Pharmacoecon Span Res Artic
DOI 10.1007/s40277-015-0041-7

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN ORIGINAL

# Análisis de coste-efectividad de apixabán frente a rivaroxabán en la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular en España

**Cristina Canal Fontcuberta[1] · Lourdes Betegón Nicolás[1] · Ginés Escolar Albaladejo[2] · Marina De Salas-Cansado[3] · Darío Rubio-Rodríguez[4] · Carlos Rubio-Terrés[4]**

© Springer International Publishing Switzerland 2015

**Resumen** *Objetivo* Realizar un análisis de coste-efectividad de apixabán frente a rivaroxabán en la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) en España.
*Métodos* Modelo de Markov, con ciclos de 6 semanas, durante toda la vida del paciente y 10 estados de salud como ictus, sangrados y otras complicaciones cardiovasculares. La eficacia y seguridad de los fármacos se obtuvo de un metanálisis de comparaciones indirectas por parejas. El análisis se hizo desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud (SNS) y de la sociedad. El coste de los medicamentos se calculó según las dosis recomendadas (apixabán: 5 mg dos veces al día; rivaroxabán: 20 mg/día). El coste de las complicaciones de la FANV y del manejo de la enfermedad se obtuvo de fuentes españolas. Se aplicó una tasa de descuento del 3,5% anual para costes y resultados sanitarios.
*Resultados* Los resultados indican que, en una cohorte de 1.000 pacientes con FANV, con apixabán se evitarían numerosas complicaciones (9 ictus, 10 sangrados intracraneales, un embolismo sistémico, 32 sangrados mayores, 52 sangrados menores clínicamente relevantes y 12 muertes relacionadas) en comparación con rivaroxabán. En consecuencia, en cada paciente tratado con apixabán se obtendrían más años de vida (0,062 AVG) y más años de vida ajustados por calidad (0,049 AVAC ganados). Con apixabán se generarían más costes por paciente que con rivaroxabán para el SNS (115 €) pero se producirían ahorros desde la perspectiva social (−241 €), con un coste por AVG y AVAC ganado de 1.855 € y 2.347 € para el SNS, siendo apixabán dominante (más eficaz y con menos costes que rivaroxabán) desde la perspectiva de la sociedad. Los análisis de sensibilidad determinísticos y probabilísticos confirmaron la estabilidad del caso base para ambas perspectivas.
*Conclusiones* Según lo indicado por el presente estudio, se puede concluir que apixabán es un tratamiento coste-efectivo en comparación con rivaroxabán en la prevención del ictus en pacientes con FANV.

**Palabras clave** Apixabán · Rivaroxabán · Coste-efectividad · Fibrilación auricular no valvular

**Abstract** *Objective* To assess the cost-effectiveness of apixaban versus rivaroxaban in the prevention of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAF) in Spain.
*Methods* A Markov model was developed to simulate the evolution of NVAF patients throughout their lifetime. Cycle's length was 6 weeks and 10 health states such as stroke, bleeding and other cardiovascular complications were defined. Drugs safety and efficacy outcomes were obtained from simple indirect comparisons. The analysis was done from the Spanish National Health System (NHS) and societal perspective. Apixaban and rivaroxaban pharmacological costs were calculated according to their recommended doses (10 mg/day and 20 mg/day, respectively). The costs of NVAF complications and disease management were obtained from Spanish sources. An annual discount rate of 3.5% for costs and health outcomes was applied.
*Results* Model results indicate that 1,000 patients with NVAF treated with apixaban during their lifetime could avoid many complications compared to rivaroxaban (9 strokes, 10 intracranial bleedings, 1 systemic embolism,

✉ C. Rubio-Terrés
crubioterres@healthvalue.org

1 Departamento de Economía de la Salud, Bristol-Myers Squibb España, Madrid, España

2 Hospital Clínic, Barcelona, España

3 Pfizer España, Madrid, España

4 Health Value, C/ Virgen de Aránzazu, 21, 5° B, 28034, Madrid, España

32 major bleedings, 52 clinically relevant non-major bleedings and 12 related deaths). Thus, for every patient treated with apixaban more years of life (0.062 LYG) and more quality-adjusted life-years (0.049 QALYs) could be gained. Due to the projected longer survival of patients, apixaban could generate more costs per patient than rivaroxaban from the NHS perspective (115 €), but savings would arise from the societal perspective (−241 €). Incremental cost-effectiveness ratio results would be 1,855 € per LYG and 2,347 € per QALY gained for the NHS, and apixaban was dominant (more effective and less costly than rivaroxaban) from the societal perspective. Deterministic and probabilistic sensitivity analyses confirmed such results.

*Conclusions* According to this analysis, apixaban would be a cost-effective treatment compared with rivaroxaban from the NHS perspective and a dominant treatment option from the societal perspective in the prevention of stroke in patients with NVAF in Spain.

**Keywords** Apixaban · Rivaroxaban · Cost-effectiveness · Non-valvular atrial fibrillation

## Introducción

La fibrilación auricular (FA) es una arritmia cardíaca asociada a un aumento del riesgo de muerte (el doble que sin FA), enfermedad cardiovascular (5 veces mayor) y embolismo sistémico [1]. La prevalencia de FA en España se estima en un 2% [1], siendo el coste medio anual de un paciente con FA en España de 2.365 € [2]. El impacto económico que se produce con dicha patología sufre además un incremento debido al elevado coste que generan sus complicaciones, tanto las de la fase aguda como las ocurridas a largo plazo, por las secuelas que estas generan. Por ejemplo, el coste del ictus cardioembólico en los primeros 38 días de evolución se ha estimado en 13.647 € (el 49,2% generado por la estancia hospitalaria y el 24,8% por gastos de rehabilitación) [3].

Actualmente el tratamiento estándar para la prevención del ictus en pacientes con FA son los antagonistas de la vitamina K (AVK): acenocumarol y warfarina [4]. Estas moléculas, ajustando sus dosis, reducen el riesgo de ictus un 64% en comparación con un placebo [5]. Sin embargo, el tratamiento con este grupo de fármacos presenta algunas limitaciones. En primer lugar el uso de AVK está limitado por el riesgo de sangrados, ya que con los AVK se dobla el riesgo de padecer hemorragias adicionales e intracraneales [5]. Además, su estrecho margen terapéutico, la necesidad de monitorización y las numerosas interacciones farmacológicas y con los alimentos que presentan, suponen un inconveniente para los pacientes. En un estudio publicado en 2012 se observó una tasa de abandono del tratamiento de un 62% tras 12 meses de terapia con AVK [6]. Otros estudios muestran que aproximadamente el 30%–50% de los pacientes con FA que tienen un riesgo moderado o alto de padecer un ictus reciben un tratamiento ineficaz o ni siquiera son tratados [7, 8].

Desde 2011 se dispone de una nueva familia de anticoagulantes orales con indicación para la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con FANV en Europa. Actualmente existen tres nuevos anticoagulantes orales (NAO): dabigatrán (inhibidor directo de la trombina), apixabán y rivaroxabán (inhibidores directos del factor Xa de la coagulación).

Según las recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología [9] los NAO, tanto los inhibidores directos de la trombina (dabigatrán) como los inhibidores directos del factor Xa (apixabán y rivaroxabán), son preferibles a los AVK para el tratamiento de la mayor parte de los casos de FANV, ya que no son inferiores en cuanto a la eficacia y reducen el número de hemorragias intracraneales. En concreto apixabán (5 mg dos veces al día), en comparación con warfarina, ha mostrado una mayor eficacia en la prevención del ictus y del embolismo sistémico (*hazard ratio* [HR] 0,79), un menor riesgo de sangrado (HR 0,69 para sangrados mayores), y una disminución de la mortalidad por cualquier causa (HR 0,89), con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0{,}05$) en las tres variables de eficacia [10].

Aunque no se dispone de ensayos clínicos que comparen directamente los NAO, sí existen varios metanálisis de comparaciones indirectas que, en general, no sugieren diferencias relevantes en cuanto a la eficacia de los NAO [11–14], aunque parece que la frecuencia de hemorragias mayores es menor con apixabán (5 mg dos veces al día) en comparación con rivaroxabán (20 mg una vez al día) [11–13]. Un reciente metanálisis en red [15] sugiere que apixabán puede ofrecer un mejor balance beneficio-riesgo que rivaroxabán en la prevención del ictus en la FANV.

El presente estudio tiene como objetivo llevar a cabo un análisis de coste-efectividad de la prevención del ictus y el embolismo sistémico con apixabán o rivaroxabán en pacientes con FANV.

## Métodos

El análisis de coste-efectividad permite integrar y comparar la efectividad y los costes de dos fármacos en una variable de eficiencia: el coste de ganar un año de vida (AVG) o un año de vida ajustado por la calidad de vida (AVAC) con el tratamiento más efectivo de los comparados. Estos análisis se realizan habitualmente mediante modelos matemáticos que simulan la evolución a largo plazo y el uso de recursos asociado en cohortes virtuales de pacientes a partir de los datos de eficacia y seguridad obtenidos en los ensayos

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

| Ítem | Promedio | Intervalo | Referencias |
|---|---|---|---|
| ***Características de la población*** | | | |
| Pacientes en los que están indicados los AVK | Sí | - | [10] |
| Mujeres | 35,3% | - | [10] |
| Edad media (años) | 70 | - | [10] |
| $CHADS_2$ medio | 2,1 | - | [10] |
| ***Hazard ratios de rivaroxabán frente a apixabán*** | | | |
| Ictus (excluyendo ictus hemorrágicos) | 0,980 | 0,723-1,328 | [17] |
| Infarto de miocardio | 0,935 | 0,635-1,375 | [17] |
| Embolismo sistémico | 1,00 | - | Asunción* |
| Otras hospitalizaciones CV[1] | 1,00 | - | Asunción* |
| Otros abandonos del tratamiento AC[1] | 1,184 | 1,083-1,294 | [17] |
| Sangrado IC | 1,731 | 1,082-2,770 | [17] |
| Otros sangrados mayores | 1,436 | 1,150-1,793 | [17] |
| Sangrados no mayores clínicamente relevantes | 1,488 | 1,261-1,755 | [17] |
| Abandono del tratamiento anticoagulante | 1,184 | 1,083-1,294 | [17] |
| Riesgo adicional de mortalidad — FANV | 1,34 | - | [18] |
| Ictus (leve/moderado/grave) | 3,18/5,84/15,75 | - | [19] |
| IM (hombres/mujeres) | 4,16/2,561,34 | - | [20] |
| Embolismo sistémico | 1,34 | - | [21] |
| Factor de ajuste del riesgo de ictus por cada década de vida | 1,40 | - | [22] |
| Factor de ajuste del riesgo de sangrados por cada década | 1,97 | - | [23] |
| % de ictus hemorrágicos en los s. IC (Rivaroxabán) | 57% | - | [24] |
| % de sangrados GI en los otros s. mayores (Rivaroxabán) | 45% | - | [24] |
| ***Tratamiento con AAS después del abandono[2]*** | | | |
| Tasa de ictus isquémico (por 100 personas-año) | 3,453 | - | [25] |
| Tasa de IM (por 100 personas-año) | 1,110 | - | [25] |
| Tasa de sangrado intracraneal (por 100 personas-año) | 0,322 | - | [25] |
| Tasa de otros sangrados mayores (por 100 personas-año) | 0,887 | - | [25] |
| Tasa de sangrados NMCR (por 100 personas-año) | 2,936 | - | [25] |

[1] No debidas a ictus o IM. [2] Se consideró el tratamiento con AAS después del abandono del anterior tratamiento AC debido a sangrados mayores u otros motivos; también que la distribución por gravedad del ictus isquémico o hemorrágico sería igual a la observada con el AAS en el tratamiento de primera línea (estudio AVERROES). *Al carecer de datos, se asume el mismo riesgo observado con apixaban. Abreviaturas: AAS: ácido acetilsalicílico; AVK: anticoagulantes antagonistas de la vitamina K (acenocumarol); CV: cardiovasculares; HR: *hazard ratio*; GI: gastrointestinal; IC: intracraneal; IM: infarto de miocardio; NMCR: sangrados no mayores clínicamente relevantes.

clínicos [16]. Se trata de un tipo de análisis especialmente relevante para la toma de decisiones del Sistema Nacional de Salud (SNS).

Se analizó una cohorte hipotética de pacientes con las características de los incluidos en el ensayo clínico ARISTOTLE (que comparó la eficacia y la seguridad de apixabán y warfarina en el tratamiento de la fibrilación auricular) [10]. Estas características fueron las siguientes: pacientes en los que estaban indicados los AVK; el 35,3% fueron mujeres, con una edad media de 70 años y un $CHADS_2$ medio de 2,1 (Tabla 1) [10, 17–25].

El modelo económico desarrollado recoge la evolución durante toda la vida (con una esperanza media de vida de 80,4 años para ambos sexos) de una cohorte de 1.000 pacientes con FANV tratados con apixabán (5 mg dos veces al día) o con rivaroxabán (20 mg una vez al día) [26–28].

Se utilizó un modelo de Markov [29] (Fig. 1), compuesto por ciclos de 6 semanas y 10 estados de salud principales: (i) FANV; (ii) ictus isquémico; (iii) ictus hemorrágico; (iv) otros sangrados intracraneales; (v) otros sangrados mayores; (vi) sangrados no mayores clínicamente relevantes; (vii) infarto de miocardio; (viii) embolismo sistémico; (ix) FANV con abandono del tratamiento anticoagulante; y (x) muertes por otras causas distintas de las complicaciones anteriores. Los ictus (isquémicos o hemorrágicos) se clasificaron como leves, moderados y graves. Toda la cohorte de pacientes se encuentra inicialmente en el estado FANV y, en cada ciclo, permanecen en FANV o bien van cambiando a los otros estados, según unas determinadas probabilidades de transición. Estas probabilidades de transición entre los estados de salud, relativas a la eficacia (prevención de ictus y de otras complicaciones vasculares o de las recurrencias) y seguridad (sangrados, muertes) de los fármacos comparados se obtuvieron principalmente de un metanálisis de comparaciones indirectas realizado *ad hoc* [17], y de otras fuentes cuando fue preciso [18–25]. La comparación indirecta entre apixabán y rivaroxabán se hizo a partir de dos ensayos clínicos que utilizaron un comparador común (warfarina) [24, 25]. Ambos fueron ensayos clínicos aleatorizados y a doble ciego. Según el diseño del modelo, cada paciente solamente puede tener una complicación por ciclo y solo se permite que tengan una recurrencia del ictus (isquémico o hemorrá-

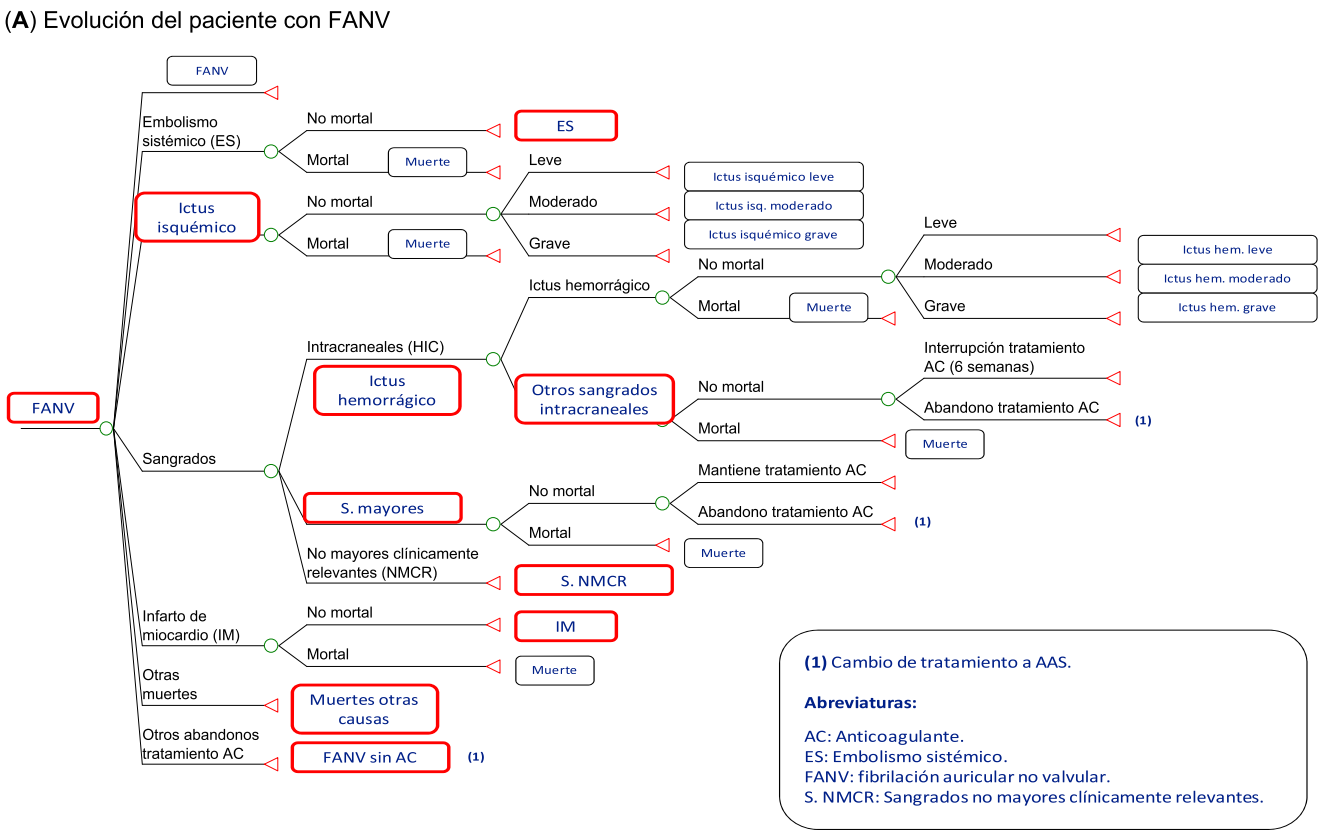


**Figura 1** Modelo económico de Markov de la prevención del ictus en pacientes con FANV. *Nota*: Los pacientes que pasan a los estados IM o ES pueden morir *a posteriori* a consecuencia de esas complicaciones

gico). Las tasas de complicaciones por 100 años-persona y las *hazard ratios* de esas complicaciones con rivaroxabán frente a apixabán, ajustados según el $CHADS_2$ y la calidad del control de INR (ratio internacional normalizada) según el TTR (tiempo en intervalo terapéutico) se indican en la Tabla 1.

Los datos de mortalidad general relativos a mujeres y hombres de menos o más de 75 años de edad se obtuvieron ajustando los datos españoles de mortalidad publicados (www.mortality.org) [28] a una función de Gompertz, con el objetivo de predecir la mortalidad ocurrida por todas las causas y excluir la debida a ictus y hemorragias, evitando así el doble recuento. Después del abandono del anterior tratamiento anticoagulante (rivaroxabán o apixabán) debido a sangrados mayores o a otros motivos, se consideró el tratamiento con ácido acetilsalicílico (AAS); también se tuvo en cuenta que la distribución por gravedad de los ictus que se ocasionen durante el tratamiento con AAS será igual a la observada con el AAS en el tratamiento de primera línea (estudio AVERROES) [25].

Las diferencias de efectividad de los tratamientos se midieron en años de vida ganados (AVG) y años de vida ajustados por la calidad de vida (AVAC) ganados. Las utilidades correspondientes a los diferentes estados de salud (percepción dada por los pacientes) empleadas para el cálculo de los correspondientes AVAC, se obtuvieron de un estudio del Reino Unido realizado a partir de un cuestionario de calidad de vida del tipo EQ-5D en pacientes con fibrilación auricular [30]. Las utilidades de los estados de salud y la pérdida de utilidades asociada a las complicaciones consideradas en el modelo, obtenidas igualmente de la bibliografía [31], se indican en la Tabla 2.

El uso de recursos y los costes unitarios se obtuvieron de fuentes españolas (€ de 2012) (Tabla 3). El análisis de coste-efectividad se realizó teniendo en cuenta dos perspectivas: la del SNS (considerando únicamente los costes directos sanitarios) y la de la sociedad (incluyendo también los costes directos no sanitarios). Los costes directos sanitarios que se incluyeron fueron los siguientes: costes de los episodios agudos y tratamiento posterior de las complicaciones vasculares; coste de adquisición de los anticoagulantes; coste de la dispepsia y la necesidad de monitorización renal asociada a los tratamientos; y, finalmente, costes de las consultas de control ordinario de los pacientes con FANV. El coste de los medicamentos (precio de venta al público [PVPiva] aplicando la deducción del 7,5% del Real Decreto-ley 8/2010), se calculó según las dosis recomendadas en sus fichas técnicas (apixabán: 5 mg dos veces al día; rivaroxa-

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

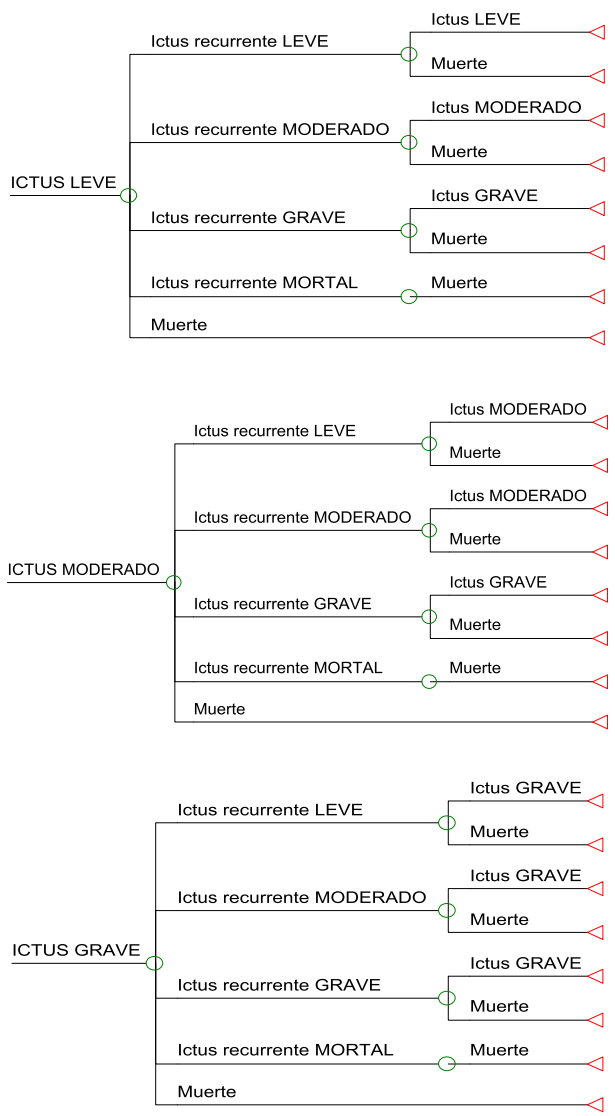


**Figura 1** (*Continuación*)

bán: 20 mg una vez al día) [32]. Se consideró que todos los pacientes acuden a una consulta trimestral de seguimiento ordinario de la FA, independientemente del tratamiento. 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; el coste del tratamiento después de la fase aguda de las complicaciones se obtuvo de otras fuentes españolas [33–38] (Tabla 3). Desde la perspectiva de la sociedad se incluyeron los costes directos no sanitarios derivados de los cuidados informales (ayuda al paciente dependiente y reforma de la vivienda) de los pacientes que padecen un ictus isquémico o hemorrágico [34] (Tabla 3). Para los costes y los resultados sanitarios se aplicó una tasa de descuento del 3,5% anual, con el objetivo de convertir los costes y resultados sanitarios que se producirán en el futuro—a lo largo de la vida de los pacientes—en valores del año presente.

Se analizó un caso base desde la perspectiva del SNS y de la sociedad, con los valores medios de todos los parámetros. Para confirmar la estabilidad de los resultados del caso base se realizaron análisis de sensibilidad simples univariantes (en cada análisis de sensibilidad se modifica el valor basal de una variable aplicando sus valores extremos) para todas las variables consideradas en el modelo, y se presentan únicamente los resultados de las variables con mayor impacto. Finalmente, se efectuó un análisis probabilístico (simulación de Monte Carlo con 2.000 simulaciones en la cohorte de 1.000 pacientes) que incluyó al mismo tiempo todas las variables del análisis, ajustadas a las distribuciones estadísticas pertinentes en cada caso (beta para las probabilidades de transición y las utilidades, y gamma para los costes) [39].

## Resultados

### Episodios evitados

En una cohorte de 1.000 pacientes con FANV, con apixabán se evitarían numerosas complicaciones (9 ictus, 10 sangrados intracraneales, un embolismo sistémico, 32 sangrados mayores, 52 sangrados menores clínicamente relevantes y 12 muertes relacionadas) (Tabla 4).

### Coste-efectividad

En consecuencia, en cada paciente tratado con apixabán se obtendrían más años de vida (0,062 AVG) en comparación con rivaroxabán y más años de vida ajustados por calidad (0,049 AVAC ganados) (Tabla 5).

Con apixabán se generarían más costes (115 €) desde la perspectiva del SNS. El coste por AVG y AVAC ganado con apixabán sería, respectivamente, de 1.855 € y 2.347 € (Tabla 5); estas cifras son inferiores a 30.000 €, el umbral generalmente aceptado en España, por debajo del cual se considera que un nuevo tratamiento es coste-efectivo [40].

Apixabán sería el tratamiento dominante (más eficaz con menos costes) en comparación con rivaroxabán, desde la perspectiva de la sociedad (Tabla 5).

### Análisis de sensibilidad

Los análisis de sensibilidad confirmaron que apixabán es coste-efectivo frente a rivaroxabán. Según el análisis de sensibilidad determinístico, la variación en los parámetros más sensibles del estudio (riesgo de ictus isquémico, riesgo de hospitalización cardiovascular durante el tratamiento con apixabán, rivaroxabán o AAS en segunda línea, etc.) no

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

| Ítem | Promedio | Referencias |
|---|---|---|
| ***Utilidades de los estados de Markov*** | | |
| Fibrilación auricular no valvular (basal) | 0,7270 | [30] |
| Ictus leve[a] | 0,6151 | [30] |
| Ictus moderado[a] | 0,5646 | [30] |
| Ictus grave[a] | 0,5142 | [30] |
| Embolismo sistémico | 0,6265 | [30] |
| Infarto de miocardio | 0,6098 | [30] |
| ***Pérdida de utilidades (duración)*** | | |
| Sangrado intracraneal | 0,1511 (6 semanas) | [30] |
| Otros sangrados mayores | 0,1511 (2 semanas) | [30, 31] |
| Sangrados NMCR | 0,0582 (2 días) | [30, 31] |
| Hospitalización por otras causas CV | 0,1276 (6 días) | [30] |
| Uso de apixabán | 0,0000 | Estimación |

[a]Isquémico o hemorrágico

**Tabla 3** Costes considerados en el modelo de Markov

| | Coste (€) | Unidad | Duración | Fuente |
|---|---|---|---|---|
| **Control ordinario** | 35,32 € | Por consulta | NA | Precios públicos de las CCAA |
| **Ictus** | | | | |
| Costes directos | | | | |
| **Leve** | | | | |
| *Fase aguda* | 5.970,09 € | Por episodio | 2 semanas | Precios públicos de las CCAA |
| *Mantenimiento* | 120,01 € | Mensual | De por vida | [33] |
| **Moderado** | | | | |
| *Fase aguda* | 6.281,38 € | Por episodio | 2 semanas | Precios públicos de las CCAA |
| *Mantenimiento* | 742,59 € | Mensual | De por vida | [33] |
| **Grave** | | | | |
| *Fase aguda* | 6.951,01 € | Por episodio | 2 semanas | Precios públicos de las CCAA |
| *Mantenimiento* | 2.081,85 € | Mensual | De por vida | [33] |
| **Mortal** | 5.910,08 € | Por episodio | NA | Precios públicos de las CCAA |
| Costes indirectos | | | | |
| **Leve** | | | | |
| *Fase aguda* | 252,39 € | Por episodio | 2 semanas | [34] |
| *Mantenimiento* | 1.367,57 € | Mensual | De por vida | [34] |
| **Moderado** | | | | |
| *Fase aguda* | 666,11 € | Por episodio | 2 semanas | [34] |
| *Mantenimiento* | 1.789,53 € | Mensual | De por vida | [34] |
| **Grave** | | | | |
| *Fase aguda* | 1.031,69 € | Por episodio | 2 semanas | [34] |
| *Mantenimiento* | 1.942,61 € | Mensual | De por vida | [34] |
| **Ictus hemorrágico** | | | | |
| Costes directos | | | | |
| **Leve** | | | | |
| *Fase aguda* | 7.575,44 € | Por episodio | 2 semanas | Precios públicos de las CCAA |
| *Mantenimiento* | 120,01 € | Mensual | De por vida | [33] |
| **Moderado** | | | | |
| *Fase aguda* | 7.886,73 € | Por episodio | 2 semanas | Precios públicos de las CCAA |
| *Mantenimiento* | 742,59 € | Mensual | De por vida | [33] |

**Tabla 3** (*Continuación*)

| | Coste (€) | Unidad | Duración | Fuente |
|---|---|---|---|---|
| **Grave** | | | | |
| *Fase aguda* | 8.556,36 € | Por episodio | 2 semanas | Precios públicos de las CCAA |
| *Mantenimiento* | 2.081,85 € | Mensual | De por vida | [33] |
| **Mortal** | 7.515,44 € | Por episodio | NA | Precios públicos de las CCAA |
| Costes indirectos | | | | |
| **Leve** | | | | |
| *Fase aguda* | 252,39 € | Por episodio | 2 semanas | [34] |
| *Mantenimiento* | 1.367,57 € | Mensual | De por vida | [34] |
| **Moderado** | | | | |
| *Fase aguda* | 666,11 € | Por episodio | 2 semanas | [34] |
| *Mantenimiento* | 1.789,53 € | Mensual | De por vida | [34] |
| **Grave** | | | | |
| *Fase aguda* | 1.031,69 € | Por episodio | 2 semanas | [34] |
| *Mantenimiento* | 1.942,61 € | Mensual | De por vida | [34] |
| **Otros sangrados intracraneales** | 7.515,44 € | Por episodio | NA | Precios públicos de las CCAA |
| **Otros sangrados mayores** | | | | |
| Sangrados GI | 3.431,91 € | Por episodio | NA | [35] |
| No intracraneales/GI | 3.431,91 € | Por episodio | NA | [35] |
| **Sangrados NMCR** | 2.304,66 € | Por episodio | NA | [35] |
| **IM** | | | | |
| *Fase aguda* | 10.513,37 € | Por episodio | NA | Precios públicos de las CCAA |
| *Mantenimiento* | 164,81 € | Mensual | De por vida | [33] |
| **ES** | | | | |
| *Fase aguda* | 2.846,50 € | Por episodio | 2 semanas | Precios públicos de las CCAA |
| *Mantenimiento* | 116,84 € | Mensual | De por vida | [36] |
| **Otras hospitalizaciones CV** | 4.729,67 € | Por episodio | NA | Precios públicos de las CCAA |
| **Coste de la dispepsia** | 27,39 € | Mensual | NA | [37] |
| **Coste de la monitorización renal** | 14,76 € | Anual | NA | [38] |
| **Coste mensual del manejo del anticoagulante** | | | | |
| Apixabán | 1,69 € | Mensual | NA | Calculado utilizando el coste de la dispepsia y el % de pacientes que tienen dispepsia y el coste de la monitorización renal y el % de pacientes que tienen monitorización renal |
| Rivaroxabán | 1,69 € | Mensual | NA | |
| **Coste farmacológico medio diario (PVPiva −7,5% de descuento)** | | | | |
| Apixabán | 2,80 € | Diario | NA | [32] |
| Rivaroxabán | 2,80 € | Diario | NA | [32] |

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

afectaron de manera relevante al resultado del análisis, ya que en todos los casos el coste de ganar un año de vida o el coste de ganar un AVAC con el tratamiento más efectivo (apixabán) estuvo por debajo del umbral de 30.000 € (Fig. 2).

Según el análisis de sensibilidad probabilístico la probabilidad de que apixabán sea coste-efectivo sería del 91,7% frente a rivaroxabán (Fig. 3).

## Discusión

Según lo indicado por el presente modelo económico, con apixabán se evitaría un considerable número de complicaciones (ictus, sangrados), abandonos del tratamiento y muertes, por lo que este fármaco sería un tratamiento coste-efectivo en comparación con rivaroxabán en la prevención del ictus en pacientes con FANV en España. A la hora de

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

| Complicación | Apixabán | Rivaroxabán | Diferencia |
|---|---|---|---|
| Ictus isquémicos[a] | 263 | 270 | −7 |
| Ictus hemorrágicos[a] | 29 | 31 | −2 |
| Sangrados intracraneales | 13 | 23 | −10 |
| Embolismos sistémicos | 25 | 26 | −1 |
| Otros sangrados mayores | 169 | 201 | −32 |
| Sangrados NMCR | 295 | 347 | −52 |
| Infartos de miocardio | 87 | 86 | 1 |
| Otras hospitalizaciones CV | 1219 | 1219 | 0 |
| Otros abandonos del tratamiento | 644 | 675 | −31 |
| Muertes por episodios (fase aguda) | 62 | 68 | −6 |
| Muertes por episodios (mantenimiento) | 318 | 324 | −6 |

CV: cardiovascular; IM: infarto de miocardio; NMCR: no mayores clínicamente relevantes

[a]Indica tanto el ictus inicial como los recurrentes

**Tabla 5** Resultados del análisis de coste-efectividad de apixabán frente a rivaroxabán

| Perspectiva del SNS | Apixabán | Rivaroxabán | Diferencia |
|---|---|---|---|
| Años de vida | 9,037 | 8,975 | 0,062 |
| Años de vida ajustados por su calidad (AVAC) | 6,424 | 6,315 | 0,049 |
| Costes totales | 18.029 € | 17.914 € | 115 € |
| Coste por AVG | | 1.855 € | |
| Coste de ganar un AVAC | | 2.347 € | |
| **Perspectiva de la sociedad[a]** | **Apixabán** | **Rivaroxabán** | **Diferencia** |
| Años de vida | 9,037 | 8,975 | 0,062 |
| Años de vida ajustados por su calidad (AVAC) | 6,424 | 6,315 | 0,049 |
| Costes totales | 29.193 € | 29.434 € | −241 € |
| Coste por AVG | | Domina apixabán[b] | |
| Coste de ganar un AVAC | | Domina apixabán[b] | |

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

[a]Incluyendo los costes directos no sanitarios por ayuda al paciente dependiente por ictus

[b]Apixabán es más efectivo, con menores costes, que rivaroxabán

valorar los resultados del estudio debemos tener en cuenta sus limitaciones y consistencias. En primer lugar, debe recordarse que se trata de un modelo teórico que es, por definición, una simulación simplificada de la realidad. Por otra parte, los datos de eficacia y de efectos adversos se han obtenido de un metanálisis de comparaciones indirectas realizado *ad hoc* [17] ya que no existen ensayos clínicos que comparen directamente los tratamientos. No obstante, los metanálisis de comparaciones indirectas son herramientas que, si se desarrollan con rigor y con la metodología adecuada, tienen una utilidad reconocida por agencias de evaluación de medicamentos como el *National Institute for Health and Care Excellence* [41] o el Grupo GENESIS [42], en aquellos casos en los que no se disponga de estudios que comparen directamente las alternativas. Por otra parte, la estabilidad de los resultados obtenidos en el caso base del análisis se ha confirmado en análisis de sensibilidad determinísticos y probabilísticos, con una elevada probabilidad (91,7%) de que apixabán sea coste-efectivo frente a rivaroxabán.

Las características de la cohorte de pacientes modelizada corresponden a las de los pacientes del estudio ARISTOTLE [10]. Estas características difieren en algunos aspectos de las de los pacientes del ensayo clínico ROCKET-AF [24], que comparó la eficacia y seguridad de rivaroxabán y warfarina en el tratamiento de la FANV. En concreto, el estudio ROCKET-AF incluyó pacientes en los que estaban indicados los AVK, de los que el 39,7% fueron mujeres, con una edad media de 73 años y tuvieron un $CHADS_2$ medio de 3,5. Por consiguiente, la utilización de una cohorte hipotética de pacientes con las características de los incluidos en el ensayo clínico ARISTOTLE para la realización de los análisis, supone una limitación del estudio.

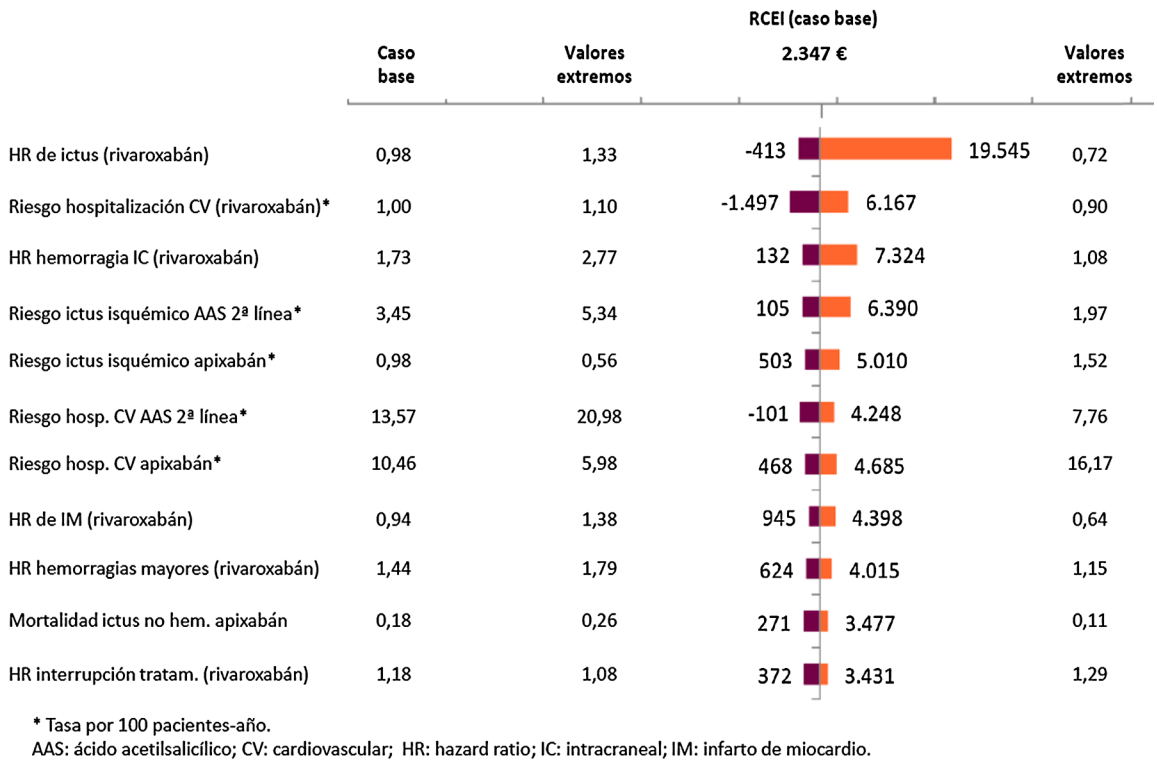


**Figura 2** Análisis de sensibilidad determinístico desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud. Diagrama de tornado. RCEI: ratio coste-efectividad incremental (€ por AVAC ganado con apixabán frente a rivaroxabán) (€ de 2012). Se muestran los valores del caso base y los valores extremos utilizados en el análisis de sensibilidad

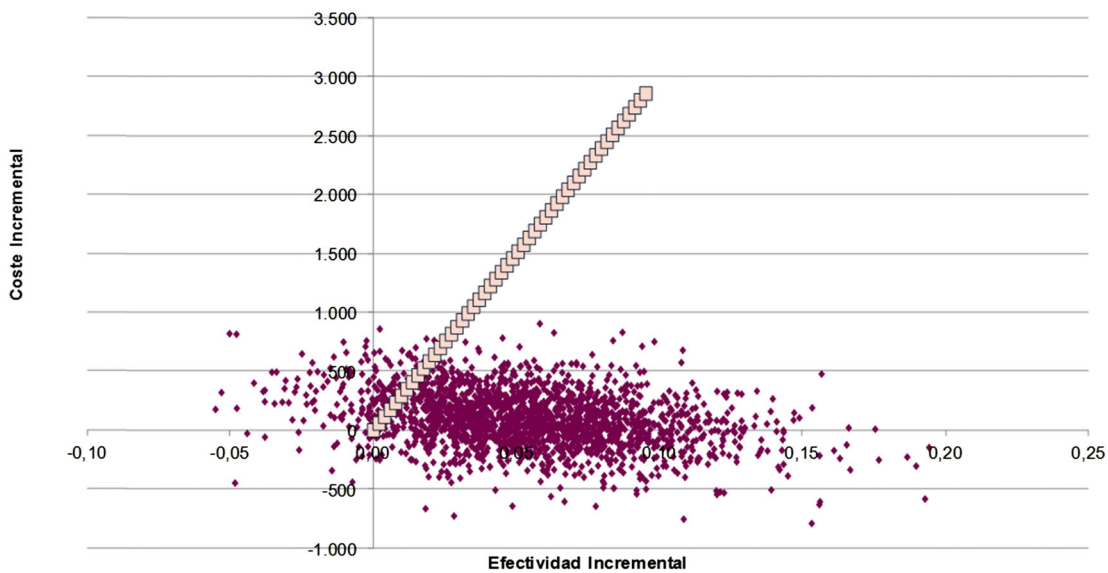


**Figura 3** Análisis de sensibilidad probabilístico desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud. Ratio coste-efectividad incremental (€ por AVAC ganado con apixabán frente a rivaroxabán) (€ de 2012). Para un umbral de coste-efectividad de <30.000 € por AVAC, la probabilidad de que apixabán sea coste-efectivo es del 91,7%

El presente trabajo es el primer análisis de coste-efectividad de apixabán frente a rivaroxabán en FANV realizado en España. Se ha identificado un análisis económico (modelo de Markov) realizado en los Estados Unidos, en el que se comparó el coste-efectividad en la FANV de apixabán, dabigatrán, rivaroxabán y warfarina [43]. Según la simulación de Monte Carlo realizada en ese estudio, la probabilidad de ser un tratamiento coste-efectivo frente a warfari-

na (<50.000 dólares estadounidenses) sería del 45,1% con apixabán, del 40% con dabigatrán y del 14,9% con rivaroxabán. Este modelo es muy diferente en estructura y premisas del que presentamos, por lo que los resultados no son comparables. También se dispone de un modelo de efectividad mediante microsimulación y comparaciones indirectas entre apixabán (estudio ARISTOTLE), dabigatrán (estudio RE-LY) y rivaroxabán (estudio ROCKET-AF), con warfarina como comparador común, en el manejo de los pacientes con FANV; en dicho modelo se concluye que, para un horizonte temporal de toda la vida del paciente, se ganarían 0,130, 0,106 y 0,095 AVAC por paciente, respectivamente. Por tanto, según este estudio, apixabán sería el tratamiento más efectivo [44].

De acuerdo con los resultados presentados, se puede concluir que apixabán es un tratamiento coste-efectivo en comparación con rivaroxabán en la prevención del ictus en pacientes con FANV, aplicando el umbral de coste-efectividad generalmente aceptado en España [40].

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

**Conflicto de intereses** Este estudio ha sido financiado conjuntamente por Bristol-Myers Squibb S.A. y Pfizer S.L.U. 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 participación en la realización del estudio.

## 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. 2ª Ed. corregida. 8 de abril de 2011. Rev Esp Cardiol. 2010;63:1483.e1–1483.e83.
2. Cozar R, Moreno S, Merino JL, Betegón L, García-Coscolín E. Estudio de costes de la fibrilación auricular en España. Subanálisis del estudio Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. P733. Rev Esp Cardiol. 2009;62(Supl 3):133.
3. De Andrés F, Vivancos J, Barriga FJ, Díaz F, Izquierdo L, Ortega MA, et al. Healthcare resource utilization and costs of cardioembolic stroke in the region of Madrid, Spain. CODICE Study. Preliminary results. Abstract 39902. Disponible en: http://ispor.confex.com/ispor/euro15/research/papers/viewpaper.cgi?RecordT. (Última consulta: 17 de octubre de 2012).
4. Alonso R, Barba R, Barrera C, Barrera E, Calvo MJ, Cruz-Jentoft, et al. Nuevos anticoagulantes para la prevención del ictus en la fibrilación auricular no valvular: recomendaciones de la Comunidad de Madrid. Madrid: Servicio Madrileño de Salud. 2011.
5. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Ann Intern Med. 2007;146:857–67.
6. Huguet M, Shakespeare A, Haug HM, Miadi-Fargier H, Restovic G, Rafols C, Kempf C. Antithrombotic therapy prescription and persistence in patients with AF in France and Spain. Póster PCV109, presentado en el 15th Annual European Congress of the International Society of Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR), Berlin, Germany, 3–7 noviembre 2012
7. Connolly SJ, Eikelboom J, O'Donnell M, Pogue J, Yusuf S. Challenges of establishing new antithrombotic therapies in atrial fibrillation. Circulation. 2007;116:449–55.
8. Ogilvie IM, Newton N, Welner SA, Cowell W, Lip GY. Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review. Am J Med. 2010;123:638–45.
9. Camm AJ, Lip GY, de Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. Europace. 2012;14:1385–413.
10. 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.
11. Lip GY, Larsen TB, Skjøth F, Rasmussen LH. Indirect comparisons of new oral anticoagulant drugs for efficacy and safety when used for stroke prevention in atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2012;60:738–46.
12. Mantha S, Ansell J. An indirect comparison of dabigatran, rivaroxaban and apixaban for atrial fibrillation. Thromb Haemost. 2012;108:476–84.
13. Schneeweiss S, Gagne JJ, Patrick AR, Choudhry NK, Avorn J. Comparative efficacy and safety of new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2012;5:480–6.
14. O'Dell KM, Igawa D, Hsin J. New oral anticoagulants for atrial fibrillation: a review of clinical trials. Clin Ther. 2012;34:894–901.
15. Harenberg J, Marx S, Diener HC, Lip GY, Marder VJ, Wehling M, et al. Comparison of efficacy and safety of dabigatran, rivaroxaban and apixaban in patients with atrial fibrillation using network meta-analysis. Int Angiol. 2012;31:330–9.
16. Rubio-Terrés C, Sacristán JA, Badía X, Cobo E, García Alonso F, Por el Grupo ECOMED. Métodos utilizados para realizar evaluaciones económicas de intervenciones sanitarias. Med Clin (Barc). 2004;122:578–83.
17. Systematic review/meta-analysis of clinical evidence of stroke prevention in patients with atrial fibrillation at moderate to high risk for stroke: indirect comparison and network meta-analysis (using event-rate data) to assess relative efficacy and safety of the NOACs, aspirin and clopidogrel + aspirin. Data on file; DCN #Apix 013. 2012.
18. 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.
19. Henriksson K, Farahmand B, Johansson S, et al. Survival after stroke—the impact of CHADS2 score and AF. Int J Cardiol. 2010;141:18–23.
20. Huybrechts K, Caro J, Xenakis J. The prognostic value of the modified ranking scale score for long-term survival after first-ever stroke. Cerebrovasc Dis. 2008;26:381–7.
21. Bronnum-Hansen H, Davidsen M, Thorvaldsen P. Long-term survival and causes of death after stroke. Stroke. 2001;32:2131–6.
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(13):1449–57.
23. 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.
24. Patel M, Mahaffey K, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365:883–91.
25. Connolly SJ, Eikelboom 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.

26. Dorian P, Kongnakorn T, Phatak H, Rublee D, Kuznik A, Lanitis T, Liu L, Iloeje U, Lip GHY. Cost-effectiveness of apixaban against current Standard of Care (SoC) for stroke prevention in atrial fibrillation patients. Eur Heart J. 2014. Disponible en: http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2014/02/07/eurheartj.ehu006.long.
27. Lip GYH, Kongnakorn T, Phatak H, Kuznik A, Rublee D, Lanitis T, Liu L, Iloeje U, Dorian P. Cost-effectiveness of apixaban against other Novel Oral Anticoagulants (NOACs) for stroke prevention in atrial fibrillation patients. Clin Ther. 2014. doi:10.1016/j.clinthera.2013.12.011.
28. Life expectancy at birth (Spain). Última modificación: 13-Jul-2011. Disponible en: http://www.mortality.org. (Última consulta: 21 de febrero de 2013).
29. Rubio-Terrés C, Echevarría A. La herramienta clave: modelos de Markov. PharmacoEcon—Span Res Artic. 2006;3(Supl 2):71–8.
30. Sullivan P, Slejko J, Sculpher M, Ghushchyan V. Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom. Med Decis Mak. 2011;31:800–4.
31. Freeman JV, Zhu RP, Owens DK, et al. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. Ann Intern Med. 2011;154:1–11.
32. BOT Plus. Base de datos de medicamentos. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Disponible en: http://www.portalfarma.com/home.nsf. (Última consulta: noviembre de 2012).
33. 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.
34. Begiristain JM, Mar J, Arrazola A. Coste de la enfermedad cerebrovascular aguda. Rev Neurol. 2005;40:406–11.
35. Monreal M, González-Rojas N, Vieta A, Wolowacz SE. Análisis económico de dabigatrán etexilato en prevención primaria del tromboembolismo venoso tras artroplastia total de cadera o rodilla. PharmacoEcon—Span Res Artic. 2009;6:126–45.
36. Gómez-Outes ARE, Martínez-González J, Kakkar VV. Cost effectiveness of bemiparin sodium versus unfractionated heparin and oral anticoagulants in the acute and long-term treatment of deep vein thrombosis. Pharmacoeconomics. 2006;24:81–92.
37. 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.
38. Navarrete-Navarro PHW, López-Bastida J, Christensen MC. The societal costs of intracerebral hemorrhage in Spain. Eur J Neurol. 2007;14:556–62.
39. Briggs A, Claxton K, Sculpher M. Decision modelling for health economic evaluation. Hampshire: Oxford University Press; 2007.
40. 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.
41. NICE. Decision Support Unit. Evidence synthesis TSD series. Disponible en: http://www.nicedsu.org.uk/Evidence-Synthesis-TSD-series%282391675%29.htm. (Última consulta: enero de 2013).
42. Ortega Eslava A, Fraga Fuentes MD, Puigventós Latorre F, Santos-Ramos B, Clopés Estela A, Vilanova Boltó M. Comparaciones indirectas en los informes de evaluación de medicamentos en la web del grupo GENESIS de la SEFH. Farm Hosp. 2012;36:176–9.
43. Harrington AR, Armstrong EP, Nolan PE Jr, Malone DC. Cost-effectiveness of apixaban, dabigatran, rivaroxaban, and warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. Stroke. 2013 Apr 2. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23549134.
44. Pink J, Pirmohamed M, Hughes DA. Comparative effectiveness of dabigatran, rivaroxaban, apixaban and warfarin in the management of patients with non-valvular atrial fibrillation. Clin Pharmacol Ther. 2013. doi:10.1038/clpt.2013.83.