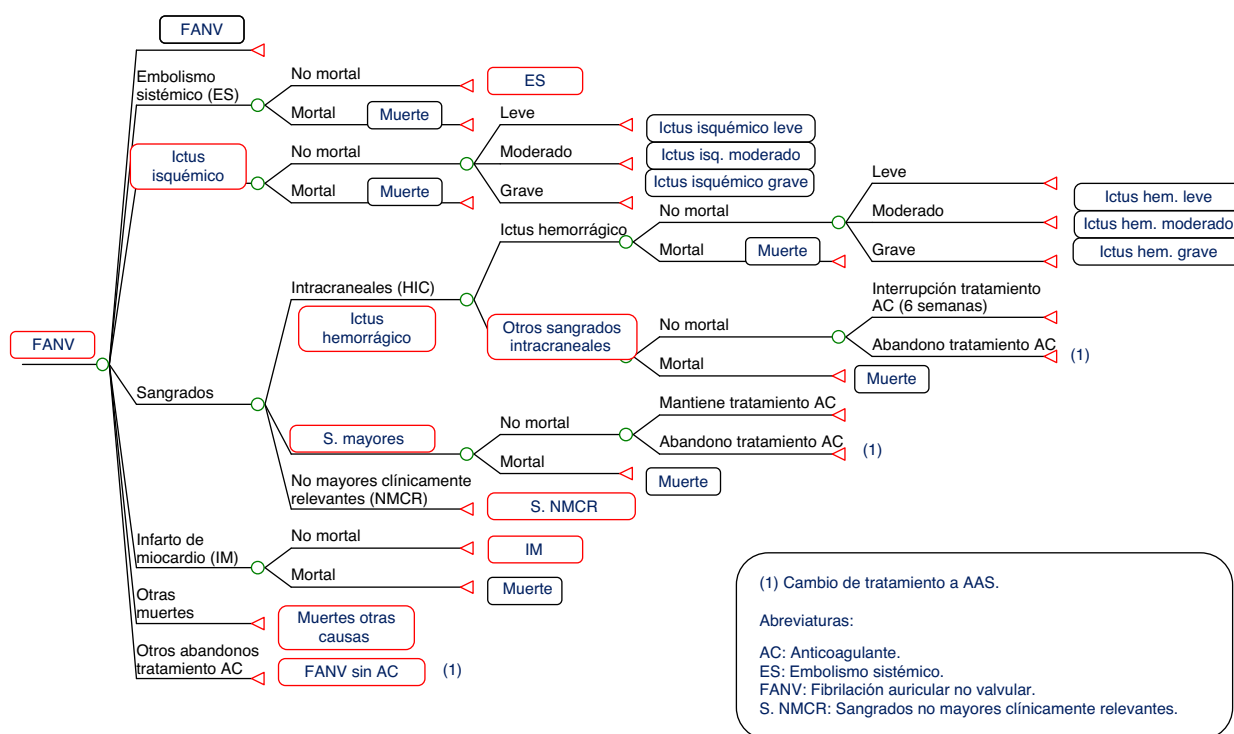
El análisis coste-utilidad es un método útil para la toma de decisiones del Sistema Nacional de Salud (SNS), que permite comparar la eficiencia de los fármacos y calcular el coste

incremental de ganar un año de vida (AVG) o un año de vida ajustado por la calidad de vida (AVAC). Se efectúa mediante modelos económicos que, por métodos matemáticos, simulan la evolución a largo plazo de cohortes de pacientes virtuales. Los modelos se construyen teniendo en cuenta la eficacia y seguridad de los ensayos clínicos e incorporando la utilización de recursos y costes sanitarios específicos del país, según la evidencia publicada y la práctica clínica<sup>10</sup>.

Este estudio analizó una cohorte hipotética de pacientes con las características de los incluidos en el estudio AVERROES: pacientes con contraindicación de los AVK – un 41,5% eran mujeres—, con una edad media de 70 años y CHADS<sub>2</sub> medio de 2,0, seguidos durante 1,1 años.

El modelo económico recoge la evolución de por vida (con una esperanza de vida de 80,4 años para ambos sexos) de una cohorte de 1.000 pacientes con FANV<sup>11,12</sup>. Es un modelo de Markov, que es el tipo de modelo más adecuado para simular las enfermedades crónicas<sup>13</sup> (fig. 1). La simulación se realiza en ciclos de 6 semanas (tiempo estimado para el reinicio del tratamiento anticoagulante después de un sangrado) y los pacientes pueden estar en 10 estados de salud principales: 1) FANV; 2) ictus isquémico; 3) ictus hemorrágico; 4) otros sangrados intracraniales; 5) otros sangrados mayores; 6) sangrados no mayores clínicamente relevantes; 7) infarto de miocardio; 8) embolismo sistémico; 9) FANV con abandono del tratamiento antiagregante/anticoagulante, y 10) muertes por otras causas distintas de las complicaciones mencionadas anteriormente. Los ictus (isquémicos o hemorrágicos) se clasifican como

(A) Evolución del paciente con FANV.



**Figura 1** Modelo económico de Markov de la prevención del ictus en pacientes con FANV.

Los pacientes que pasan al estado FANV sin AC, regresan al esquema (A). Los pacientes que pasan a los estados IM o ES pueden morir *a posteriori* a consecuencia de esas complicaciones. (B) Evolución del paciente con ictus (isquémico o hemorrágico).

(B) Evolución del paciente con ictus (isquémico o hemorrágico).

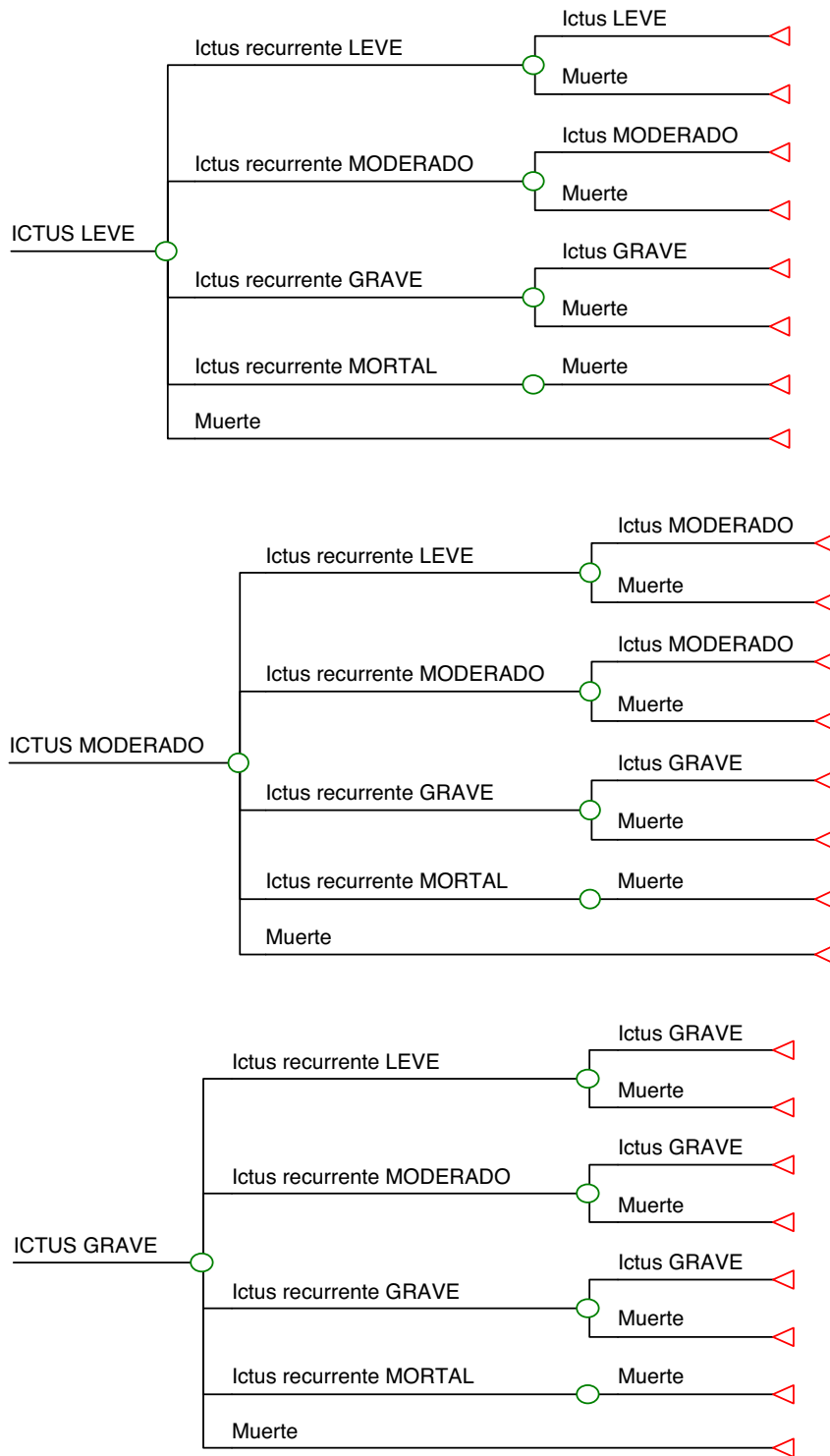


Figura 1 (Continuación)

leves, moderados y graves. Toda la cohorte está inicialmente en el estado FANV y, en cada ciclo, permanecen en FANV o van transitando a otros estados, según unas determinadas probabilidades de transición. Estas probabilidades dependen de la eficacia (prevención de ictus y otras complicaciones vasculares, recurrencias o muertes) y la seguridad

(sangrados) de los fármacos comparados; se han obtenido principalmente del estudio AVERROES<sup>8</sup> y de otras fuentes cuando ha sido preciso<sup>14-22</sup> (tabla 1). En el modelo, cada paciente solo puede sufrir una complicación por ciclo y una recurrencia del ictus (isquémico o hemorrágico). Las tasas de complicaciones con AAS frente a apixabán, por

**Tabla 1** Población y riesgos considerados en el modelo de Markov

Ítem	Promedio	Intervalo	Referencias
<b>Características de la población</b>			
<i>Pacientes en los que están contraindicados los AVK</i>	Sí	-	8
<i>Mujeres (%)</i>	41,5	-	8
<i>Edad media (años)</i>	70	-	8
<i>CHADS<sub>2</sub> medio</i>	2,0	-	8
<b>Tasas de complicaciones (por 100 personas-año)<sup>a</sup></b>			
<i>Ictus (excluyendo ictus hemorrágicos)</i>		-	8
Apixabán	1,374		
AAS	3,103	-	8
<i>Infarto de miocardio</i>		-	8
Apixabán	0,760		
AAS	0,890	-	8
<i>Embolismo sistémico</i>		-	8
Apixabán	0,060		
AAS	0,410	-	8
<i>Otras hospitalizaciones CV<sup>b</sup></i>		-	8
Apixabán	10,460		
AAS	12,087	-	8
<i>Otros abandonos del tratamiento AC<sup>b</sup></i>		-	8
Apixabán	17,310		
AAS	19,012	-	8
<i>Sangrado IC</i>		-	8
Apixabán	0,344		
AAS	0,348	-	8
<i>Otros sangrados mayores</i>		-	8
Apixabán	1,066		
AAS	0,571	-	8
<i>Sangrados NMCR</i>		-	8
Apixabán	3,113		
AAS	2,371	-	8
<i>Recurrencia del ictus isquémico</i>	4,100	-	21
<i>Recurrencia del ictus hemorrágico</i>	2,996	-	21
<b>HR de AAS frente a apixabán</b>			
<i>Ictus (excluyendo ictus hemorrágicos)</i>	2,270	1,590-3,230	8
<i>Infarto de miocardio</i>	1,163	0,676-2,000	8
<i>Embolismo sistémico</i>	6,83	1,47-33,33	8
<i>Otras hospitalizaciones CV<sup>b</sup></i>	1,155	0,992-1,345	8
<i>Otros abandonos del tratamiento AC<sup>b</sup></i>	1,099	0,972-1,241	8
<i>Sangrado IC</i>	1,013	0,439-2,337	8
<i>Otros sangrados mayores</i>	0,535	0,302-0,947	8
<i>Sangrados no mayores clínicamente relevantes</i>	0,762	0,563-1,030	8
<i>Abandono del tratamiento AC</i>	1,099	0,972-1,241	8
<i>Riesgo adicional de mortalidad</i>			
FANV	1,34	-	17
Ictus (leve/moderado/grave)	3,18/5,84/15,75	-	18
IM (hombres/mujeres)	4,16/2,56	-	19
Embolismo sistémico	1,34	-	15
<i>Factor de ajuste del riesgo de ictus por cada década de vida</i>	1,40	-	22
<i>Factor de ajuste del riesgo de sangrados por cada década de vida</i>	1,97	-	14
<i>Ictus hemorrágicos en los s. IC (apixabán) (%)</i>	55	-	8
<i>Ictus hemorrágicos en los s. IC (AAS) (%)</i>	55	-	8
<i>Sangrados GI en los otros s. mayores (apixabán)(%)</i>	35	-	8
<i>Sangrados GI en los otros s. mayores (AAS) (%)</i>	39	-	8
<b>No tratamiento después del abandono<sup>c</sup></b>			
<i>Tasa de ictus isquémico (por 100 personas-año)</i>	4,186	-	20
<i>Tasa de IM (por 100 personas-año)</i>	1,003	-	20

AAS: ácido acetilsalicílico; AC: anticoagulante; AVK: anticoagulantes antagonistas de la vitamina K (acenocumarol); CV: cardiovasculares; FANV: fibrilación auricular no valvular; GI: gastrointestinal; HR: *hazard ratio*; IC: intracraneal; IM: infarto de miocardio; NMCR: sangrados no mayores clínicamente relevantes.

<sup>a</sup> Ajustadas por CHADS<sub>2</sub>.

<sup>b</sup> No debidas a ictus o IM.

<sup>c</sup> Se consideró la ausencia de tratamiento con AAS después del abandono del tratamiento con AAS debido a sangrados mayores u otros motivos.

**Tabla 2** Utilidades consideradas en el modelo de Markov

Ítem	Promedio	Fuente
<i>Utilidades de los estados de Markov</i>		
Fibrilación atrial no valvular (basal)	0,7270	23
Ictus leve <sup>a</sup>	0,6151	23
Ictus moderado <sup>a</sup>	0,5646	23
Ictus grave <sup>a</sup>	0,5142	23
Embolismo sistémico	0,6265	23
Infarto de miocardio	0,6098	23
<i>Pérdida de utilidades (duración)</i>		
Sangrado intracraneal	0,1511 (6 semanas)	23
Otros sangrados mayores	0,1511 (2 semanas)	23,24
Sangrados NMCR	0,0582 (2 días)	23,24
Hospitalización por otras causas CV	0,1276 (6 días)	23
Uso de apixabán	0,0000	Estimación

CV: cardiovasculares; NMCR: sangrados no mayores clínicamente relevantes.

<sup>a</sup> Isquémico o hemorrágico.

100 personas-año y sus *hazard ratios* (HR) figuran en la [tabla 1](#).

La mortalidad general en población de menos o más de 75 años se obtuvo ajustando datos españoles de mortalidad publicados<sup>12</sup> a una función de Gompertz para predecir la mortalidad por cualquier causa y excluir la debida a ictus y hemorragias, evitando así el doble recuento.

Se consideró que después del abandono del tratamiento antiagregante/anticoagulante (AAS/apixabán) por sangrados mayores y hemorragia intracraneal, no se recibiría otro tratamiento.

Las diferencias de efectividad de los tratamientos se midieron en AVG y AVAC ganados. Las utilidades de los estados de salud (según la percepción del paciente) empleados para calcular los AVAC se obtuvieron de un estudio del Reino Unido que aplicó el cuestionario de calidad de vida EQ-5D en pacientes con fibrilación auricular<sup>23</sup>. Estas utilidades y la pérdida de utilidades asociada a las complicaciones consideradas en el modelo, obtenidas igualmente de la bibliografía<sup>24</sup>, figuran en la [tabla 2](#).

El uso de recursos y los costes unitarios se obtuvieron de fuentes españolas (€ de 2012). El análisis coste-utilidad se hizo desde 2 perspectivas: SNS (solo costes directos sanitarios) y la sociedad (incluyendo también costes directos no sanitarios). Los costes directos sanitarios incluidos fueron ([tabla 3](#)): fármacos<sup>25,26</sup>; episodios agudos<sup>6,27</sup> y tratamiento posterior de las complicaciones vasculares<sup>28,29</sup>; dispepsia (1,67% con apixabán y 1,58% con AAS)<sup>8,16,30</sup> y necesidad de monitorización renal anual asociada a los tratamientos (se asumen el 100% para apixabán y 0% para AAS)<sup>31</sup>, y los asociados a las consultas rutinarias de los pacientes con FANV. El coste de los medicamentos (precio de venta al público [PVPiva] con un 7,5% de deducción)<sup>26</sup> se calculó según las dosis recomendadas en sus fichas técnicas (apixabán: 10 mg/día; AAS: 150 mg/día)<sup>25</sup>. Se consideró que todos los pacientes acuden a una consulta trimestral de seguimiento rutinario de la FA (dato basado en la práctica clínica y validado mediante panel de expertos). El coste de las complicaciones de la FANV en su fase aguda (grupos relacionados por el diagnóstico [GRD]) se obtuvo de la media de los precios públicos de las comunidades autónomas, y el

coste del tratamiento después de la fase aguda de las complicaciones se obtuvo de otras fuentes españolas<sup>6,28,29</sup> ([tabla 3](#)). Respecto a los costes directos no sanitarios, desde la perspectiva de la sociedad, se incluyeron los derivados de los cuidados informales (ayuda al paciente dependiente y reforma de la vivienda) de los pacientes que sufren un ictus isquémico o hemorrágico<sup>6</sup> ([tabla 3](#)).

Con el objetivo de convertir los costes (directos e indirectos) y los resultados sanitarios que se producirán en el futuro —a lo largo de la vida de los pacientes— en valores del año presente, se aplicó una tasa de descuento del 3,5% anual para los costes y los resultados sanitarios<sup>32</sup>.

Se analizó un caso base, con los valores medios de todos los parámetros, desde la perspectiva del SNS y de la sociedad.

Para comprobar la estabilidad de los resultados del caso base, se realizaron análisis de sensibilidad univariantes (en cada análisis de sensibilidad se modifica el valor basal de una variable aplicando sus valores extremos) para las variables del modelo indicadas en las [tablas 1-3](#). Finalmente, se efectuó un análisis probabilístico (simulación de Monte Carlo con 2.000 simulaciones en una cohorte de 1.000 pacientes) que incluyó al mismo tiempo todas esas variables, ajustadas a las distribuciones estadísticas pertinentes en cada caso (generalmente, beta para probabilidades de transición y utilidades, y gamma para costes).

El modelo se hizo mediante Microsoft Excel.

## Resultados

### Episodios evitados

En una cohorte de 1.000 pacientes con FANV, con apixabán en comparación con AAS, se evitarían 48 ictus isquémicos, 10 embolismos sistémicos y 53 muertes relacionadas con episodios tromboembólicos o hemorrágicos. Por el contrario, con apixabán se producirían más sangrados mayores no intracraneales (n = 33) y más sangrados no mayores clínicamente relevantes (n = 61) ([tabla 4](#)).

Tabla 3 Costes considerados en el modelo de Markov

	Coste (€)	Unidad	Duración	Fuente
<b>Control rutinario</b>	35,32	Por consulta	NA	Precios públicos de las CCAA <sup>a</sup>
<b>Ictus</b>				
<i>Costes directos</i>				
<i>Leve</i>				
Fase aguda	5.970,09	Por episodio	2 semanas	Precios públicos de las CCAA <sup>a</sup>
Mantenimiento	120,01	Mensual	De por vida	28
<i>Moderado</i>				
Fase aguda	6.281,38	Por episodio	2 semanas	Precios públicos de las CCAA <sup>a</sup>
Mantenimiento	742,59	Mensual	De por vida	28
<i>Grave</i>				
Fase aguda	6.951,01	Por episodio	2 semanas	Precios públicos de las CCAA <sup>a</sup>
Mantenimiento	2.081,85	Mensual	De por vida	28
<i>Mortal</i>				
	5.910,08	Por episodio	NA	Precios públicos de las CCAA <sup>a</sup>
<i>Costes indirectos</i>				
<i>Leve</i>				
Fase aguda	252,39	Por episodio	2 semanas	6
Mantenimiento	1.367,57	Mensual	De por vida	6
<i>Moderado</i>				
Fase aguda	666,11	Por episodio	2 semanas	6
Mantenimiento	1.789,53	Mensual	De por vida	6
<i>Grave</i>				
Fase aguda	1.031,69	Por episodio	2 semanas	6
Mantenimiento	1.942,61	Mensual	De por vida	6
<b>Ictus hemorrágico</b>				
<i>Costes directos</i>				
<i>Leve</i>				
Fase aguda	7.575,44	Por episodio	2 semanas	Precios públicos de las CCAA <sup>a</sup>
Mantenimiento	120,01	Mensual	De por vida	28
<i>Moderado</i>				
Fase aguda	7.886,73	Por episodio	2 semanas	Precios públicos de las CCAA <sup>a</sup>
Mantenimiento	742,59	Mensual	De por vida	28
<i>Grave</i>				
Fase aguda	8.556,36	Por episodio	2 semanas	Precios públicos de las CCAA <sup>a</sup>
Mantenimiento	2.081,85	Mensual	De por vida	28
<i>Mortal</i>				
	7.515,44	Por episodio	NA	Precios públicos de las CCAA <sup>a</sup>
<i>Costes indirectos</i>				
<i>Leve</i>				
Fase aguda	252,39	Por episodio	2 semanas	6
Mantenimiento	1.367,57	Mensual	De por vida	6
<i>Moderado</i>				
Fase aguda	666,11	Por episodio	2 semanas	6
Mantenimiento	1.789,53	Mensual	De por vida	6



Tabla 3 (continuación)

	Coste (€)	Unidad	Duración	Fuente
Grave				
Fase aguda	1.031,69	Por episodio	2 semanas	6
Mantenimiento	1.942,61	Mensual	De por vida	6
<b>Otros sangrados intracraneales</b>	7.515,44	Por episodio	NA	Precios públicos de las CCAA <sup>a</sup>
<b>Otros sangrados mayores</b>				
Sangrados GI	3.431,91	Por episodio	NA	27
No intracraneales/GI	3.431,91	Por episodio	NA	27
<b>Sangrados NMCR</b>	2.304,66	Por episodio	NA	27
<b>IM</b>				
Fase aguda	10.513,37	Por episodio	NA	Precios públicos de las CCAA <sup>a</sup>
Mantenimiento	164,81	Mensual	De por vida	28
<b>ES</b>				
Fase aguda	2.846,50	Por episodio	2 semanas	Precios públicos de las CCAA <sup>a</sup>
Mantenimiento	116,84	Mensual	De por vida	29
<b>Otras hospitalizaciones CV</b>	4.729,67	Por episodio	NA	Precios públicos de las CCAA <sup>a</sup>
<b>Coste de la dispepsia</b>	27,39	Mensual	NA	30
<b>Coste de la monitorización renal</b>	14,76	Anual	NA	31
<b>Coste mensual por dispepsia y monitorización renal</b>				
Apixabán	1,69	Mensual	NA	Calculado: por la monitorización renal y el coste de la dispepsia
AAS	0,43	Mensual	NA	
<b>Coste farmacológico medio diario</b>				
			(PVPiva - 7,5% de descuento)	
Apixabán	3,03	Diario	NA	25
AAS	0,10	Diario	NA	25

AAS: ácido acetilsalicílico; CCAA: comunidades autónomas; CV: cardiovascular; ES: embolismo sistémico; GI: gastrointestinal; IM: infarto de miocardio; NA: no aplicable; NMCR: no mayor clínicamente relevante; PVPiva: precio de venta al público con IVA.  
<sup>a</sup> Promedio del coste de los grupos relacionados por el diagnóstico (GRD) obtenidos de los precios públicos sanitarios de las 17 comunidades autónomas españolas.

Tabla 4 Número de complicaciones previstas en el seguimiento de por vida de una cohorte de 1.000 pacientes con FANV

Complicación	Apixabán	AAS	Diferencia
Ictus isquémicos	294	342	-48
Ictus hemorrágicos	11	10	1
Sangrados intracraneales	9	7	2
Embolismos sistémicos	55	65	-10
Otros sangrados mayores	59	26	33
Sangrados NMCR	171	110	61
Infartos de miocardio	90	87	3
Otras hospitalizaciones CV	1.337	1.289	48
Otros abandonos del tratamiento	709	675	34
Muertes por episodios (fase aguda)	50	50	0
Muertes por episodios (mantenimiento)	403	456	-53

AAS: ácido acetilsalicílico; CV: cardiovasculares; FANV: fibrilación auricular no valvular; NMCR: no mayores clínicamente relevantes.



**Tabla 5** Resultados del análisis de coste-utilidad de apixabán frente a AAS

	Apixabán	AAS	Diferencia
<i>Perspectiva del SNS</i>			
Años de vida	8,962	8,659	0,303
AVAC	6,337	6,060	0,277
Costes totales	20.172 €	18.430 €	1.742 €
Coste por AVG	5.749 €		
Coste de ganar un AVAC	6.289 €		
<i>Perspectiva de la sociedad<sup>a</sup></i>			
Años de vida	8,962	8,659	0,303
AVAC	6,337	6,060	0,277
Costes totales	33.421 €	36.308 €	-2.887 €
Coste por AVG	Domina apixabán <sup>b</sup>		
Coste de ganar un AVAC	Domina apixabán <sup>b</sup>		

AAS: ácido acetilsalicílico; AVAC: año de vida ajustado por la calidad vida; AVG: año de vida ganado; SNS: Sistema Nacional de Salud.

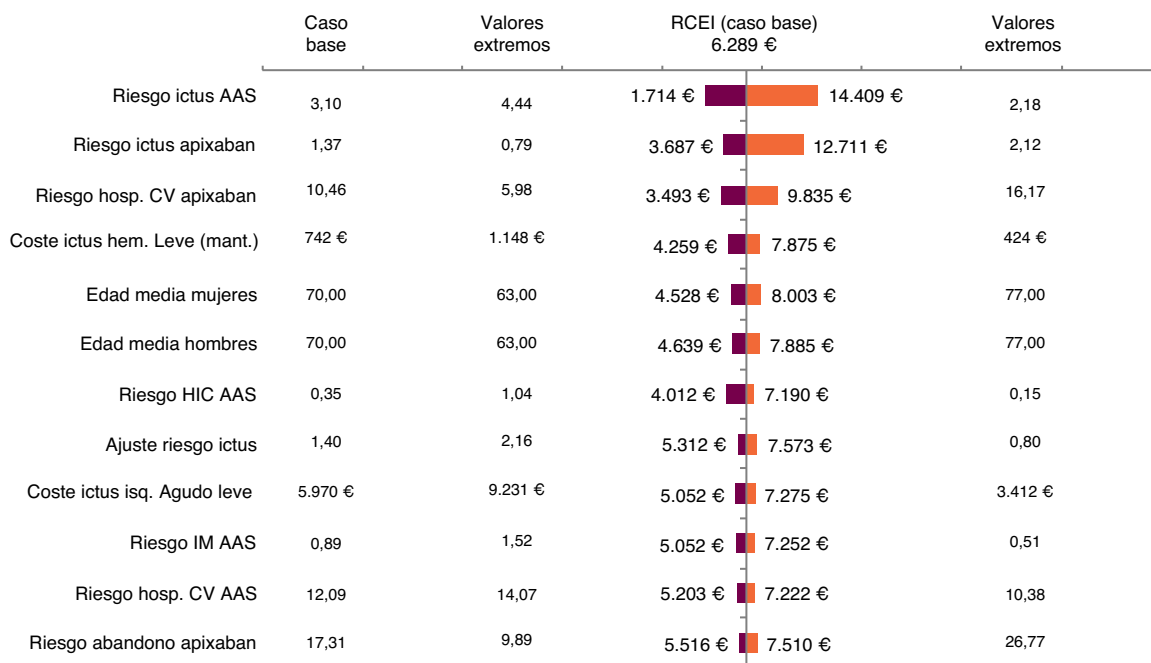
<sup>a</sup> Incluyendo los costes indirectos por ayuda al paciente dependiente por ictus.

<sup>b</sup> Apixabán es el tratamiento más eficaz (con mayor supervivencia y más AVAC) y esta mayor eficacia se obtiene con menores costes.

### Coste-utilidad

Por la reducción de la mortalidad y las complicaciones, cada paciente tratado con apixabán en vez de AAS ganaría más años de vida (0,303 AVG) y más años de vida ajustados por calidad (0,277 AVAC). Los costes para el SNS serían superiores con apixabán vs. AAS (1.742 € más por paciente). Sin embargo, al incluir en el análisis los costes informales, apixabán ahorraría respecto a AAS (2.887 € de ahorro por paciente). Con esta diferencia de costes y resultados, se

obtendría un coste incremental por AVG y AVAC ganado de 5.749 y 6.289 € para el SNS, y apixabán sería dominante (más eficaz con menos costes que el AAS) desde la perspectiva de la sociedad (tabla 5). Estos resultados indican que, en comparación con el AAS, apixabán es coste-efectivo en la prevención del ictus en pacientes con FANV en España, debido a que el coste por AVG o por AVAC ganado está por debajo de los 30.000 €, que es el umbral generalmente aceptado en España por debajo del cual se considera que un nuevo tratamiento es coste-efectivo<sup>33</sup>.



**Figura 2** Análisis de sensibilidad determinístico desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud. Diagrama de tornado (los valores extremos utilizados se indican en los recuadros). Se muestran los valores del caso base y los valores extremos utilizados en el análisis de sensibilidad. Los riesgos se expresan como tasa por 100 pacientes-año. AAS: ácido acetilsalicílico; CV: cardiovascular; hem.: hemorrágico; HIC: hemorragia intracraneal; IM: infarto de miocardio; isq.: isquémico; mant.: mantenimiento; RCEI: ratio coste-utilidad incremental (€ por AVAC ganado con apixabán frente a AAS) (€ de 2012).

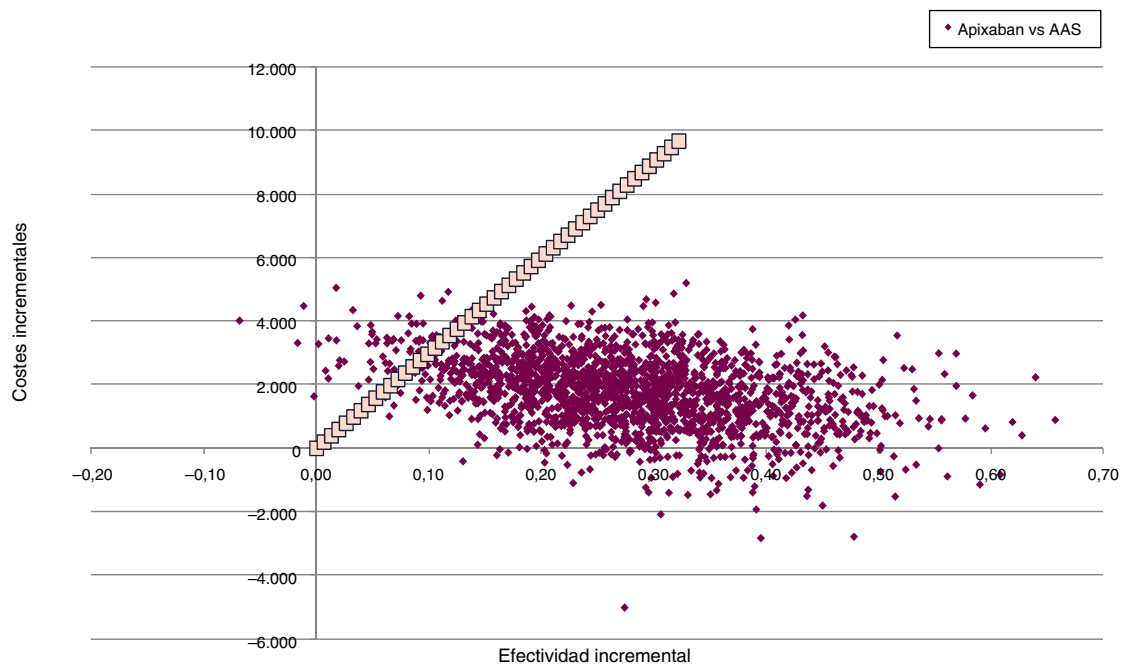


Figura 3 Análisis de sensibilidad probabilístico.

### Análisis de sensibilidad

Los análisis de sensibilidad confirmaron que apixabán es coste-efectivo frente al AAS. La variación en los parámetros más sensibles del estudio, como los riesgos y costes de las complicaciones con los tratamientos, no afectaron al resultado, ya que en todos los casos el coste por AVG y el coste por AVAC con el tratamiento más efectivo (apixabán) fue inferior a 30.000 € (fig. 2).

Según el análisis de sensibilidad probabilístico, la probabilidad de que apixabán sea coste-efectivo frente a AAS es del 97% (fig. 3).

### Discusión

Apixabán es un nuevo anticoagulante que disminuye el riesgo de ictus, embolismo sistémico, infarto de miocardio y muerte vascular en comparación con el AAS<sup>8</sup>.

Mediante los modelos farmacoeconómicos podemos realizar simulaciones de tratamientos sanitarios complejos que incluyen medicamentos. Dichos modelos económicos son útiles y necesarios cuando no se poseen ensayos clínicos pragmáticos, y cuando se quiere simular la evolución de una enfermedad más allá de la duración de los ensayos clínicos<sup>10</sup>. Los modelos de Markov, como el presente, son preferibles a los modelos determinísticos, principalmente en enfermedades crónicas como la FANV, ya que reproducen mejor la evolución clínica a largo plazo<sup>13</sup>.

De acuerdo con los resultados del modelo, apixabán es un tratamiento coste-efectivo en comparación con el AAS en la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con FANV con uno o más factores de riesgo tales como: ictus o AIT previos; edad  $\geq 75$  años; hipertensión; diabetes mellitus, e insuficiencia cardiaca sintomática ( $\geq$  Clase

2, escala NYHA) en España, ya que el coste por AVG o por AVAC ganado está muy por debajo de los 30.000 €. Este resultado es especialmente relevante si se tiene en cuenta el bajo coste de adquisición del AAS. Además, los resultados obtenidos están en línea con los publicados por otros autores, lo que avala el resultado indicativo de que apixabán es coste-efectivo en nuestro país<sup>34</sup>. Recientemente, se ha publicado un análisis para el Reino Unido que utilizó un modelo con la misma estructura que el adaptado al entorno sanitario español<sup>35</sup>. Se trata de un análisis de coste-efectividad que comparó apixabán con warfarina y AAS en la prevención del ictus en pacientes con FANV. De acuerdo con los resultados de este modelo, el coste de ganar un AVAC con apixabán frente al AAS fue de 7.196 £ (9.211 €). Este resultado es algo superior al obtenido en España (unos 6.300 €). Esta diferencia pudiera ser debida, entre otros motivos, a los diferentes costes unitarios de los GRD en España y el Reino Unido.

Para valorar este estudio debemos tener en cuenta tanto las limitaciones como las consistencias. Se trata de un modelo teórico que es, por definición, una simulación simplificada de la realidad. Entre las premisas del modelo destacan que las transiciones entre estados de salud se hacen en ciclos fijos de 6 semanas, que cada paciente solo puede sufrir una complicación por ciclo, y que solo se permite una recurrencia del ictus. No obstante, los datos de eficacia y de efectos adversos se han obtenido de un ensayo clínico aleatorizado realizado en 5.599 pacientes con FANV<sup>8</sup>, proporcionando un alto nivel de evidencia a ese respecto. Con relación a las demás fuentes del modelo, los datos disponibles de costes españoles provienen de los tarifarios de precios de las comunidades autónomas, de bases de datos<sup>25</sup> o bien de estudios observacionales<sup>6,27-31</sup>, por tanto con una menor calidad metodológica. Las utilidades se obtuvieron, del mismo modo, a partir de la mejor fuente disponible: el

catálogo de utilidades del Reino Unido, realizado mediante la administración del cuestionario de calidad de vida EQ-5D en 496 pacientes con infarto de miocardio y en 709 pacientes con ictus<sup>23</sup>.

Destaca el hecho de que apixabán es el tratamiento dominante (más eficaz, con menores costes que el AAS) cuando se incluyen los costes informales de los pacientes con secuelas por un ictus. Estos costes son de especial relevancia en esta enfermedad. Sin embargo, es una limitación del análisis desde la perspectiva social el hecho de que solo se incluyeran los costes indirectos del ictus y que estos se obtuvieran de un estudio español de pequeña muestra<sup>6</sup>. También destaca que los resultados del análisis de sensibilidad probabilístico indican que la probabilidad de que apixabán sea coste-efectivo es muy elevada, del 97%, lo que indica que apixabán es el tratamiento más eficiente en la gran mayoría de los pacientes. Además, en el análisis determinístico el coste por AVAC con apixabán es inferior a 7.000 €.

Para validar estos resultados se ha llevado a cabo una revisión de la literatura. Este estudio es el primer análisis de coste-utilidad de apixabán frente al AAS en FANV en España. Se ha publicado recientemente un análisis de coste-utilidad de apixabán frente al AAS en FANV en los Estados Unidos<sup>34</sup>, que se basa también en los resultados del AVERROES<sup>8</sup>, y concluyó que el tratamiento con apixabán durante un periodo de 10 años sería coste-efectivo o dominante en el 96,7 y el 87,5% de las simulaciones, respectivamente, considerando una disponibilidad a pagar de 50.000 dólares por AVAC. Los resultados de nuestro análisis en una cohorte de 1.000 pacientes con FANV tratados durante toda su vida están en la misma línea, lo que confirmaría la validez del análisis en nuestro país.

Además se han buscado evaluaciones económicas de otros anticoagulantes de la misma familia. Se dispone de un análisis económico español de dabigatrán frente al patrón de prescripción habitual (el 60% con AVK, el 30% con AAS y el 10% no tratados) en la prevención del ictus en pacientes con FANV<sup>36</sup>, pero no se dispone de otro estudio español comparando dabigatrán con AAS solamente.

Un estudio del Reino Unido, en pacientes menores de 80 años, concluye que el coste por AVAC con dabigatrán frente al AAS sería de 4.376 €<sup>37</sup>. Otro análisis de coste-utilidad de Estados Unidos concluyó que el coste por AVAC con dabigatrán frente al AAS sería de unos 40.000 y 53.000 € para las dosis de 150 y 110 mg 2 veces al día<sup>38</sup>. Estos análisis están basados en la comparación indirecta de dabigatrán y AAS, mediante un metaanálisis en red. Sin embargo, el presente análisis económico comparó apixabán con AAS a partir del ensayo clínico AVERROES, que comparó directamente ambos fármacos, lo que daría una mayor validez a estos resultados.

Los resultados de los modelos económicos de apixabán y dabigatrán no son directamente comparables porque dabigatrán no se compara solo con AAS (como es el caso del estudio español) y porque difieren en la estructura de los modelos de Markov utilizados. No se ha identificado ningún análisis económico que compare rivaroxabán con el AAS en pacientes con FANV.

Según el presente estudio, se puede concluir que apixabán es un tratamiento coste-efectivo en comparación con el AAS en la prevención del ictus en pacientes con FANV con contraindicación de AVK en España, en pacientes adultos

con FANV con uno o más factores de riesgo tales como: ictus o AIT previos; edad  $\geq$  75 años; hipertensión; diabetes mellitus, e insuficiencia cardiaca sintomática ( $\geq$  Clase 2, escala NYHA) de acuerdo con el umbral de coste-utilidad generalmente aceptado en España<sup>33</sup>.

## Puntos clave

Según el modelo, el tratamiento de por vida con apixabán en lugar de ácido acetilsalicílico (AAS) de una cohorte de 1.000 pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) evitaría 48 ictus isquémicos, 10 embolismos sistémicos y 53 muertes relacionadas.

Cada paciente tratado con apixabán obtendría más años de vida ganados (0,303 AVG) y más años de vida ajustados por calidad (0,277 AVAC ganados). Esta mayor efectividad conllevaría costes superiores para el SNS (1.742 € más por paciente), pero considerando los costes indirectos y directos no sanitarios (perspectiva de la sociedad) se generarían 2.887 € de ahorro por paciente.

En definitiva, el coste por AVG y AVAC ganado sería de 5.749 y 6.289 € para el SNS, siendo apixabán dominante (más eficaz con menos costes que con AAS) desde la perspectiva de la sociedad.

## Financiación

Este estudio ha sido financiado conjuntamente por Bristol-Myers Squibb S.A. y Pfizer S.L.U.

## Conflicto de intereses

Lourdes Betegón y Cristina Canal son empleadas de Bristol-Myers Squibb S.A. Marina de Salas es empleada de Pfizer S.L.U. Los demás autores han recibido honorarios de Bristol-Myers Squibb S.A. y Pfizer S.L.U. por su colaboración en trabajos de consultoría y opinión editorial.

## Agradecimientos

Los autores agradecen a Teresa Lanitis y Thitima Kongnakorn su trabajo en el desarrollo del modelo de coste-utilidad que ha servido de base para el presente estudio, adaptado a España.

## Bibliografía

1. Grupo de Trabajo para el Manejo de la Fibrilación Auricular de la Sociedad Europea de Cardiología. Guías de práctica clínica para el manejo de la fibrilación auricular. 2.<sup>a</sup> ed. corregida. 8 de abril de 2011. Rev Esp Cardiol. 2010;63:1483.e1-83.
2. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al., American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force. 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:e269–367.
3. Gómez JJ. Resultados del estudio OFRECE. Prevalencia de fibrilación auricular [consultado Jun 2013]. Disponible en: <http://www.secardiologia.es/images/e-learning/presentaciones/OFRECE-Juan-Jose-Gomez-Doblas.pdf>
  4. García-Acuña JM, González-Juanatey JR, Alegría E, González I, Listerra JL. La fibrilación auricular permanente en las enfermedades cardiovasculares en España. Estudio CARDIOTENS 1999. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:943–52.
  5. De Andrés F, Vivancos J, Barriga FJ, Díaz F, Izquierdo L, Ortega MA, et al. Utilización de recursos sanitarios y costes asociados al manejo de los pacientes con infarto cerebral cardiembólico agudo hospitalizados en la Comunidad de Madrid: estudio CODICE. Póster presentado en la asociación de economía de la salud. (AES, 2012).
  6. Beguiristain JM, Mar J, Arrazola A. Coste de la enfermedad cerebrovascular aguda. *Rev Neurol*. 2005;40:406–11.
  7. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Metaanalysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146:857–67.
  8. Connolly SJ, Ezekowitz J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et al., AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364:806–17.
  9. Wong PC, Crain EJ, Xin B, Wexler RR, Lam PY, Pinto DJ, et al. Apixaban, an oral, direct and highly selective factor Xa inhibitor: In vitro, antithrombotic and antihemostatic studies. *J Thromb Haemost*. 2008;6:820–9.
  10. Rubio-Terrés C, Sacristán JA, Badía X, Cobo E, García Alonso F, Grupo ECOMED. Métodos utilizados para realizar evaluaciones económicas de intervenciones sanitarias. *Med Clin (Barc)*. 2004;122:578–83.
  11. Lanitis T, Kongnakorn T. Cost-effectiveness analysis for apixaban in atrial fibrillation. Project Number A2-7471-006. Archivo de Bristol-Myers Squibb/Pfizer. January 20, 2012.
  12. Life expectancy at birth (Spain). Última modificación: 13-Jul-2011 [consultado 21 Feb 2013]. Disponible en: <http://www.mortality.org>
  13. Rubio-Terrés C, Echevarría A. La herramienta clave: modelos de Markov. *Pharmacoeconomics – Spanish research articles*. 2006;3 Suppl 2:71–8.
  14. Ariesen M, Claus S, Rinkel G, Algra A. Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: A systematic review. *Stroke*. 2003;34:2060–5.
  15. Bronnum-Hansen H, Davidsen M, Thorvaldsen P. Long-term survival and causes of death after stroke. *Stroke*. 2001;32:2131–6.
  16. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al., ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981–92.
  17. Friberg L, Hammar N, Pettersson H, Rosenqvist M. Increased mortality in paroxysmal atrial fibrillation: Report from the Stockholm Cohort-Study of Atrial Fibrillation (SCAF). *Eur Heart J*. 2007;28:2346–53.
  18. Henriksson K, Farahmand B, Johansson S, Asberg S, Terént A, Edvarsson N. Survival after stroke – the impact of CHADS2 score and atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2010;141:18–23.
  19. Huybrechts K, Caro J, Xenakis J, Vemmos KN. The prognostic value of the modified rankin scale score for long-term survival after first-ever stroke. Results from the Athens stroke registry. *Cerebrovasc Dis*. 2008;26:381–7.
  20. Edwards SJ, Hamilton V, Trevor N, Nherera L, Karner C, Thurgar E. Apixaban for the Prevention of Stroke and Systemic Embolism in People with Non-Valvular Atrial Fibrillation: A Single Technology Appraisal. London: BMJ-TAG; 2012.
  21. Mohan KM, Crichton SL, Grieve AP, Rudd AG, Wolfe CD, Heuschmann PU. Frequency and predictors for the risk of stroke recurrence up to 10 years after stroke: The South London stroke register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80:1012–8.
  22. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 1994;154:1449–57.
  23. Sullivan P, Slejko J, Sculpher M, Ghushchyan V. Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom. *Med Decis Making*. 2011;31:800–4.
  24. 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;154:1–11.
  25. BOT PLus. Base de datos de medicamentos. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos [consultado Jun 2013]. Disponible en: <http://www.portalfarma.com/home.nsf>
  26. Real Decreto-ley 8/2010, de 20 de mayo, por el que se adoptan medidas extraordinarias para la reducción del déficit público. BOE, núm. 126. Sec. I, pp. 45070-128.
  27. Monreal M, González Rojas N, Vieta A, Wolowacz SE. Análisis económico de dabigatrán etexilate en prevención primaria del tromboembolismo venoso tras artroplastia total de cadera o rodilla. *Pharmacoeconomics – Spanish research articles*. 2009;6:126–45.
  28. Mar J, Arrospide A, Begiristain JM, Larrañaga I, Elosegui E, Oliva J. The impact of acquired brain damage in terms of epidemiology, economics and loss in quality of life. *BMC Neurol*. 2011;11:46–56.
  29. Gómez-Outes ARE, Martínez- González J, Kakkar VV. Cost effectiveness of bempiparin sodium versus unfractionated heparin and oral anticoagulants in the acute and long-term treatment of deep vein thrombosis. *Pharmacoeconomics*. 2006;24:81–92.
  30. Ariza-Ariza R, Hernández-Cruz B, Navarro-Sarabia F. Rofecoxib frente a antiinflamatorios no esteroideos en el tratamiento de la artrosis: análisis coste-efectividad para España. *Rev Clin Esp*. 2004;204:457–65.
  31. Navarrete-Navarro P, Hart WM, López-Bastida J, Christensen MC. The societal costs of intracerebral hemorrhage in Spain. *Eur J Neurol*. 2007;14:556–62.
  32. NICE. Guide to the Methods of Technology Appraisal. London: National Institute for Clinical Excellence; 2004.
  33. Sacristán JA, Oliva J, del Llano J, Prieto L, Pinto JL. ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España? *Gac Sanit*. 2002;16:334–43.
  34. Lee S, Anglade MW, Meng J, Hagstrom K, Kluger J, Coleman CI. Cost-effectiveness of apixaban compared with aspirin for stroke prevention in atrial fibrillation among patients unsuitable for warfarin. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5:472–9.
  35. Dorian P, Kongnakorn T, Phatak H, Rublee DA, Kuznik A, Lanitis T, et al. Cost-effectiveness of apixaban vs. current standard of care for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2014;35:1897–906.
  36. González-Juanatey JR, Álvarez-Sabin J, Lobos JM, Martínez-Rubio A, Reverter JC, Oyagüez I, 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;65:901–10.
  37. Kansal AR, Sorensen SV, Gani R, Robinson P, Pan F, Plumb JM, et al. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in UK patients with atrial fibrillation. *Heart*. 2012;98:573–8.
  38. Shah SV, Gage BF. Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prophylaxis in atrial fibrillation. *Circulation*. 2011;123:2562–70.