

Artículo original

¿El uso de edoxabán sería coste-efectivo para la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular en España?

Iñaki Lekuona^a, Manuel Anguita^b, José Luis Zamorano^c, José Manuel Rodríguez^d, Paloma Barja de Soroa^e y Ferran Pérez-Alcántara^{f,*}^a Servicio de Cardiología, Hospital de Galdakao, Usansolo, Vizcaya, España^b Servicio de Cardiología, Hospital Reina Sofía, Córdoba, España^c Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España^d Market Access Department, Daiichi Sankyo Europe GmbH, Múnich, Alemania^e Departamento de Acceso, Daiichi Sankyo España S.A., Madrid, España^f Oblikue Consulting S.L., Barcelona, España

Historia del artículo:

Recibido el 13 de noviembre de 2017

Aceptado el 23 de marzo de 2018

On-line el 26 de abril de 2018

Palabras clave:

Análisis de coste-efectividad

Edoxabán

Fibrilación auricular no valvular

Prevención de ictus

Prevención de embolia sistémica

España

RESUMEN

Introducción y objetivos: Analizar el coste-efectividad del edoxabán frente al acenocumarol en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) en España.**Métodos:** Modelo de Markov, adaptado a España desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud, que simula la evolución de una cohorte hipotética de pacientes con FANV a lo largo de toda su vida a partir de diferentes estados de salud: ictus, hemorragias y otras complicaciones cardiovasculares. Los datos de eficacia y seguridad se obtuvieron a partir de la evidencia clínica disponible (principalmente del estudio en fase III ENGAGE AF-TIMI 48). Los costes del tratamiento de la FANV y sus complicaciones se obtuvieron de fuentes españolas.**Resultados:** El edoxabán resultó en 0,34 años de vida ajustados por calidad (AVAC) adicionales en comparación con el acenocumarol. El coste incremental con el edoxabán fue de 3.916 euros, derivado principalmente de un mayor coste farmacológico, que se compensa parcialmente por los menores costes de la monitorización del tratamiento y del tratamiento de eventos y complicaciones de la FANV. Se obtuvo un coste por AVAC de 11.518 euros, dentro de los umbrales comúnmente considerados coste-efectivos en España (25.000-30.000 euros/AVAC). Los diferentes análisis de sensibilidad realizados confirmaron la robustez de los resultados.**Conclusiones:** El edoxabán es una alternativa coste-efectiva frente al acenocumarol en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FANV en España.

© 2018 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Would the Use of Edoxaban Be Cost-effective for the Prevention of Stroke and Systemic Embolism in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation in Spain?

ABSTRACT

Introduction and objectives: To assess the cost-effectiveness of edoxaban versus acenocoumarol in the prevention of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation (NVAF) in Spain.**Methods:** Markov model, adapted to the Spanish setting from the perspective of the National Health System, simulating the progression of a hypothetical cohort of patients with NVAF throughout their lifetime, with different health states: stroke, hemorrhage, and other cardiovascular complications. Efficacy and safety data were obtained from the available clinical evidence (mainly from the phase III ENGAGE AF-TIMI 48 study). The costs of managing NVAF and its complications were obtained from Spanish sources.**Results:** Edoxaban use led to 0.34 additional quality-adjusted life years (QALY) compared with acenocoumarol. The incremental cost with edoxaban was €3916, mainly because of higher pharmacological costs, which were partially offset by lower costs of treatment monitoring and managing NVAF events and complications. The cost per QALY was €11 518, within the thresholds

Keywords:

Cost-effectiveness analysis

Edoxaban

Nonvalvular atrial fibrillation

Stroke prevention

Systemic embolism prevention

Spain

* Autor para correspondencia: Oblikue Consulting S.L., Avda. Diagonal 514, 3.º-3.ª, 08006 Barcelona, España.
Correo electrónico: ferran.perez@oblikue.com (F. Pérez-Alcántara).

commonly considered cost-effective in Spain (€25 000–€30 000/QALY). The robustness of the results was confirmed by various sensitivity analyses.

Conclusions: Edoxaban is a cost-effective alternative to acenocoumarol in the prevention of stroke and systemic embolism in patients with NVAF in Spain.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

© 2018 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

ACOD: anticoagulantes orales de acción directa
 AVK: antagonistas de la vitamina K
 FA: fibrilación auricular
 FANV: fibrilación auricular no valvular

INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más frecuente en los países occidentales, con una prevalencia estimada del 3%¹. Su prevalencia aumenta con la edad (en España, el 4,4% son mayores de 40 años), es similar entre sexos y se incrementa escalonadamente a partir de los 60 años (el 17,7% de los mayores de 80 años)². En España se estima en más de 1 millón los pacientes con FA, unos 90.000 sin diagnosticar².

La FA es la primera causa de eventos embólicos, de los que el ictus es el más frecuente y grave. Se estima que los pacientes con FA tienen 5 veces más riesgo de tener un ictus³, y además con mayores grados de discapacidad, recurrencia y mortalidad que los pacientes sin FA⁴. La incidencia de ictus en los pacientes con FA no anticoagulados es de 3,1 casos/100 pacientes-año (0,3 en anticoagulados)⁴.

El ictus es la primera causa mundial de discapacidad del adulto, la segunda de demencia y la tercera de muerte (la primera entre los mayores de 75 años). Es una de las enfermedades con mayor coste socioeconómico^{5,6}, principalmente por hospitalizaciones y cuidados informales⁷. Sin embargo, muchos eventos asociados con la FA podrían evitarse con tratamiento anticoagulante⁸.

La FA no valvular (FANV) se refiere a la FA que ocurre en ausencia de válvulas cardíacas protésicas mecánicas y en ausencia de estenosis mitral moderada a grave (generalmente de origen reumático)⁹. El tratamiento estándar para prevenir el ictus en estos pacientes son los anticoagulantes orales, tales como los antagonistas de la vitamina K (AVK) y los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD)¹⁰. El AVK de referencia es la warfarina, aunque en España es más frecuente el uso de acenocoumarol⁴. El control del cociente internacional normalizado (INR) y los eventos hemorrágicos y/o tromboembólicos es similar con warfarina o acenocoumarol¹¹. A pesar de su eficacia, los AVK presentan algunas desventajas inherentes que dificultan su tratamiento. Se requiere un control periódico del INR de los pacientes, dada su elevada variabilidad en la relación dosis-respuesta, que implica ajustes del tratamiento en busca de una dosis efectiva sin consecuencias graves (ictus o hemorragias)¹². Un control del INR inadecuado medido mediante el método directo implica un tiempo en rango terapéutico inferior al 60%¹⁰ (un 40-54% de los pacientes en España)¹³. La incomodidad de las frecuentes monitorizaciones, así como el potencial riesgo de interacciones y hemorragias graves, ha llevado tradicionalmente a la infrutilización de los AVK en pacientes con FA¹⁴, cuyas reacciones adversas se han incrementado¹⁵. En España, la adherencia a los AVK es solo del 50%⁴, lo que se asocia con un mayor riesgo de ictus y hemorragias¹².

Los ACOD dan respuesta eficaz y segura a la mayoría de las necesidades no cubiertas por los AVK^{16,17}: amplía ventana terapéutica, respuesta anticoagulante predecible en ausencia de interferencias con alimentos y escasas interacciones con otros fármacos, y ofreciendo una anticoagulación constante sin necesidad de monitorizaciones periódicas ni ajustes de dosis repetitivos¹².

El último ACOD autorizado en España para el tratamiento de la FANV es el edoxabán en su régimen de dosis alta, una sola toma de 60 mg al día, con la posibilidad de reducción a 30 mg para pacientes con insuficiencia renal moderada/grave (aclaramiento de creatinina 15-50 ml/min), peso corporal bajo (≤ 60 kg) o uso concomitante de ciertos inhibidores de la glucoproteína P (ciclosporina, dronedarona, eritromicina o ketoconazol). El edoxabán es un inhibidor oral, directo y selectivo del factor Xa, que en el ensayo clínico ENGAGE AF-TIMI 48 demostró que su régimen de dosis alta es al menos tan eficaz como la warfarina en la prevención de ictus o embolia sistémica, y reduce significativamente las tasas de hemorragia mayor respecto a la warfarina bien controlada^{18,19}.

El objetivo de este análisis es evaluar el coste-efectividad del edoxabán en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes adultos con FANV y 1 o más factores de riesgo en España.

MÉTODOS

Sujetos del estudio y comparadores

La población del análisis base reflejó las características de los pacientes del estudio ENGAGE AF-TIMI 48¹⁹, es decir, pacientes con FANV, riesgo moderado-alto de ictus ($\text{CHADS}_2 \geq 2$), un 62,29% varones y 71 años de media.

Asimismo, se comparó el edoxabán a régimen de dosis alta frente al tratamiento con AVK¹⁹. Debido a que el acenocoumarol es el AVK más utilizado en España⁴, el análisis asumió similares eficacia y seguridad que con la warfarina.

Tipo de análisis

Se estima el coste y la efectividad media por paciente asociados con cada alternativa terapéutica, se calcula la razón de coste-efectividad incremental del edoxabán frente a AVK y se muestra el coste adicional del edoxabán para obtener 1 año de vida ajustado por calidad (AVAC).

Se analiza desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud y se incluyen los costes directos médicos (euros de 2017). El horizonte temporal se extendió a toda la vida del paciente. Se aplicó una tasa de descuento anual del 3% tanto para costes como para efectos futuros²⁰.

La adaptación al contexto español se hizo posible tras consultar con un grupo de expertos seleccionados por su experiencia y su conocimiento de la práctica clínica. Tras completar cuestionarios individuales, se planteó un caso base para su validación.

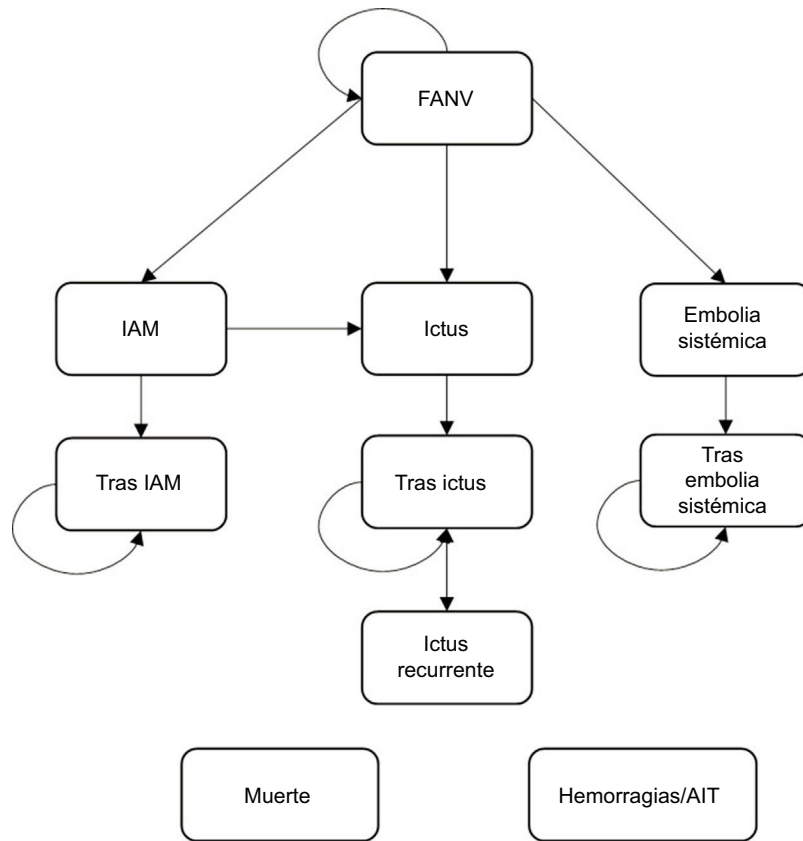


Figura 1. Estructura gráfica del modelo. AIT: accidente isquémico transitorio; FANV: fibrilación auricular no valvular; IAM: infarto agudo de miocardio.

Modelo farmacoeconómico

Se usó el modelo de Markov que simula la evolución de los pacientes con FANV y riesgo moderado-alto de presentar un ictus a través de distintas situaciones clínicas (estados de salud) que conllevan una utilización de recursos y consecuencias clínicas específicas. La **figura 1** muestra el esquema simplificado del modelo. La transición entre estados y sus consecuencias clínicas/económicas se evaluaron en ciclos mensuales. Los pacientes transitan entre estados (de más leves a más graves, según su evolución) con una probabilidad derivada de los resultados clínicos de los tratamientos.

Los pacientes inician el análisis en el estado de FANV estable y, cada ciclo, transitan entre estados de salud: ictus hemorrágico o isquémico (leve, moderado o grave), embolia sistémica e infarto agudo de miocardio. Estos eventos tienen asociados un impacto inicial (evento agudo) y a largo plazo (tras el evento).

Otros eventos (complicaciones) incluidos son: hemorragias (intracraneales, mayores no intracraneales y no mayores clínicamente relevantes) y accidentes isquémicos transitorios. Estos pueden ocurrir desde cualquier estado de salud.

Tras un primer ictus pueden ocurrir nuevos eventos (recurrencia), así como complicaciones, e interrumpir el tratamiento de modo permanente o temporal (cambiando el tratamiento).

Tabla 1

Probabilidades mensuales de transición y factor de ajuste por edad

Estados de salud/complicaciones	Edoxabán ¹⁹ (%)	AVK frente edoxabán ¹⁹ (HR)	Factor de ajuste por edad
<i>Ictus^a</i>			
Isquémico	0,07	1,061	1,40 ^{21, b}
Hemorrágico	0,02	1,888	1,97 ^{22, b}
<i>Embolia sistémica</i>	0,01	1,543	1,29 ^{23, b}
<i>Infarto agudo de miocardio</i>	0,06	1,066	1,30 ^{24, b}
<i>Hemorragia</i>			
Intracraneal	0,03	1,929	1,97 ^{22, b}
Mayor no intracraneal	0,20	1,103	1,97 ^{22, b}
No mayor (clínicamente relevante)	0,72	1,170	1,97 ^{22, b}
<i>Accidente isquémico transitorio</i>	0,05	0,843	1,29 ^{23, c}

AVK: antagonista de la vitamina K; HR: *hazard ratio*.

^a Con base en el estudio ENGAGE AF-TIMI 48, se asumió que un 43% de los ictus corresponden a un evento leve; un 16%, a un evento moderado y un 41%, a un evento grave.

^b En 10 años.

^c En 5 años.

Tabla 2

Cambios de tratamiento por interrupción

	AAS	ACOD	AVK	Interrupción
<i>Si tratamiento con AVK (%)</i>				
Ictus isquémico	0	90	10	0
Ictus hemorrágico	0	90	5	5
<i>Si tratamiento con ACOD (%)</i>				
Ictus isquémico	0	50	0	50
Ictus hemorrágico	0	75	10	15

AAS: ácido acetilsalicílico; ACOD: anticoagulante oral de acción directa; AVK: antagonista de la vitamina K.

El riesgo de morir depende de las características demográficas del paciente (edad/sexo) y el estado de salud en que se encuentre.

Datos clínicos

Los datos clínicos del modelo se obtuvieron principalmente del estudio en fase III ENGAGE AF-TIMI 48¹⁹ o de evidencia científica disponible.

La *tabla 1* muestra las probabilidades mensuales de transición. Se asumió que el riesgo de que ocurra un evento se incrementa con la edad.

Tras tener un ictus, hay una probabilidad mensual de recurrencia del 0,25% para ictus isquémico y del 0,26% para ictus hemorrágico²⁵. Tras infarto agudo de miocardio, la probabilidad mensual de presentar un ictus es del 0,44%²⁵.

La interrupción de tratamiento tras un ictus y el cambio de tratamiento que conlleva se derivaron de la opinión de expertos (*tabla 2*).

El análisis considera 3 tipos de mortalidad: mortalidad general²⁶ (ajustada por el riesgo asociado con la FA; *hazard ratio* [HR] = 1,34²⁷), mortalidad por evento agudo y riesgo adicional de fallecer por un evento previo (*tabla 3*)^{19,28-32}.

Calidad de vida

Los valores de utilidad se emplean para representar la calidad de vida asociada con un estado de salud concreto en una escala de 0 (muerte) a 1 (salud perfecta). Las utilidades de cada estado, así como la pérdida de utilidad asociada con complicaciones, se obtuvieron de la bibliografía (*tabla 4*)³³⁻³⁸.

Los pacientes tratados con AVK, aunque estables, muestran cierto grado de ansiedad por estar en rango terapéutico de INR, además de interacciones con otros medicamentos o alimentos; de ahí que sea posible una ligera pérdida de calidad de vida³⁹. Para el caso base, se consideró una pérdida de utilidad de 0,012 en estos pacientes⁴⁰.

Uso de recursos y costes

Los costes médicos directos considerados fueron: farmacológico, monitorización del tratamiento con AVK y tratamiento asociado con cada evento.

El coste farmacológico diario se estimó considerando la pauta terapéutica y el precio de venta al público⁴¹ y aplicándole la deducción correspondiente⁴². En estos términos, el coste diario del edoxabán (60 mg) y el acenocumarol (2,75 mg/día) es de 2,58 y 0,07 euros respectivamente.

El tratamiento con AVK requiere una monitorización regular del INR (14 monitorizaciones anuales⁴³) y posibles ajustes de dosis. Según la opinión de expertos, se lleva a cabo un 50% en el hospital y un 50% de forma ambulatoria. El coste estimado de cada

Tabla 3

Mortalidad asociada con la incidencia de un evento agudo y mortalidad asociada con los supervivientes a un evento agudo

Mortalidad asociada con la incidencia de un evento agudo		
Evento	Probabilidad (%)	Fuente
<i>Ictus isquémico</i>		
Leve	0,0	Presunción
Moderado	16,8	Janes et al. ²⁸
Grave	16,8	Janes et al. ²⁸
<i>Ictus hemorrágico</i>		
Leve	0,0	Presunción
Moderado	31,6	Janes et al. ²⁸
Grave	31,6	Janes et al. ²⁸
<i>Embolia sistémica</i>	0,0	Giugliano et al. ¹⁹
<i>Infarto agudo de miocardio</i>	13,2	Scarborough et al. ²⁹
<i>Hemorragia intracraneal</i>	31,6	Janes et al. ²⁸
<i>Hemorragia mayor no intracraneal</i>	0,0	Presunción
<i>Hemorragia no mayor (clínicamente relevante)</i>	0,0	Presunción
<i>Accidente isquémico transitorio</i>	0,0	Presunción
Mortalidad asociada con los supervivientes a un evento agudo		
Evento previo	HR*	
<i>Ictus isquémico/hemorrágico</i>		
Leve	3,18	Bronnum-Hansen et al. ³⁰
Moderado	5,84	Henriksson et al. ³¹
Grave	15,75	Huybrechts et al. ³²
<i>Embolia sistémica</i>	5,45	Giugliano et al. ¹⁹
<i>Infarto agudo de miocardio</i>	3,36	Bronnum-Hansen et al. ³⁰

HR: *hazard ratio*.

* Frente a mortalidad general.

monitorización hospitalaria es 20,15 euros y el de la ambulatoria, 30,89 euros⁴⁴. Así, el coste anual por monitorización estimado es de 357,28 euros.

Los costes por tipo de evento se estimaron a partir de bibliografía relacionada y la opinión de expertos (*tabla 5*).

Análisis de sensibilidad

Para valorar la influencia de la incertidumbre de los parámetros en los resultados, se llevó a cabo un análisis de sensibilidad

Tabla 4

Utilidades empleadas en el modelo

	Utilidad	Fuente
Estado de salud		
<i>FANV estable</i>	0,780	Khan et al. ³³
<i>Ictus isquémico/hemorrágico</i>		
Leve	0,720	Gage et al. ³⁴
Moderado	0,350	Gage et al. ³⁴
Grave	0,070	Gage et al. ³⁴
<i>Embolia sistémica</i>	0,680	Sullivan et al. ³⁵
<i>Infarto agudo de miocardio</i>	0,683	Lacey et al. ³⁶
Complicación		
<i>Hemorragia intracraneal</i>	-0,107	Thomson et al. ³⁷
<i>Hemorragia mayor no intracraneal</i>	-0,107	Thomson et al. ³⁷
<i>Hemorragia no mayor (clínicamente relevante)</i>	-0,058	Sullivan et al. ³⁵
<i>Accidente isquémico transitorio</i>	-0,103	Sullivan et al. ³⁸

FANV: fibrilación auricular no valvular.

Tabla 5

Costes asociados con los estados de salud del modelo

Concepto	Coste euros	Fuente
Evento agudo		
<i>Ictus isquémico</i>		
Leve	4.721,04	APR-DRG 45 ^{45,46}
Moderado	4.891,04	APR-DRG 45 ^{45,46}
Grave	6.695,19	APR-DRG 45 ^{45,46}
<i>Ictus hemorrágico</i>		
Leve	5.526,54	APR-DRG 44 ^{45,46}
Moderado	5.654,92	APR-DRG 44 ^{45,46}
Grave	6.415,15	APR-DRG 44 ^{45,46}
<i>Embolia sistémica</i>	3.481,91	APR-DRG 46 ⁴⁵
<i>Infarto agudo de miocardio</i>	4.041,82	APR-DRG 190 ⁴⁵
<i>Hemorragia intracraneal</i>	5.817,26	APR-DRG 44 ⁴⁵
<i>Hemorragia mayor no intracraneal</i>	3.761,93	APR-DRG 253 ⁴⁵
<i>Hemorragia no mayor (clínicamente relevante)</i>	177,82	Se presume 1 visita a urgencias ⁴⁵
<i>Accidente isquémico transitorio</i>	2.933,21	APR-DRG 47 ⁴⁵
Tras el evento (coste mensual)		
<i>Ictus isquémico</i>		
Leve	121,09	Barón-Esquivias et al. ⁴⁷
Moderado	749,27	Barón-Esquivias et al. ⁴⁷
Grave	2.100,59	Barón-Esquivias et al. ⁴⁷
<i>Ictus hemorrágico</i>		
Leve	121,09	Asumido igual a ictus isquémico, Barón-Esquivias et al. ⁴⁷
Moderado	749,27	Asumido igual a ictus isquémico, Barón-Esquivias et al. ⁴⁷
Grave	2.100,59	Asumido igual a ictus isquémico, Barón-Esquivias et al. ⁴⁷
<i>Embolia sistémica</i>	117,88	Barón-Esquivias et al. ⁴⁷
<i>Infarto agudo de miocardio</i>	166,27	Barón-Esquivias et al. ⁴⁷
<i>Muerte</i>	4.044,37	APR-DRG 46 (fallecimiento) ^{45,46}

APR-DRG: All Patient Refined-Diagnosis-Related Group.

probabilístico mediante la técnica de simulación de Monte-Carlo de segundo orden (cohorte hipotética de 1.000 pacientes)²⁰. Los principales parámetros del análisis base son variados simultáneamente y se les asigna una distribución específica: distribución normal para la edad de inicio; distribución Dirichlet para la distribución de la gravedad del ictus; distribución beta para la mortalidad por evento agudo, las utilidades, la probabilidad de eventos y recurrencias; distribución log normal para las HR, la mortalidad tras el evento, el factor de ajuste sobre la mortalidad general y el ajuste de riesgo por década; y distribución gamma para los costes.

Los resultados del análisis se expresaron mediante un plano de coste-efectividad, donde cada punto corresponde a una simulación

según los parámetros y distribuciones estipulados, así como mediante la curva de aceptabilidad.

Además se llevaron a cabo otros análisis de sensibilidad por escenarios:

- Dada la variabilidad regional en cuanto al lugar de monitorización, se consideró un escenario donde el 20% de las monitorizaciones son ambulatorias y el 80%, hospitalarias, y otro escenario a la inversa.
- El coste anual de la monitorización del INR puede estar sobrestimado, dada la antigüedad de las fuentes. Por ello, se consideró un tercio del coste anual base (119,09 euros).
- Subgrupo de pacientes con CHADS₂ ≥ 3⁴⁸.

Tabla 6

Resultados del caso base

	Edoxabán	AVK	Diferencia
Coste total (euros)	19.163	15.247	3.916
Coste farmacológico (euros)	9.005	642	8.363
Coste monitorización (euros)	3	3.192	-3.189
Coste tratamiento de eventos y complicaciones (euros)	10.155	11.413	-1.258
AVAC	6,99	6,65	0,34
AVG (años)	9,70	9,40	0,30
RCEI (euros/AVAC)			11.518
RCEI (euros/AVG)			13.053

AVAC: años de vida ajustados por calidad; AVG: años de vida ganados; AVK: antagonista de la vitamina K; RCEI: razón de coste-efectividad incremental.

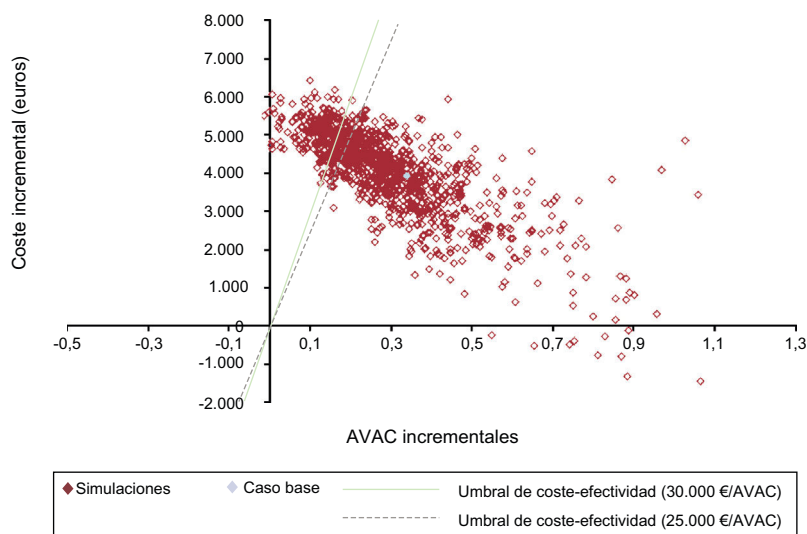


Figura 2. Resultado del análisis de sensibilidad probabilístico. AVAC: años de vida ajustados por calidad.

- Subgrupo de pacientes con un tiempo en rango terapéutico $\geq 60\%$ ⁴⁸.
- No considerar una pérdida de utilidad en pacientes tratados con AVK.

El horizonte temporal del análisis y, por ende, la duración de tratamiento son un factor relevante para evaluar su eficiencia. Por ello se evaluaron diferentes horizontes temporales tanto sobre el caso base como en los subgrupos de CHADS₂ ≥ 3 y tiempo en rango terapéutico $\geq 60\%$.

RESULTADOS

Resultados del caso base

Los resultados del análisis mostraron una mayor efectividad del edoxabán (0,34 AVAC y 0,30 AVG respecto a AVK), derivada de las menores incidencias de ictus y hemorragia (intracraneales y extracraneales), embolia sistémica e infarto agudo de miocardio (tabla 6).

El edoxabán resultó en un coste adicional de 3.916 euros, derivado principalmente de su mayor coste farmacológico, parcialmente compensado por los menores costes de la monitorización y del tratamiento de eventos y complicaciones como consecuencia de su menor incidencia (tabla 6). El análisis de coste-efectividad incremental mostró un coste adicional por AVAC ganado con el edoxabán respecto al AVK de 11.518 euros, por debajo del umbral comúnmente aceptado como eficiente (25.000-30.000 euros/AVAC)^{49,50}.

Resultados del análisis de sensibilidad

Los resultados del análisis de sensibilidad probabilístico, representados mediante el plano de coste-efectividad (figura 2) y la curva de aceptabilidad (figura 3), mostraron que, en un 73-81% de las simulaciones, el edoxabán resultó coste-efectivo.

Para los demás escenarios analizados, los resultados mostraron el edoxabán como coste-efectivo (tabla 7).

La tabla 8 muestra que el edoxabán es coste-efectivo tras 3-5 años de tratamiento (2-3 años para los pacientes con CHADS₂ ≥ 3 y 6-9 años para los pacientes con tiempo en rango terapéutico $\geq 60\%$).

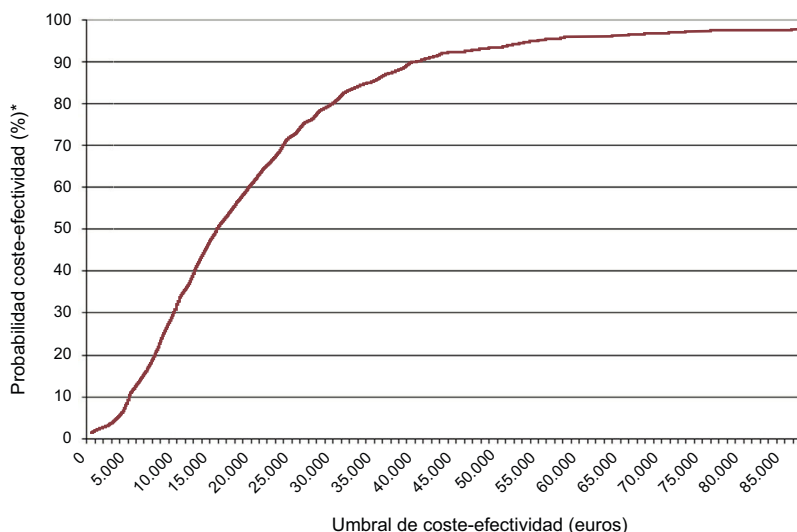


Figura 3. Curva de aceptabilidad. *Porcentaje de simulaciones que están por debajo de cada umbral de coste-efectividad analizado.

Tabla 7

Análisis de escenarios

Escenario	Coste por AVAC (euros)
Lugar de monitorización (80% hospital, 20% ambulatorio)	12.700
Lugar de monitorización (20% hospital, 80% ambulatorio)	10.332
Menor coste anual de monitorización del tratamiento con AVK	17.892
Subgrupo de pacientes con CHADS ₂ ≥ 3	8.127
Subgrupo de pacientes con TRT ≥ 60%	16.170
Sin pérdida de utilidad para pacientes tratados con AVK	17.026

AVAC: años de vida ajustados por calidad; AVK: antagonistas de la vitamina K; CHADS₂: insuficiencia cardiaca, hipertensión, edad, diabetes, ictus [doble]; TRT: tiempo en rango terapéutico.

Tabla 8

Duración mínima del tratamiento para que el edoxabán sea coste-efectivo frente a los antagonistas de la vitamina K

	Duración de tratamiento (coste/AVAC)	
	Umbral 25.000 euros/AVAC	Umbral 30.000 euros/AVAC
Caso base	5 años (24.560 euros)	3 años (29.931 euros)
CHADS ₂ ≥ 3	3 años (23.771 euros)	2 años (27.910 euros)
TRT ≥ 60%	9 años (23.818 euros)	6 años (28.216 euros)

AVAC: años de vida ajustados por calidad; TRT: tiempo en rango terapéutico.

DISCUSIÓN

Pese a la eficacia de los AVK en la prevención de eventos tromboembólicos en pacientes con FANV, la frecuente monitorización del INR y los ajustes de dosis conllevan un riesgo sustancial ante un mal control de la anticoagulación, así como inconvenientes que pueden explicar su infrautilización y su baja adherencia^{17,51}.

El presente análisis mostró que, comparado con los AVK, el edoxabán es coste-efectivo en España para la prevención del ictus en pacientes con FANV y características del estudio ENGAGE AF-TIMI 48.

Este es el primer análisis de coste-efectividad del edoxabán frente a AVK realizado en España, y los resultados obtenidos están en línea con los obtenidos en otros países^{52–58}.

Limitaciones

Cabe mencionar que el presente análisis se basó en un modelo matemático que pretende ser una representación de la realidad. Para ello fue necesaria la extrapolación a largo plazo de datos obtenidos durante 2,8 años en el ensayo clínico ENGAGE AF-TIMI 48¹⁹, asumiéndose que la eficacia y la seguridad del edoxabán se mantienen constantes. Esta es una limitación inherente a este tipo de estudios, en los que se necesitan los efectos terapéuticos a largo plazo, mientras que la evidencia clínica disponible es a corto plazo y se basa principalmente en estudios de fase III. Disponer de información de estudios de fase IV respaldaría con mayor validez externa a este tipo de análisis. Un ejemplo de ello es el valor medio de la escala CHADS₂, que en la práctica clínica es menor (2,3)⁵⁹ que en el ensayo clínico ENGAGE AF-TIMI 48 (2,8).

La validez externa puede estar limitada también, ya que actualmente se emplea la escala CHAD₂S₂-VASc para medir el riesgo tromboembólico¹. Sin embargo, el diseño del estudio ENGAGE AF-TIMI 48 se realizó considerando la escala CHADS₂ porque era la habitual entonces.

La variabilidad de los datos, así como las presunciones realizadas en ausencia de estos, también representan una limitación. Sin embargo, la necesidad de modelizar los parámetros del análisis a partir de diversas fuentes es inherente a la naturaleza de las enfermedades crónicas⁶⁰. En particular, el uso de utilidades de publicaciones internacionales es una limitación común ante la falta de datos nacionales, aunque estas se emplean por igual para ambos comparadores y su relevancia en el análisis es su relación incremental. Además, su variabilidad y su influencia se consideraron en el análisis de sensibilidad probabilístico.

La evidencia disponible no permitió realizar un análisis por subgrupos de edad pese a su potencial influencia. Sin embargo, el efecto del edoxabán frente a la warfarina parece mantenerse independientemente de la edad en cuanto a eficacia y seguridad⁶¹.

Una de las principales presunciones del modelo, la equivalencia terapéutica de la warfarina y el acenocumarol, es coherente con otros estudios económicos españoles, que los consideran equivalentes en términos de eficacia, seguridad y uso de recursos asociados^{47,62,63}.

Pese a que en otros análisis de coste-efectividad en España se ha considerado o no la pérdida de utilidad asociada con el tratamiento con un AVK de manera dispar^{47,62,63}, no considerarla en el análisis no afectó a las conclusiones.

Cabe mencionar que la eficiencia del edoxabán en el presente análisis puede estar subestimada, ya que en la práctica clínica la prevención del ictus en muchos pacientes con FANV se trata con ácido acetilsalicílico o no se trata⁶⁴. Asimismo, considerar otro tipo de costes (sanitarios no directos o la pérdida de productividad) asociados a largo plazo con la discapacidad por ictus reforzaría la eficiencia del edoxabán.

La eficiencia del edoxabán respecto al tratamiento con un AVK disminuye a medida que aumenta la calidad de la anticoagulación⁵⁷, por lo que su uso es especialmente eficiente en pacientes mal controlados con AVK (tiempo en rango terapéutico < 60%), en línea con las recomendaciones actuales¹⁰.

Ante la ausencia de ensayos comparativos directos entre ACOD en pacientes con FANV, es necesario confirmar en la práctica real las diferencias observadas de manera indirecta en metanálisis en red⁵¹. Consecuentemente, hoy no se dispone de datos fiables que permitan optimizar el uso de unos ACOD frente a otros⁶⁵, aunque su eficacia y su seguridad en comparación con AVK parece demostrada¹⁷. Estudios de fase IV permitirían evaluar la sostenibilidad de la adopción extensiva de los ACOD en países industrializados.

CONCLUSIONES

En la última década, los ACOD se han incorporado a la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FANV para superar las limitaciones de los AVK. En el tratamiento de la FANV, el edoxabán es una alternativa terapéutica tan eficaz como los AVK y más segura, y a pesar de su mayor coste farmacológico, resulta una alternativa coste-efectiva para el Sistema Nacional de Salud en España.

FINANCIACIÓN

Estudio financiado por Daiichi Sankyo.

CONFLICTO DE INTERESES

J.M. Rodríguez y P. Barja de Soroa son empleados de Daiichi Sankyo. F. Pérez-Alcántara es miembro de Oblikue, consultora independiente que recibió fondos para llevar a cabo el análisis. I. Lekuona, M. Anguita y J.L. Zamorano recibieron honorarios de Daiichi Sankyo por su colaboración como asesores.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- Los ACOD son una alternativa a los AVK en el tratamiento para prevenir el ictus en pacientes con FANV.
- Los ACOD se han demostrado al menos tan eficaces y seguros como los AVK, pero con mayor comodidad de uso, fundamentalmente porque no es necesario monitorizar, y menos interacciones medicamentosas y alimentarias.
- Pese a dichas ventajas, los ACOD se usan menos que los AVK, y se argumenta en ocasiones la barrera de la diferencia de coste entre ambas alternativas.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- El edoxabán es el último ACOD autorizado en España para el tratamiento de la FANV.
- Este es el primer análisis de coste-efectividad del edoxabán frente a un AVK para el tratamiento de la FANV en el contexto español.
- El edoxabán se muestra como una opción coste-efectiva frente a los AVK para la FANV.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular, desarrollada en colaboración con la EACTS. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:50e1–e84.
2. Gómez-Doblas JJ, Muñoz J, Alonso JJ, et al. Prevalencia de fibrilación auricular en España. Resultados del estudio OFRECE. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:259–269.
3. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, et al. Actualización detallada de las guías de la ESC para el manejo de la fibrilación auricular de 2012. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:54e1–e24.
4. Andrés-Nogales F, Oyagüez I, Betegón-Nicolás L, Canal-Fontcuberta C, Soto-Álvarez J. Situación del tratamiento anticoagulante oral en pacientes con fibrilación auricular no valvular en España. Estudio REACT-AF. *Rev Clin Esp*. 2015;215:73–82.
5. Mar J, Álvarez-Sabín J, Oliva J, et al. The costs of stroke in Spain by aetiology: The CONOCES study protocol. *Neurología*. 2013;28:332–339.
6. Martí-Fàbregas J, Delgado-Mederos R, Mateo J. Limitaciones del tratamiento anticoagulante. *Neurología*. 2012;27 Supl 1:27–32.
7. López-Bastida J, Oliva J, Worbes M, Perestelo L, Serrano-Aguilar P, Montón-Álvarez F. Social and economic costs and health-related quality of life in stroke survivors in the Canary Islands, Spain. *BMC Health Services Research*. 2012;12:315.
8. Hannon N, Daly L, Murphy S, et al. Acute hospital, community, and indirect costs of stroke associated with atrial fibrillation. *Stroke*. 2014;45:3670–3674.
9. Heidebuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015;17:1467–1507.
10. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico. Criterios y recomendaciones generales para el uso de los anticoagulantes orales directos en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. 2016. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-orales.pdf>. Consultado 9 Dic 2016.
11. Barrios V, Escobar C, Prieto L, Lobos JM, Polo J, Vargas D. Control de la anticoagulación con warfarina o acenocumarol en España. ¿Hay diferencias? *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:1181–1182.
12. Martínez-Rubio A, Martínez-Torrecilla R. Evidencias actuales de los nuevos anticoagulantes orales en el tratamiento de la fibrilación auricular no valvular: comparación de subestudios. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:185–189.
13. Anguita M, Bertomeu V, Cequier A. Insuficiencia cardiaca, fibrilación auricular no valvular y control de la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:75–85.
14. Ogilvie IM, Newton N, Welner SA, Cowell W, Lip GY. Underuse of oral anticoagulation in atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med*. 2010;123:638–645.
15. Carrasco-Garrido P, Hernández-Barrera V, Esteban-Hernández J, et al. Adverse drug reactions to anticoagulants in Spain: analysis of the Spanish National Hospital Discharge Data (2010–2013). *BMJ Open*. 2017;7:e013224.
16. Gallego P, Roldán V, Lip GY. Novel Oral Anticoagulants in Cardiovascular Disease. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2014;19:34–44.
17. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383:955–962.
18. European Medicines Agency. Lixiana European Public Assessment Report product information. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/002629/WC500189045.pdf. Consultado 18 Jul 2016.
19. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093–2104.
20. López-Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, et al. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. *Gac Sanit*. 2010;24:154–170.
21. 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;154:1449–1457.
22. Ariesen MJ, Claus SP, Rinkel GJ, Algra A. Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: a systematic review. *Stroke*. 2003;34:2060–2065.
23. Flegel KM, Hanley J. Risk factors for stroke and other embolic events in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *Stroke*. 1989;20:1000–1004.
24. 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.
25. 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;80:1012–1018.
26. Instituto Nacional de Estadística, 2017. Tablas de mortalidad 2015. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=27153>. Consultado 20 Abr 2018.
27. Friberg L, Hammar HN, Pettersson H, Rosenqvist M. Increased mortality in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort-Study of Atrial Fibrillation (SCAF). *Eur Heart J*. 2007;28:2346–2353.
28. Janes F, Gigli GL, D'Anna L, et al. Stroke incidence and 30-day and six-month case fatality rates in Udine, Italy: a population-based prospective study. *Int J Stroke*. 2013;8 Suppl A:100–105.
29. Scarborough P, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Smolina K, Mitchell C, Rayner M. *Coronary Heart Disease Statistics 2010*. London: British Heart Foundation; 2010. Disponible en: <https://www.bhf.org.uk/publications/statistics/coronary-heart-disease-statistics-2010>. Consultado 9 Dic 2016.
30. Bronnum-Hansen H, Davidsen M, Thorvaldsen P. Long-term survival and causes of death after stroke. *Stroke*. 2001;32:2131–2136.
31. Henriksson KM, Farahmand B, Johansson S, Asberg S, Terent A, Edvardsson N. Survival after stroke—the impact of CHADS2 score and atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2010;141:18–23.
32. Huybrechts KF, Caro JJ, Xenakis JJ, 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;26:381–387.
33. Khan TI, Kamali F, Kesteven P, Avery P, Wynne H. The value of education and self-monitoring in the management of warfarin therapy in older patients with unstable control of anticoagulation. *Br J Haematol*. 2004;126:557–564.
34. Gage BF, Arantalli AB, Owens DK. The effect of stroke and stroke prophylaxis with aspirin or warfarin on quality of life. *Arch Intern Med*. 1996;156:1829–1836.
35. Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, Ghushchyan V. Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom. *Med Decis Making*. 2011;31:800–804.
36. Lacey EA, Walters SJ. Continuing inequality: gender and social class influences on self-perceived health after a heart attack. *J Epidemiol Community Health*. 2003;57:622–627.
37. Thomson R, Parkin D, Eccles M, Sudlow M, Robinson A. Decision analysis and guidelines for anticoagulant therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation. *Lancet*. 2000;355:956–962.
38. Sullivan PW, Arant TW, Ellis SL, Ulrich H. The cost effectiveness of anticoagulation management services for patients with atrial fibrillation and at high risk of stroke in the US. *Pharmacoeconomics*. 2006;24:1021–1033.
39. NICE technology appraisals. TA275. Apixaban for preventing stroke and systemic embolism in people with nonvalvular atrial fibrillation. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta275>. Consultado 18 Jul 2016.
40. Marchetti M, Pistorio A, Barone M, Serafini S, Barosi G. Low-molecular-weight heparin versus warfarin for secondary prophylaxis of venous thromboembolism: a cost-effectiveness analysis. *Am J Med*. 2001;111:130–139.
41. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos 2017. Disponible en: www.portalfarma.com. Consultado 7 Feb 2017.
42. Real Decreto-ley 8/2010 de 20 de mayo, por el que se adoptan medidas extraordinarias para la reducción del déficit público. Boletín Oficial del Estado de 24 de mayo de 2010. Núm. 126. Sec. I, p. 45070–45075. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2010/05/24/pdfs/BOE-A-2010-8228.pdf>. Consultado 18 Jul 2016.
43. Hidalgo-Vega Á, Aue, Askari E, Vidal R, et al. Direct vitamin K antagonist anticoagulant treatment health care costs in patients with non-valvular atrial fibrillation. *BMC Health Serv Res*. 2014;14:46.

44. Informe GENESIS de la SEFH, 2012. Anticoagulantes orales (apixaban, dabigatran, rivaroxaban). Prevención de eventos tromboembólicos en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Disponible en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/>. Consultado 18 Jul 2016.
45. Base de datos de costes sanitarios españoles: eSalud [Internet]. Barcelona: Oblikue Consulting, S.L. 2007. Disponible en: <http://www.oblikue.com/bddcostes/>. Consultado 7 Feb 2017.
46. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Conjunto Mínimo Básico de Datos. Disponible en: <http://pestadistico.inteligenciadegestion.mssi.es/publicoSNS/comun/ArbolNodos.aspx>. Consultado 15 Ene 2018.
47. Barón-Esquivias G, Escolar-Albaladejo G, Zamorano JL, et al. Análisis coste-efectividad de apixabán frente a acenocumarol en la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular en España. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:680–690.
48. NICE technology appraisals. TA355. Edoxaban for preventing stroke and systemic embolism in people with non-valvular atrial fibrillation. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta355>. Consultado 18 Jul 2016.
49. Vallejo-Torres L, García-Lorenzo B, Serrano-Aguilar P. Estimating a cost-effectiveness threshold for the Spanish NHS. *Health Economics*. 2018;27:746–761.
50. Sacristán JA, Oliva J, Del Llano J, Prieto L, Pinto JL. ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España? *Gac Sanit*. 2002;16:334–343.
51. Liberato NL, Marchetti M. Cost-effectiveness of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation: a systematic and qualitative review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2016;16:221–235.
52. Nguyen E, Egri F, Mearns ES, White CM, Coleman CI. Cost-effectiveness of high-dose edoxaban compared to adjusted-dose warfarin for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation patients. *Pharmacotherapy*. 2016;36:488–495.
53. Krejczyk M, Harenberg J, Wehling M, Obermann K, Lip GYH. Cost-effectiveness of anticoagulation in patients with nonvalvular atrial fibrillation with edoxaban compared to warfarin in Germany. *BioMed Res Int*. 2015;2015:876923.
54. Magnuson E, Vilain K, Wang K, et al. Cost-effectiveness of edoxaban vs warfarin in patients with atrial fibrillation based on results of the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Am Heart J*. 2015;170:1140–1150.
55. Mearns E, Doleh Y, Coleman CI. Cost effectiveness of high-dose edoxaban compared to adjusted dose warfarin for prevention of stroke and systemic embolism in nonvalvular atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2014;35(Suppl 1):896.
56. Rognoni C, Marchetti M, Quaglini S, Liberato NL. Edoxaban versus warfarin for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation: a cost-effectiveness analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2015;39:149–154.
57. Jancic A, Kos M. Cost effectiveness of novel oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation depending on the quality of warfarin anticoagulation control. *Pharmacoeconomics*. 2015;33:395–408.
58. Vilain KA, Yang MC, Hui Tan EC, et al. Cost-effectiveness of edoxaban vs. warfarin in patients with atrial fibrillation based on results of the ENGAGE AF-TIMI 48 trial: Taiwanese perspective. *Value Health Reg Issues*. 2017;12:74–83.
59. Gómez-Doblas JJ, Muñiz J, Alonso-Martín JJ, Roig E. Nuevos datos sobre fibrilación auricular, observaciones al estudio OFRECE. Respuesta. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:499–500.
60. Rodríguez-Barrios JM. Papel de los modelos en las evaluaciones económicas en el campo sanitario. *Farm Hosp*. 2004;28:231–242.
61. Kato ET, Giugliano RP, Ruff CT, et al. Efficacy and safety of edoxaban in elderly patients with atrial fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e003432.
62. González-Juanatey JR, Álvarez-Sabin 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.
63. Rubio-Terrés C, Graefenhain R, Rubio-Rodríguez D, Evers T, Grau S. Cost-effectiveness analysis of rivaroxaban versus acenocoumarol in the prevention of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation in Spain. *JHEOR*. 2016;4:19–34.
64. Giner-Soriano M, Vedia C, Roso-Llorach A, et al. Effectiveness, safety and costs of thromboembolic prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation: phase I ESC-FA protocol study and baseline characteristics of a cohort from a primary care electronic database. *BMJ Open*. 2016;6:e010144.
65. Tawfik A, Bielecki JM, Krahn M, et al. Systematic review and network meta-analysis of stroke prevention treatments in patients with atrial fibrillation. *Clin Pharmacol*. 2016;8:93–107.