

Artículo original

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



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

^a Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

^b Servicio de Hemoterapia y Hemostasia, Hospital Clínic, Barcelona, España

^c Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

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

^e Departamento de Farmacoeconomía y Resultados en Salud, Pfizer España, Madrid, España

^f Health Value, Madrid, España

Historia del artículo:

Recibido el 31 de enero de 2014

Aceptado el 4 de agosto de 2014

On-line el 9 de diciembre de 2014

Palabras clave:

Apixabán

Acenocumarol

Coste-efectividad

Fibrilación auricular no valvular

RESUMEN

Introducción y objetivos: Análisis de coste-efectividad de apixabán (5 mg dos veces al día) frente a acenocumarol (5 mg/día) en la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular en España.

Métodos: Modelo de Markov durante toda la vida del paciente con 10 estados de salud. Los datos de eficacia y seguridad de los fármacos proceden del ensayo clínico ARISTOTLE. Se asumió la equivalencia terapéutica de warfarina y acenocumarol. Perspectivas: Sistema Nacional de Salud y la sociedad. El coste de los medicamentos, las complicaciones y el manejo de la enfermedad se obtuvieron de fuentes españolas.

Resultados: En una cohorte de 1.000 pacientes con fibrilación auricular no valvular, con apixabán se evitarían frente a acenocumarol: 18 ictus, 71 hemorragias (28 intracraneales o mayores), 2 infartos de miocardio, 1 embolia sistémica y 23 muertes relacionadas. Con apixabán se obtendrían más años de vida (0,187) y más años de vida ajustados por calidad (0,194) por paciente. Los costes incrementales con apixabán para el Sistema Nacional de Salud y la sociedad serían de 2.488 y 1.826 euros por paciente. En consecuencia, se obtendría unos costes por año de vida ganado de 13.305 y 9.765 euros, y unos costes por año de vida ajustado por calidad ganado de 12.825 y 9.412 euros para el Sistema Nacional de Salud y la sociedad respectivamente. Los análisis de sensibilidad confirmaron la estabilidad del caso base.

Conclusiones: Según este análisis, apixabán puede ser coste-efectivo en la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular frente a acenocumarol.

© 2014 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cost-effectiveness Analysis Comparing Apixaban and Acenocoumarol in the Prevention of Stroke in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation in Spain

ABSTRACT

Introduction and objectives: Cost-effectiveness analysis of apixaban (5 mg twice daily) vs acenocoumarol (5 mg/day) in the prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation in Spain.

Methods: Markov model covering the patient's entire lifespan with 10 health states. Data on the efficacy and safety of the drugs were provided by the ARISTOTLE trial. Warfarin and acenocoumarol were assumed to have therapeutic equivalence. Perspectives: The Spanish National Health System and society. Information on the cost of the drugs, complications, and the management of the disease was obtained from Spanish sources.

Results: In a cohort of 1000 patients with nonvalvular atrial fibrillation, administration of apixaban rather than acenocoumarol would avoid 18 strokes, 71 hemorrhages (28 intracranial or major), 2 myocardial infarctions, 1 systemic embolism, and 23 related deaths. Apixaban would prolong life (by 0.187 years) and result in more quality-adjusted life years (by 0.194 years) per patient. With apixaban, the incremental costs for the Spanish National Health System and for society would be € 2488 and € 1826 per patient, respectively. Consequently, the costs per life year gained would be € 13 305 and € 9765 and the costs per quality-adjusted life year gained would be € 12 825 and

Keywords:

Apixaban

Acenocoumarol

Cost-effectiveness

Nonvalvular atrial fibrillation

* Autor para correspondencia: Health Value, Virgen de Aránzazu 21, 5.º-B, 28034 Madrid, España.
Correo electrónico: crubioterres@healthvalue.org (C. Rubio-Terrés).

€ 9412 for the Spanish National Health System and for society, respectively. The stability of the baseline case was confirmed by sensitivity analyses.

Conclusions: According to this analysis, apixaban may be cost-effective in the prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation compared with acenocoumarol.

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

© 2014 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

AVAC: años de vida ajustados por calidad
 AVK: antagonistas de la vitamina K
 FA: fibrilación auricular
 FANV: fibrilación auricular no valvular
 TRT: tiempo en rango terapéutico

INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular (FA) es una arritmia cardíaca asociada al envejecimiento, la hipertensión arterial, las valvulopatías y otras cardiopatías¹. La FA no valvular (FANV) se refiere a los casos en que la alteración del ritmo se produce en ausencia de valvulopatía mitral reumática, válvula cardíaca artificial o reparación de la válvula mitral. La FA está asociada a mayor riesgo de muerte (el doble que sin FA), enfermedad cerebrovascular (5 veces mayor) y embolia sistémica¹.

La prevalencia de FA en la población general española se estima en un 2%¹, es del 4,4% de la población de edad \geq 40 años², y alcanza al 10,9 y el 11,1% de los individuos de más de 60 y 79 años respectivamente^{3,4}.

El coste medio anual de un paciente con FA en España se estima en 2.365 euros, de los que 1.008 euros corresponderían a las hospitalizaciones, 723 euros, a intervenciones quirúrgicas y 247 euros, a la pérdida de productividad laboral⁵. El coste del ictus cardioembólico en los primeros 38 días de evolución se ha estimado en 13.353 euros⁶. Se calcula que los costes directos no sanitarios del ictus, debidos a los cuidados informales del paciente con secuelas, oscilan según su gravedad entre 252 y 1.031 euros en la fase aguda (2 semanas) y entre 1.367 y 1.942 euros mensuales en el seguimiento posterior del paciente⁷.

Los antagonistas de la vitamina K (AVK) (acenocoumarol y warfarina) son actualmente el tratamiento estándar para la prevención del ictus en los pacientes con FA⁸. Se estima que en España la anticoagulación oral se utiliza en el 84% de los pacientes con FA⁹ y al 66% se lo trata con un AVK en monoterapia¹⁰. Sin embargo, el uso de los AVK está limitado por el riesgo de hemorragias, su estrecho margen terapéutico y los inconvenientes para el paciente derivados de la necesidad de monitorización y las interacciones farmacológicas y con los alimentos. Aunque los AVK, ajustando sus dosis, reducen el riesgo de ictus un 64% frente al placebo, con estos se dobla el riesgo de presentar hemorragias adicionales e intracraneales¹¹. En España el tratamiento anticoagulante oral se realiza mayoritariamente con acenocoumarol, mientras que en los países anglosajones se utiliza la warfarina¹². Según los datos disponibles, se asume que ambos fármacos tienen una efectividad similar en la práctica clínica^{12,13}.

Según las recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología¹⁴, los anticoagulantes orales directos, como apixabán, 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.

Apixabán es un nuevo fármaco de administración oral que ejerce una potente inhibición directa y muy selectiva del factor Xa para reducir la conversión de protrombina en trombina¹⁵. Se dispone de un ensayo clínico aleatorizado a doble ciego¹⁶ que comparó apixabán y warfarina en 18.201 pacientes con FANV. Los resultados de este estudio indican que apixabán (5 mg dos veces al día) fue significativamente superior a warfarina en la prevención de ictus y embolia sistémica, ocasionó menos hemorragias mayores y redujo la mortalidad por cualquier causa¹⁶.

Las diferencias observadas entre apixabán y acenocoumarol/warfarina podrían tener impacto sanitario y económico, por lo que se realizó un análisis del coste-efectividad de la prevención del ictus con apixabán o acenocoumarol en pacientes con FANV.

MÉTODOS

Diseño del estudio

Se realizó un análisis de coste-efectividad mediante la adaptación al entorno sanitario español del modelo económico¹⁷ de Dorian et al¹⁸. Este modelo 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^{18,19} y las características de los pacientes del estudio ARISTOTLE¹⁶. Es un modelo de Markov (figuras 1 y 2), con ciclos de 6 semanas y 10 estados de salud principales. Toda la cohorte de pacientes estaba inicialmente en el estado FANV y, en cada ciclo, permanecen en FANV o van transitando a los otros estados, de acuerdo con unas determinadas probabilidades de transición.

Datos de efectividad

Estas probabilidades de transición entre los estados de salud (ictus, embolia sistémica, hemorragias, muertes) para los fármacos comparados, se obtuvieron del ensayo clínico ARISTOTLE¹⁶ y de otras fuentes cuando fue preciso²⁰⁻²⁷. Según el modelo, cada paciente solo puede presentar una complicación por ciclo y solo se permite una recurrencia del ictus (isquémico o hemorrágico). La simulación de episodios evitados se modelizó durante toda la vida de los pacientes, a partir del análisis por intención de tratar del estudio ARISTOTLE. Las tasas de complicaciones/100 personas-año y las *hazard ratio* de esas complicaciones con acenocoumarol frente a apixabán, ajustados según la puntuación CHADS₂ (insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad, diabetes, ictus [doble]) y la calidad del control índice internacional normalizado (INR) según el tiempo en rango terapéutico (TRT) se indican en la [tabla 1](#).

La mortalidad general en mujeres y varones de menos o más de 75 años de edad, se obtuvo ajustando los datos españoles de mortalidad publicados¹⁹ a una función de Gompertz, con el objetivo de predecir la mortalidad por todas las causas y excluir la debida a ictus y hemorragias para evitar el doble recuento. Se consideró el tratamiento con ácido acetilsalicílico después de abandonarse el anterior tratamiento anticoagulante (acenocoumarol o apixabán) debido a hemorragias mayores u otros motivos²².

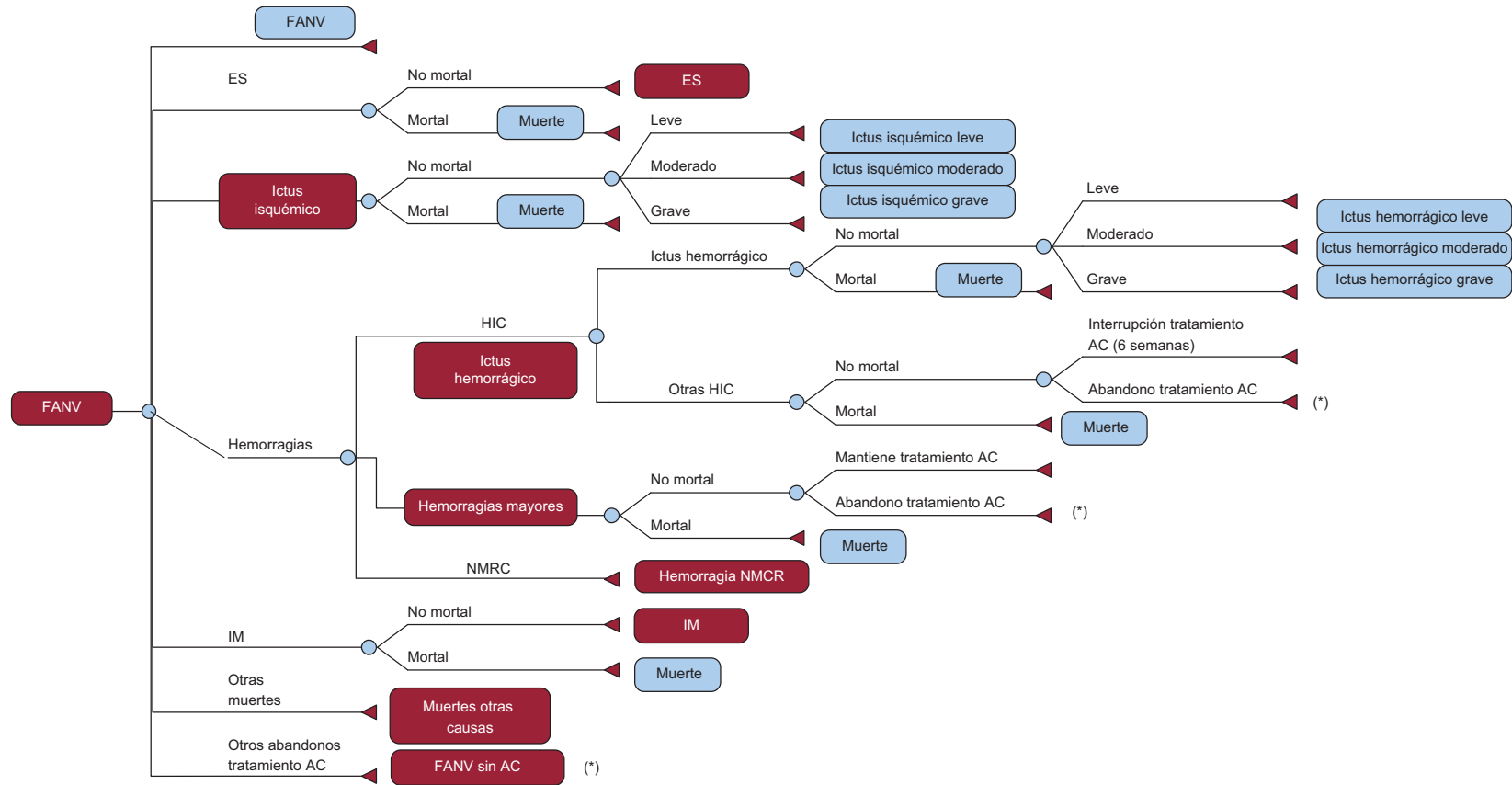


Figura 1. Modelo económico de Markov de la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Evolución del paciente con fibrilación auricular no valvular. Los pacientes que pasan al estado fibrilación auricular no valvular sin anticoagulante, regresan a fibrilación auricular no valvular. Los pacientes que pasan a los estados infarto de miocardio o embolia sistémica pueden morir a posteriori a consecuencia de esas complicaciones. AC: anticoagulante; ES: embolia sistémica; FANV: fibrilación auricular no valvular; HIC: hemorragia intracraneal; IM: infarto de miocardio; NMCR: no mayores clínicamente relevantes. *Cambio de tratamiento a ácido acetilsalicílico.

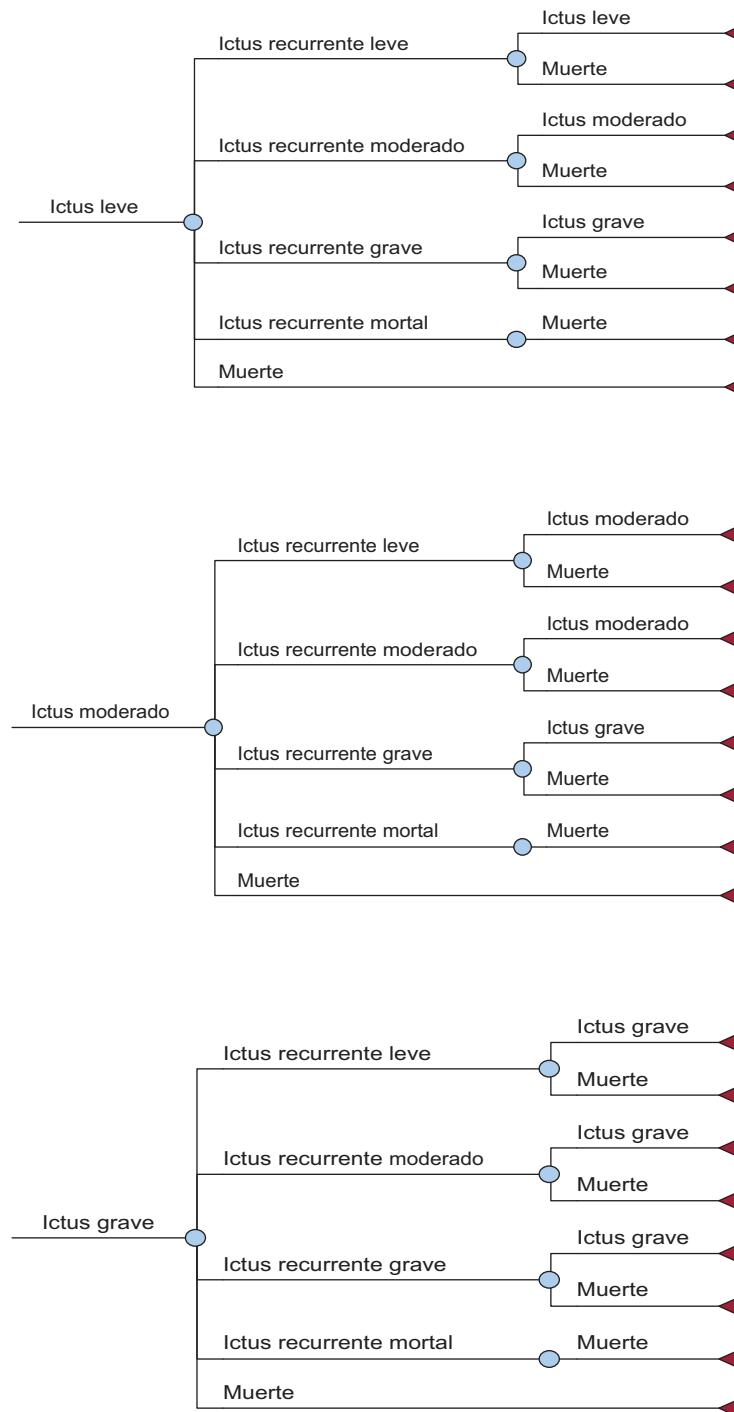


Figura 2. Modelo económico de Markov de la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Evolución del paciente con ictus (isquémico o hemorrágico).

Respecto, por ejemplo, al método de extrapolación de los resultados de infartos agudos de miocardio obtenidos en el ensayo clínico ARISTOTLE¹⁶ a toda la vida del paciente, se partió de los riesgos de tener un infarto con apixabán y warfarina obtenidos en el ensayo clínico, con una tasa cada 100 personas-año de 0,53 y 0,61 respectivamente. Estos riesgos anuales se transformaron en el modelo de riesgos durante un periodo de 6 semanas (la duración de los ciclos del modelo de Markov), por lo que cada 6 semanas un porcentaje de pacientes con FANV de una cohorte hipotética de 1.000 presentaría un infarto. Parte de estos pacientes mueren a consecuencia de la complicación y los demás sobreviven. Estos

pacientes que han tenido un infarto finalizan la simulación en ese momento y se contabilizan como fracasos de la prevención, con un coste y unas utilidades asociados al estado de infarto agudo de miocardio.

Las diferencias de efectividad de los tratamientos se midieron en años de vida ganados y años de vida ajustados por la calidad de vida (AVAC) ganados. Las utilidades de los diferentes estados de salud empleadas para el cálculo de los AVAC se obtuvieron de un estudio del Reino Unido realizado a partir del cuestionario EQ-5D (EuroQol 5D) en pacientes con FA^{28,29} (tabla 2). La pérdida de calidad de vida asociada a la necesidad de monitorización que

Tabla 1
Población y riesgos considerados en el modelo de Markov

Ítem	Promedio	Intervalo	Referencias
Características de la población			
<i>Pacientes para los que están indicados los AVK</i>	Sí	—	Granger et al ¹⁶
<i>Mujeres</i>	35,3%	—	Granger et al ¹⁶
<i>Edad media (años)</i>	70	63-76	Granger et al ¹⁶
<i>CHADS₂ (media)</i>	2,1	—	Granger et al ¹⁶
Tasas de complicaciones/100 personas-año^a			
<i>Ictus (excluidos los ictus hemorrágicos)</i>			
Apixabán	0,981	—	Granger et al ¹⁶
Acenocumarol	1,077	—	Granger et al ¹⁶
<i>Infarto de miocardio</i>			
Apixabán	0,530	—	Granger et al ¹⁶
Acenocumarol	0,610	—	Granger et al ¹⁶
<i>Embolia sistémica</i>			
Apixabán	0,090	—	Granger et al ¹⁶
Acenocumarol	0,100	—	Granger et al ¹⁶
<i>Otras hospitalizaciones CV^b</i>			
Apixabán	10,460 ^c	—	Connolly et al ²²
Acenocumarol	10,460 ^c	—	Connolly et al ²²
<i>Otros abandonos del tratamiento AC^b</i>			
Apixabán	13,177	—	Granger et al ¹⁶
Acenocumarol	14,405	—	Granger et al ¹⁶
<i>HIC</i>			
Apixabán	0,330	—	Granger et al ¹⁶
Acenocumarol	0,800	—	Granger et al ¹⁶
<i>Otras hemorragias mayores</i>			
Apixabán	1,790	—	Granger et al ¹⁶
Acenocumarol	2,270	—	Granger et al ¹⁶
<i>Hemorragias NMCR</i>			
Apixabán	2,083	—	Granger et al ¹⁶
Acenocumarol	2,995	—	Granger et al ¹⁶
<i>Recurrencia del ictus isquémico</i>	4,100	—	Mohan et al ²⁶
<i>Recurrencia del ictus hemorrágico</i>	2,996	—	Mohan et al ²⁶
Hazard ratios de apixabán frente a acenocumarol			
<i>Ictus</i>	0,79	0,65-0,95	Granger et al ¹⁶
<i>Infarto de miocardio</i>	0,88	0,66-1,17	Granger et al ¹⁶
<i>Embolia sistémica</i>	0,87	0,44-1,75	Granger et al ¹⁶
<i>HIC</i>	0,51	0,35-0,75	Granger et al ¹⁶
<i>Otras hemorragias mayores</i>	0,79	0,68-0,93	Granger et al ¹⁶
<i>Hemorragias mayores y NMCR</i>	0,68	0,61-0,75	Granger et al ¹⁶
Riesgo adicional de mortalidad con acenocumarol frente a apixabán			
<i>FANV</i>	1,34	—	Granger et al ¹⁶
<i>Ictus (leve/moderado/grave)</i>	3,18/5,84/15,75	—	Granger et al ¹⁶
<i>Infarto de miocardio (varones/mujeres)</i>	4,16/2,56	—	Friberg et al ²³
<i>Embolia sistémica</i>	1,34	—	Henriksson et al ²⁴
Otros factores			
<i>Factor de ajuste del riesgo de ictus por cada década de vida</i>	1,40	—	Huybrechts et al ²⁵
<i>Factor de ajuste del riesgo de hemorragias por cada década</i>	1,97	—	Bronnum et al ²¹
<i>Ictus hemorrágicos en HIC (apixabán), %</i>	77	—	Sin autores et al ²⁷
<i>Ictus hemorrágicos en HIC (acenocumarol), %</i>	64	—	Ariesen et al ²⁰
<i>Hemorragia GI en las otras hemorragias mayores (apixabán), %</i>	38	—	Granger et al ¹⁶
<i>Hemorragia GI en las otras hemorragias mayores (acenocumarol), %</i>	35	—	Granger et al ¹⁶
Tratamiento con AAS después del abandono^d			
<i>Tasa de ictus isquémico/100 personas-año</i>	3,453	—	Connolly et al ²²
<i>Tasa de infarto de miocardio/100 personas-año</i>	1,110	—	Connolly et al ²²
<i>Tasa de HIC/100 personas-año</i>	0,322	—	Connolly et al ²²

Tabla 1 (Continuación)

Población y riesgos considerados en el modelo de Markov

Ítem	Promedio	Intervalo	Referencias
Tasa de otras hemorragias mayores/100 personas-año	0,887	—	Connolly et al ²²
Tasa de hemorragias NMCR/100 personas-año	2,936	—	Connolly et al ²²

AAS: ácido acetilsalicílico; AC: anticoagulantes; AVK: antagonistas de la vitamina K; CHADS₂: insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad, diabetes, ictus (doble); CV: cardiovasculares; FANV: fibrilación auricular no valvular; GI: gastrointestinal; HIC: hemorragia intracraneal; NMCR: no mayores clínicamente relevantes.

^a Ajustadas por CHADS₂ (insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad, diabetes, ictus [doble]).

^b No debidas a ictus o infarto de miocardio.

^c Se asume la misma tasa observada en los pacientes que tienen contraindicados los antagonistas de la vitamina K.

^d Se consideró el tratamiento con ácido acetilsalicílico después del abandono del anterior tratamiento anticoagulante debido a hemorragias mayores u otros motivos; también que la distribución por gravedad del ictus isquémico o hemorrágico sería igual a la observada con el ácido acetilsalicílico en el tratamiento de primera línea (estudio AVERROES).

conlleva el uso de acenocumarol se obtuvo del estudio de Gage et al³⁰ (tabla 2).

Recursos y costes sanitarios

El uso de recursos y sus costes unitarios se obtuvieron de fuentes españolas (euros de 2012). El análisis se hizo desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud (considerando únicamente los costes directos sanitarios) y de la sociedad (incluyendo también los costes directos no sanitarios). El coste de los medicamentos (PVP [precio de venta al público] + IVA [impuesto sobre el valor añadido] con una deducción del 7,5%)³¹ se calculó considerando 10 mg/día (5 mg dos veces al día) de apixabán³² y 5 mg/día de acenocumarol (la dosis diaria recomendada por la Organización Mundial de la Salud). El coste del control del INR se estimó en 320 euros anuales según el estudio de De Solà-Morales Serra y Elorza Ricart³³. Se consideró que todos los pacientes, independientemente del tratamiento, acuden a una consulta trimestral al médico de atención primaria para el seguimiento habitual de la FA. El coste de las complicaciones de la FANV en su

fase aguda se obtuvo de la media de los precios públicos de los correspondientes grupos relacionados por el diagnóstico de las comunidades autónomas; el coste del tratamiento después de la fase aguda de las complicaciones se obtuvo de otras fuentes españolas^{7,34-38} (tabla 3). Respecto a los costes directos no sanitarios incluidos al realizar el análisis con 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 hemorrágico⁷ (tabla 3). Se aplicó una tasa de descuento del 3,5% anual para los costes y los resultados sanitarios.

Caso base y análisis de sensibilidad

Se analizó un caso base, con los valores medios de todos los parámetros. Para comprobar la estabilidad de los resultados, se realizaron análisis de sensibilidad simples univariados (en cada análisis de sensibilidad se modifica el valor basal de una variable aplicando sus valores extremos) para las principales variables del modelo (tabla 1). Una de las analizadas fue el porcentaje en TRT en la población estudiada. En el caso base del análisis, según el estudio ARISTOTLE¹⁶, un 25% de los pacientes se distribuyeron igualmente en cada uno de los cuatro intervalos de TRT establecidos (< 52,38%; de ≥ 52,38 a < 66,02%; de ≥ 66,02 a < 76,51%, y ≥ 76,51%). A este respecto, se realizaron análisis de sensibilidad extremos considerando que el 100% de los pacientes estuvieran en el peor (< 52,38% en TRT) o el mejor supuesto (≥ 76,51% en TRT). También se realizaron análisis de sensibilidad para acenocumarol y apixabán de los valores extremos de variables como los riesgos de ictus y hemorragia intracraneal, la probabilidad de hospitalización, el coste de la consulta de monitorización con acenocumarol y la pérdida de utilidades asociada al uso de acenocumarol o apixabán (figura 3). Debido a que la reducción en el riesgo de infarto de miocardio frente a warfarina no fue estadísticamente significativa, se efectuó un análisis de sensibilidad considerando que apixabán no redujera el número de infartos de miocardio frente a warfarina, es decir con la misma tasa de infartos (0,530/100 personas-año) con apixabán y warfarina. 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). Cuando el modelo simula la evolución de una cohorte hipotética de 1.000 pacientes con FANV, cada paciente de esa cohorte evoluciona de una manera diferente, ya que en cada paciente se modifican al azar todas las variables (p. ej., las *hazard ratio* de ictus, infarto de miocardio, embolia sistémica, hemorragia intracraneal, los costes, las utilidades, etc.) de acuerdo con las distribuciones estadísticas previamente definidas. De este modo, se intenta imitar la evolución clínica real de los pacientes.

Tabla 2

Utilidades consideradas en el modelo de Markov

Ítem	Promedio	Referencias
<i>Utilidades de los estados de Markov</i>		
Fibrilación auricular no valvular (basal)	0,7270	Sullivan et al ²⁸
Ictus leve ^a	0,6151	Sullivan et al ²⁸
Ictus moderado ^a	0,5646	Sullivan et al ²⁸
Ictus grave ^a	0,5142	Sullivan et al ²⁸
Embolia sistémica	0,6265	Sullivan et al ²⁸
Infarto de miocardio	0,6098	Sullivan et al ²⁸
<i>Pérdida de utilidades (duración)</i>		
Hemorragia intracraneal	0,1511 (6 semanas)	Sullivan et al ²⁸
Otras hemorragias mayores	0,1511 (2 semanas)	Sullivan et al ²⁸ , Freeman ²⁹
Hemorragias NMCR	0,0582 (2 días)	Sullivan et al ²⁸ , Freema et al ²⁹
Hospitalización por otras causas CV	0,1276 (6 días)	Sullivan et al ²⁸
Uso de acenocumarol (monitorización del INR)	0,0130 (tratamiento)	Sullivan et al ²⁸
Uso de apixabán	0	Presunción ^b

CV: cardiovasculares; INR: *international normalized ratio*; NMCR: no mayores clínicamente relevantes.

^a Isquémico o hemorrágico.

^b Se hizo un análisis de sensibilidad considerando que, de manera improbable, la pérdida de utilidades por el uso de apixabán fuera igual a la asumida para acenocumarol.

Tabla 3

Costes considerados en el modelo de Markov

	Coste (euros)	Unidad	Duración	Fuente
Coste anual de la monitorización*	320,00	Anual	NA	De Solà-Morales et al ³³
Control sistemático	35,32	Por consulta	NA	Precios públicos de las CCAA
Ictus				
<i>Costes directos</i>				
Leve				
Fase aguda	5.970,09	Por episodio	2 semanas	Precios públicos de las CCAA
Mantenimiento	120,01	Mensual	De por vida	Mar et al ³⁶
Moderado				
Fase aguda	6.281,38	Por episodio	2 semanas	Precios públicos de las CCAA
Mantenimiento	742,59	Mensual	De por vida	Mar et al ³⁶
Grave				
Fase aguda	6.951,01	Por episodio	2 semanas	Precios públicos de las CCAA
Mantenimiento	2.081,85	Mensual	De por vida	Mar et al ³⁶
Mortal	5.910,08	Por episodio	NA	Precios públicos de las CCAA
<i>Costes directos no sanitarios</i>				
Leve				
Fase aguda	252,39	Por episodio	2 semanas	Beguiristain et al ⁷
Mantenimiento	1.367,57	Mensual	De por vida	Beguiristain et al ⁷
Moderado				
Fase aguda	666,11	Por episodio	2 semanas	Beguiristain et al ⁷
Mantenimiento	1.789,53	Mensual	De por vida	Beguiristain et al ⁷
Grave				
Fase aguda	1.031,69	Por episodio	2 semanas	Beguiristain et al ⁷
Mantenimiento	1.942,61	Mensual	De por vida	Beguiristain et al ⁷
Ictus hemorrágico				
<i>Costes directos</i>				
Leve				
Fase aguda	7.575,44	Por episodio	2 semanas	Precios públicos de las CCAA
Mantenimiento	120,01	Mensual	De por vida	Mar et al ³⁶
Moderado				
Fase aguda	7.886,73	Por episodio	2 semanas	Precios públicos de las CCAA
Mantenimiento	742,59	Mensual	De por vida	Mar et al ³⁶
Grave				
Fase aguda	8.556,36	Por episodio	2 semanas	Precios públicos de las CCAA
Mantenimiento	2.081,85	Mensual	De por vida	Mar et al ³⁶
Mortal	7.515,44	Por episodio	NA	Precios públicos de las CCAA
<i>Costes directos no sanitarios</i>				
Leve				
Fase aguda	252,39	Por episodio	2 semanas	Beguiristain et al ⁷
Mantenimiento	1.367,57	Mensual	De por vida	Beguiristain et al ⁷
Moderado				
Fase aguda	666,11	Por episodio	2 semanas	Beguiristain et al ⁷
Mantenimiento	1.789,53	Mensual	De por vida	Beguiristain et al ⁷
Grave				
Fase aguda	1.031,69	Por episodio	2 semanas	Beguiristain et al ⁷
Mantenimiento	1.942,61	Mensual	De por vida	Beguiristain et al ⁷
Otras hemorragias intracraneales	7.515,44	Por episodio	NA	Precios públicos de las CCAA
Otras hemorragias mayores				
<i>Hemorragia GI</i>	3.431,91	Por episodio	NA	Monreal et al ³⁷
<i>No intracraneales/GI</i>	3.431,91	Por episodio	NA	Monreal et al ³⁷
Hemorragias NMCR	2.304,66	Por episodio	NA	Monreal et al ³⁷
Infarto de miocardio				
<i>Fase aguda</i>	10.513,37	Por episodio	NA	Precios públicos de las CCAA
<i>Mantenimiento</i>	164,81	Mensual	De por vida	Mar et al ³⁶

Tabla 3 (Continuación)

Costes considerados en el modelo de Markov

	Coste (euros)	Unidad	Duración	Fuente
Embolia sistémica				
<i>Fase aguda</i>	2.846,50	Por episodio	2 semanas	Precios públicos de las CCAA
<i>Mantenimiento</i>	116,84	Mensual	De por vida	Mar et al ³⁶
Otras hospitalizaciones CV	4.729,67	Por episodio	NA	Precios públicos de las CCAA
Coste de la dispepsia	27,39	Mensual	NA	Ariza-Ariza et al ³⁴
Coste de la monitorización renal	14,76	Anual	NA	Navarrete-Navarro et al ³⁸
Coste mensual por dispepsia y monitorización renal				
<i>Apixabán</i>	1,69	Mensual	NA	Calculado: por la monitorización renal y el coste de la dispepsia
<i>Acenocumarol</i>	0,50	Mensual	NA	
Coste farmacológico medio diario (PVP - 7,5% de descuento + IVA)				
<i>Apixabán</i>	2,80	Diario	NA	BOT PLUS et al ³²
<i>Acenocumarol</i>	0,15	Diario	NA	BOT PLUS et al ³²

CCAA: comunidades autónomas; CV: cardiovascular; GI: gastrointestinal; IVA: impuesto sobre el valor añadido; NA: no aplicable; NMCR: no mayor clínicamente relevante; PVP: precio de venta al público.

* Aplicable solamente a acenocumarol.

RESULTADOS

Episodios evitados

Según los resultados generados a partir del modelo aplicado a una cohorte de 1.000 pacientes con FANV, con apixabán se evitaría un número importante de complicaciones en comparación con acenocumarol: 18 ictus (4 isquémicos y 14 hemorrágicos), 71 hemorragias (de las que 12 serían intracraneales y 16 hemorragias mayores), 1 embolia sistémica y 2 infartos de miocardio.

Por otra parte, con apixabán se evitarían 23 muertes relacionadas con episodios tromboembólicos o hemorrágicos (tabla 4).

Coste-efectividad

En consecuencia, por cada paciente tratado con apixabán en vez de acenocumarol se obtendrían más años de vida (0,187 años de vida ganados) y más AVAC (0,194 ganados). Por otra parte, los costes incrementales por paciente tratado con apixabán serían de 2.488 euros para el Sistema Nacional de Salud y 1.826 euros para la

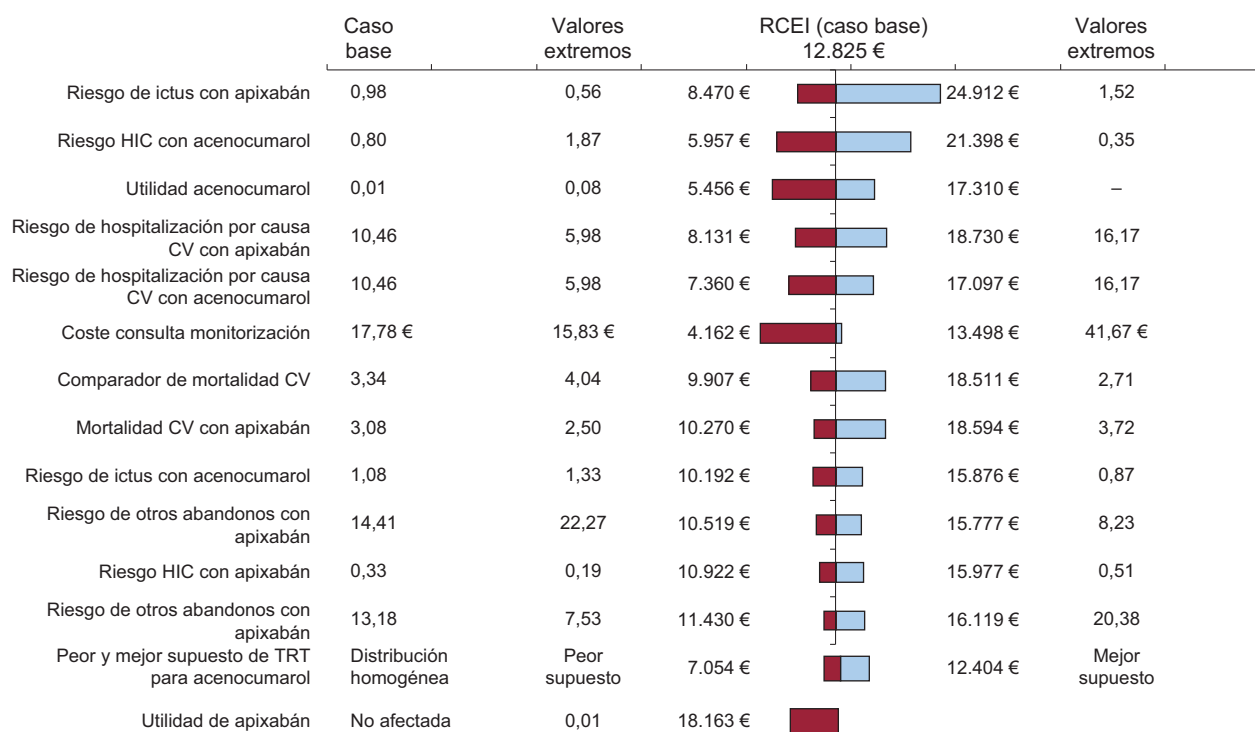


Figura 3. Análisis de sensibilidad determinístico desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud. Diagrama de tornado (los valores extremos utilizados se indican en los recuadros). Razón de coste-efectividad incremental (euros por años de vida ajustados por calidad ganados con apixabán frente a acenocumarol) (euros de 2012). Se muestran los valores del caso base y los valores extremos utilizados en el análisis de sensibilidad. Los riesgos se expresan como tasa/100 pacientes-año. La mortalidad es la tasa de muerte en el ensayo clínico. CV: cardiovascular; HIC: hemorragia intracraneal; RCEI: razón de coste-efectividad incremental; TRT: tiempo en rango terapéutico.

Tabla 4

Número de complicaciones previstas en el seguimiento de por vida de una cohorte de 1.000 pacientes con fibrilación auricular no valvular

Complicación	Apixabán	Acenocumarol	Diferencia
Ictus isquémicos*	263	267	-4
Ictus hemorrágicos*	29	43	-14
Hemorragias intracraneales	13	25	-12
Embolias sistémicas	25	26	-1
Otras hemorragias mayores	169	185	-16
Hemorragias NMCR	295	338	-43
Infartos de miocardio	87	89	-2
Otras hospitalizaciones CV	1219	1188	31
Otros abandonos del tratamiento	644	640	4
Muertes por episodios (fase aguda)	62	74	-12
Muertes por episodios (mantenimiento)	318	329	-11

CV: cardiovasculares; NMCR: no mayores clínicamente relevantes.

* Indica tanto el ictus inicial como los recurrentes.

sociedad. Esta diferencia de costes se debe fundamentalmente a la mayor reducción de la mortalidad obtenida con apixabán y a su mayor coste de adquisición. El coste por años de vida ganados fue de 13.305 y 9.765 euros, desde las perspectivas del Sistema Nacional de Salud y de la sociedad. El coste por AVAC ganado fue de 12.825 y 9.412 euros respectivamente (tabla 5). Estos resultados indican que, comparado con acenocumarol, apixabán es coste-efectivo en la prevención del ictus en pacientes con FANV en España, debido a que los costes por años de vida ganados o por AVAC ganado están por debajo de los 30.000 euros, que es el umbral generalmente aceptado en España³⁹.

Análisis de sensibilidad

Los análisis de sensibilidad confirmaron que apixabán es un tratamiento coste-efectivo frente a acenocumarol. La variación de los parámetros más sensibles del estudio como los riesgos

Tabla 5

Resultados del análisis de coste-efectividad de apixabán frente a acenocumarol

	Apixabán	Acenocumarol	Diferencia
<i>Perspectiva del Sistema Nacional de Salud</i>			
Años de vida	9,037	8,850	0,187
AVAC	6,424	6,230	0,194
Costes totales (euros)	18.029	15.541	2.488
Coste por AVG (euros)	13.305		
Coste de ganar 1 AVAC (euros)	12.825		
<i>Perspectiva de la sociedad</i>			
Años de vida	9,037	8,850	0,187
AVAC	6,424	6,230	0,194
Costes totales (euros)	29.193	27.367	1.826
Coste por AVG (euros)	9.765		
Coste de ganar 1 AVAC (euros)	9.412		

AVAC: año de vida ajustado por la calidad vida; AVG: años de vida ganados.

Incluidos los costes directos no sanitarios por ayuda al paciente dependiente por ictus.

de complicaciones con uno u otro tratamiento, la pérdida de utilidades asociada a la monitorización del INR con acenocumarol y el coste de las consultas de seguimiento, no afectaron al resultado del análisis, ya que en todos los casos el coste de ganar 1 año de vida y el coste de ganar 1 AVAC con el tratamiento más efectivo (apixabán) estuvieron por debajo del umbral de 30.000 euros (figura 3).

Considerando que el 100% de los pacientes estuviera en el peor supuesto de TRT (< 52,38%), el coste de ganar 1 AVAC sería de 7.054 euros. En el supuesto contrario ($\geq 76,51\%$ en TRT), el coste por AVAC ganado ascendería a 12.404 euros, en ambos casos desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud (figura 3). En el caso de que apixabán no redujera el número de infartos de miocardio en comparación con warfarina, el coste de ganar 1 AVAC sería de 14.150 euros.

Según el análisis de sensibilidad probabilístico, la probabilidad de que apixabán sea coste-efectivo frente a acenocumarol es del 87% (figura 4).

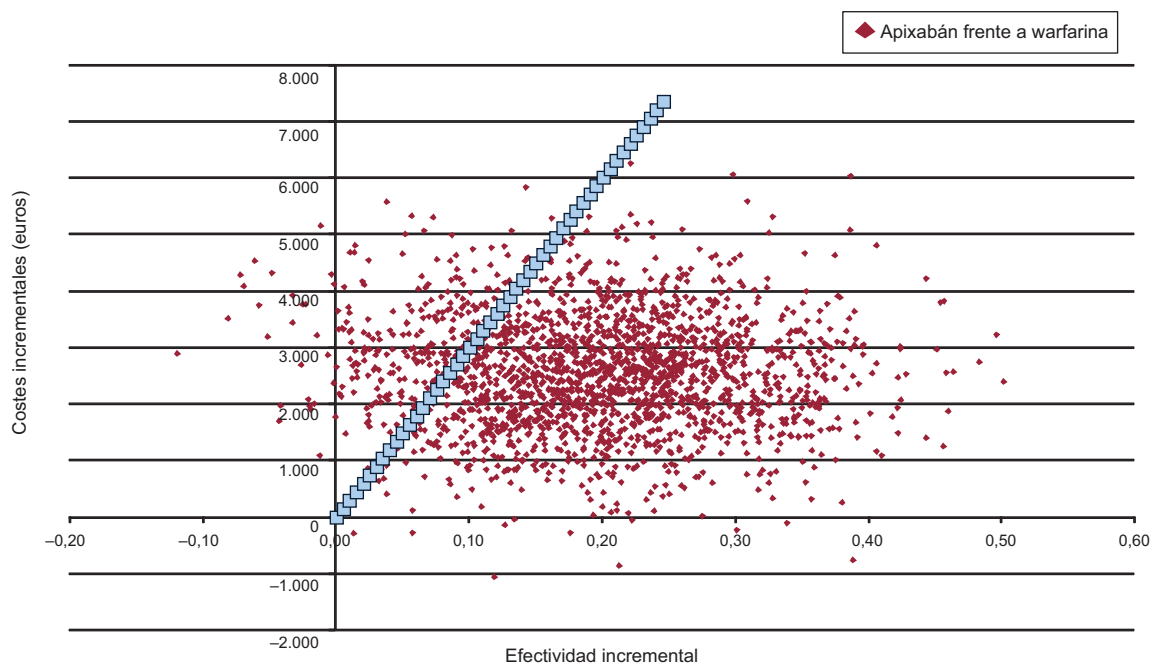


Figura 4. Análisis de sensibilidad probabilístico. La probabilidad de que apixabán sea coste-efectivo (coste por año de vida ajustado por calidad ganado < 30.000 euros) frente a acenocumarol es del 87%.

DISCUSIÓN

Aunque acenocumarol y warfarina son tratamientos habituales de la FA, su uso tiene limitaciones debido a su estrecho margen terapéutico, el riesgo de hemorragias y las interacciones farmacológicas y con los alimentos^{40,41}. Los pacientes tratados con AVK necesitan una monitorización frecuente del INR y los consiguientes ajustes de dosis. Según el metanálisis de Baker et al⁴², los pacientes tratados con warfarina solo permanecen un 55% del tiempo en el intervalo de INR. De los pacientes anticoagulados que tienen un ictus cardioembólico, el 67,6% presenta un INR infraterapéutico en el momento del ictus⁴³.

Apixabán es un nuevo anticoagulante que reduce de manera estadísticamente significativa los riesgos de ictus, hemorragias y muerte por dichos episodios en comparación con los AVK⁴⁰. A este respecto, el estudio de Banerjee et al⁴⁴, realizado a partir de pacientes tratados en la práctica clínica real, indica que el beneficio neto clínico (balance entre el riesgo de ictus isquémico y el riesgo de hemorragia intracraneal) de apixabán es superior al de warfarina, para diferentes clasificaciones de CHADS₂ y riesgo de hemorragia.

Según el presente modelo y las premisas adoptadas, apixabán puede ser un tratamiento coste-efectivo en comparación con acenocumarol en la prevención del ictus en pacientes con FANV en España.

Limitaciones del modelo

En la valoración de estos resultados hay que tener en cuenta que se trata de un modelo teórico que es, por definición, una simulación simplificada de la realidad. Los modelos farmacoeconómicos permiten hacer simulaciones económicas de procesos sanitarios complejos relacionados con medicamentos. Son especialmente útiles cuando se pretende simular la evolución de una enfermedad más allá de la duración de los ensayos clínicos¹⁷. Los modelos de Markov con simulación de Monte Carlo son preferibles a los determinísticos cuando se trata de enfermedades crónicas como la FANV, pues simulan mejor la evolución de la enfermedad a largo plazo. El modelo determinístico de Markov está basado en la evolución de una cohorte hipotética de pacientes. Sin embargo, el análisis probabilístico de Monte Carlo simula la evolución de pacientes individuales, basada en valores de las variables tomados al azar, lo que se asemeja más a la realidad clínica. Los datos de eficacia y de efectos adversos utilizados en el modelo se han obtenido de un ensayo clínico aleatorizado realizado en 18.201 pacientes con FANV¹⁶, lo que proporciona un alto nivel de evidencia a ese respecto.

Una de las principales presunciones del modelo es la equivalencia terapéutica de warfarina y acenocumarol, por lo que se asumieron como valores de efectividad de acenocumarol los obtenidos en el ensayo clínico ARISTOTLE frente a warfarina¹⁶. Esta presunción puede considerarse una limitación del estudio, dado que, aunque ambos fármacos podrían tener una efectividad similar en la práctica clínica¹², un estudio observacional no halló diferencias significativas en la calidad del control del INR, pero sí mayor duración del TRT en los pacientes tratados con acenocumarol que en los tratados con warfarina (el 37,6 frente al 35,7%; $p = 0,0002$)¹³. No obstante, en otros estudios económicos españoles previamente publicados se ha considerado que acenocumarol y warfarina son sustitutos perfectos, tanto en eficacia y seguridad como en el uso de recursos que cada uno implica^{45,46}.

Los costes asumidos en el modelo para la fase aguda de los ictus y las hemorragias se obtuvieron de los grupos relacionados por el diagnóstico publicados por las comunidades autónomas,

precios que podrían diferir de los costes directos reales de los procesos.

El coste de los medicamentos se calculó considerando una dosis de 5 mg/día de acenocumarol, la dosis diaria recomendada por la Organización Mundial de la Salud. No obstante, debe considerarse que esta premisa solo sirve para el cálculo del coste del tratamiento con acenocumarol, variable que no afecta significativamente al resultado debido al bajo precio del medicamento.

Las utilidades del modelo se obtuvieron de un estudio del Reino Unido realizado a partir del cuestionario EQ-5D en pacientes con FA^{28,29}. Acerca de la validez de estos datos de utilidad respecto a la población española, en un estudio basado en 83.000 evaluaciones de 44 estados de salud con EQ-5D realizado en seis países europeos (incluida España), hubo mayor variabilidad interindividual que entre países⁴⁷.

A pesar de las mencionadas limitaciones del modelo, los resultados obtenidos concuerdan, dado que el resultado favorable a apixabán se mantiene tanto en los análisis de sensibilidad determinísticos como en el análisis de Monte Carlo, con una alta probabilidad (del 87%) de que apixabán sea coste-efectivo frente a acenocumarol.

El presente trabajo es el primer análisis de coste-efectividad de apixabán en FANV realizado en España. En Estados Unidos, se han publicado recientemente dos análisis de coste-efectividad de apixabán frente a warfarina en FANV^{48,49}, según los cuales apixabán sería coste-efectivo en el 98 y el 62% de las simulaciones para prevención primaria y secundaria del ictus respectivamente.

Se han publicado recientemente dos análisis económicos de anticoagulantes orales frente a acenocumarol en la prevención del ictus en pacientes con FANV en España^{45,46}. Desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud, el coste por AVAC ganado sería de 17.581 euros con dabigatrán⁴⁵ y 11.274 euros con rivaroxabán⁴⁶. Los resultados de los modelos económicos de apixabán, dabigatrán y rivaroxabán no son directamente comparables, ya que difieren en la estructura de los modelos de Markov utilizados; sin embargo, reflejan el hecho de que los anticoagulantes orales disponibles en España son opciones coste-efectivas en el contexto sanitario español actual.

CONCLUSIONES

Según las premisas asumidas en este modelo, puede concluirse que apixabán puede ser con alta probabilidad (un 87% según el análisis probabilístico) un tratamiento coste-efectivo en comparación con acenocumarol en la prevención del ictus en pacientes con FANV, de acuerdo con el umbral de coste-efectividad generalmente aceptado en España³⁹. La estabilidad de los resultados obtenidos en el caso base del análisis se ha confirmado en análisis de sensibilidad determinísticos y probabilísticos.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a Teresa Lanitis y Thitima Kongnakorn su trabajo en el desarrollo del modelo que ha servido de base para la adaptación del estudio a España.

CONFLICTO DE INTERESES

Estudio 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 colaboración en trabajos de consultoría y opinión editorial.

BIBLIOGRAFÍA

- 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.ª ed. corregida, 8 de abril de 2011]. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63: 1483.e1-83.
- Gómez-Doblas JJ, Muñoz J, Alonso Martín JJ, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Awamleh P, et al. Prevalencia de fibrilación auricular en España. Resultados del estudio OFRECE. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:259-69.
- García-Acuña JM, González-Juanatey JR, Alegría E, González I, Listerri JL. La fibrilación auricular permanente en las enfermedades cardiovasculares en España. Estudio CARDIOTENS 1999. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:943-52.
- Clua-Espuny JL, Lechuga-Duran I, Bosch-Princep R, Roso-Llorach A, Panisello-Tafalla A, Lucas-Noll J, et al. Prevalencia de la fibrilación auricular desconocida y la no tratada con anticoagulantes. Estudio AFABE. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:545-52.
- Cozar R, Moreno S, Merino JL, Betegón L, García-Coscolín T. 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.
- 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) [citado 1 Ago 2014]. Disponible en: http://www.google.com/url?sa=t&rc=1&q=&esrc=s&frm=1&source=web&cd=2&cad=rja&uact=8&ved=0CB8QFjAB&url=http%3A%2F%2Fwww.aes.es%2Fjornadas2013%2Fpdf%2Fposters%2F016.pdf&ei=zmbUu_WCM-ep0QWIOoGQBg&usq=AFQjCNHgcjvQsGorucXD87JXSpzpgqPNw&bvm=bv.72197243,d.ZGU
- Beguiristain JM, Mar J, Arrazola A. Coste de la enfermedad cerebrovascular aguda. *Rev Neurol*. 2005;40:406-11.
- Alonso Roca R, Barba Martín R, Barreda Velázquez C, Barrera Linares E, Calvo Alcántara 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, 19 de diciembre de 2011 [citado 30 Jul 2014]. Disponible en: <http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=url&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername=1=Content-disposition&blobheadername=2=cadena&blobheadervalue=1=filename%3DRecomendaciones+de+la+CAM+ante+los+Nuevos+Anticoagulantes.pdf&blobheadervalue=2=language%3Des%26site%3DPortalSalud&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1310805873462&ssbinary=true>
- Lobos-Bejarano JM, Del Castillo-Rodríguez JC, Mena-González A, Alemán-Sánchez JJ, Cabrera de León A, Barón-Esquivias G, et al; Investigadores del Estudio FIATE (Situación actual de la Fibrilación auricular en Atención primaria en España). Características de los pacientes y abordaje terapéutico de la fibrilación auricular en atención primaria en España: Estudio FIATE. *Med Clin (Barc)*. 2013;141:279-86.
- Kirchhoff P, Ammentorp B, Darius H, De Caterina R, Le Heuzey JY, Schilling RJ, et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboemolic events-European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace*. 2014;16:6-14.
- 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.
- Oliva Berini E, Galán Alvarez P, Pacheco Onrubia AM. Comparación de la calidad y el riesgo hemorrágico del tratamiento anticoagulante oral con acenocumarol frente a warfarina. *Med Clin (Barc)*. 2008;131:96-7.
- Kulo A, Kusturica J, Kapić E, Bčić F, Rakanović-Todić M, Burnazović-Ristić M, et al. Better stability of acenocumarol compared to warfarin treatment in one-year observational, clinical study in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Med Glas (Zenica)*. 2011;8:9-14.
- Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. ESC Committee for Practice Guidelines-CPG; Document Reviewers 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.
- 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 antithrombotic studies. *J Thromb Haemost*. 2008;6:820-9.
- 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.
- 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.
- Dorian P, Kongnakorn T, Phatak H, Ruble 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.
- Life expectancy at birth (Spain) [última modificación, 13 Jul 2011; citado 21 Feb 2013]. Disponible en: <http://www.mortality.org>.
- Ariessen M, Claus S, Rinkel G, Algra A. Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: a systematic review. *Stroke*. 2003;34:2060-5.
- Bronnum-Hansen H, Davidsen M, Thorvaldsen P; Danish MONICA Study Group. Long-term survival and causes of death after stroke. *Stroke*. 2001;32:2131-6.
- 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.
- 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.
- Henriksson KM, Farahmand B, Johansson S, Asberg S, Terént A, Edvardsson N. Survival after stroke—the impact of CHADS₂ score and atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2010;141:18-23.
- Huybrechts K, Caro J, Xenakis J. The prognostic value of the modified rankin scale score for long-term survival after first-ever stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2008;26:381-7.
- 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 Psych*. 2009;80:1012-8.
- 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.
- Sullivan P, Slejko J, Sculpher M, Ghushchyan V. Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom. *Med Decis Making*. 2011;31:800-4.
- Freeman JV, Zhu RP, Owens DK, Garker 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.
- Gage BF, Cardinalli AB, Owens DK. The effect of stroke and stroke prophylaxis with aspirin or warfarin on quality of life. *Arch Intern Med*. 1996;156:1829-36.
- Jefatura del Estado. 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, 24 de mayo de 2010, N.º 126. Sec. I, p. 45070-128.
- BOT Plus. Base de datos de medicamentos. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos [citado Jun 2013]. Disponible en: <http://www.portalfarma.com/home.nsf>.
- De Solà-Morales Serra O, Elorza Ricart JM. Coagulómetros portátiles. Revisión de la evidencia científica y evaluación económica de su uso en el autocontrol del tratamiento anticoagulante oral. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques, CatSalut, Departament de Sanitat i Seguretat Social, Generalitat de Catalunya; 2003 [citado 31 Jul 2014]. Disponible en: http://www.google.com/url?sa=t&rc=1&q=&esrc=s&frm=1&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0CBwQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.etsad.fr%2Fetsad%2Fafficher_lien.php%3Fid%3D365&ei=M2TbU9-DOFz0QWj4DgBg&usq=AFQjCNE36wKcMXMuwGRUtl_5Ybf-OzxeUw&bvm=bv.72197243,d.ZGU
- 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.
- Gómez-Outes ARE, Martínez-González J, Kakkur VV. Cost effectiveness of bemparin sodium versus unfractionated heparin and oral anticoagulants in the acute and long-term treatment of deep vein thrombosis. *Pharmacoeconomics*. 2006;24:81-92.
- Mar J, Arrospe A, Begiristain JM, Larrañaga I, Elosegui E, Oliva-Moreno J. The impact of acquired brain damage in terms of epidemiology, economics and loss in quality of life. *BMC Neurology*. 2011;11:46-56.
- Monreal M, González-Rojas N, Vieta A, Wolowacz SE. Análisis económico de dabigatran etexilato en prevención primaria del tromboembolismo venoso tras artroplastia total de cadera o rodilla. *Pharmacoeconomics Spa Res Art*. 2009;6:126-45.
- 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.
- 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.
- Deedwania P, Huang GW. An evidence-based review of apixaban and its potential in the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. *Core Evid*. 2012;7:49-59.
- Hirsh J. New anticoagulants. *Am Heart J*. 2001;142(2 Suppl):S3-8.
- Baker WL, Cios DA, Sander SD, Coleman CI. Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States. *J Manag Care Pharm*. 2009;15:244-52.
- Pérez-Ortega, Moniche-Álvarez F, Jiménez-Hernández MD, Gonzalez-Marcos JR. Ictus cardioembólico por fibrilación auricular y nuevos criterios de anticoagulación: un reto terapéutico. *Rev Neurol*. 2012;55:74-80.
- Banerjee A, Lane DA, Torp-Pedersen C, Lip GY. Net clinical benefit of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus no treatment in a 'real world' atrial fibrillation population: a modelling analysis based on a nationwide cohort study. *Thromb Haemost*. 2012;107:584-9.
- González-Juanatey JR, Álvarez-Sabin J, Lobos JM, Martínez-Rubio A, Reverter JC, Oyagüez I, et al. Análisis coste-efectividad de dabigatran para la prevención de ictus y embolia sistémica en fibrilación auricular no valvular en España. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:901-10.
- Restovic G, Carcedo D, McLeod EJ, Guillermin AL, Evers T. Cost-effectiveness of rivaroxaban versus acenocumarol in the stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation in the Spanish setting. *Value in Health*. 2012;15:A375.
- Greiner W, Weinen T, Nieuwenhuizen M, Oppe S, Badía X, Busschbach J, et al. A single European currency for EQ-5D health states. Results from a six-country study. *Eur J Health Econ*. 2003;4:222-31.
- Lee S, Mullin R, Blazawski J, Coleman CI. Cost-effectiveness of apixaban compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *PLoS One*. 2012;7:e47473.
- Kamel H, Easton JD, Johnston SC, Kim AS. Cost-effectiveness of apixaban vs warfarin for secondary stroke prevention in atrial fibrillation. *Neurology*. 2012;79:1428-34.