

Costo-efectividad del Dabigatrán en la prevención de accidente cerebrovascular en la fibrilación auricular en la Argentina

Ferrante, D.

Médico - Clínica y Maternidad Suizo Argentina.

dferrante@intramed.net.ar

Fecha de recepción: 31/05/2013

Fecha de aprobación: 25/07/2013



ARTICULO ORIGINAL

Ver comentario editorial en página 122

HEMATOLOGÍA, Vol.17 N°2: 115-121
Mayo - Agosto 2013

RESUMEN:

Objetivos: Dabigatrán ha demostrado ser efectivo en la prevención de eventos embólicos en los pacientes con fibrilación auricular (FA). El objetivo del presente trabajo es la estimación de la costoefectividad para dabigatrán en su indicación en la prevención del accidente cerebrovascular en los pacientes con FA. Métodos: Se utilizó un modelo de Markov para simular una cohorte de pacientes con 65 años o más, con FA. Las estrategias comparadas fueron dabigatrán (300 mg) o dicumarínicos. Los estados de Markov fueron: sin eventos, accidente cerebrovascular (ACV) isquémico, ACV hemorrágico, y muerte. Las fuentes de datos utilizadas fueron obtenidas de la Base de Datos Nacional de Admisiones Hospitalarias para ACV y sangrado mayor. Los costos de la anticoagulación y de la admisión hospitalaria fueron obtenidos de financiadores. La tasa de descuento fue 3%. Los resultados se expresaron en tasa incremental de costo-utilidad (pesos argentinos - ARS - por QALY). Variables de análisis de sensibilidad: riesgo de ACV, IC 95% del riesgo relativo correspondiente al estudio RE-LY, costo de ACV. Resultados: En este análisis, dabigatrán 300 mg demostró ser más efectivo que los dicumarínicos (QUALYs incrementales 0.49), con un costo incremental de ARS 5.923, resultando en un ICER de 12.040 por QALY ganado. Dabigatrán se asoció a un mayor costo de la droga, pero un menor costo de eventos. También en el análisis de sensibilidad, dabigatrán fue una estrategia costo-efectiva. Conclusiones: Dabigatrán es costo-efectivo para la anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular en Argentina, aun considerando diferentes características poblacionales, fuentes utilizadas y ajuste de costos.

Palabras clave: Fibrilación auricular, accidente cerebrovascular, dabigatrán, costoefectividad.

ABSTRACT:

Objectives: Dabigatran has shown to be effective in preventing embolic events in chronic atrial fibrillation patients. The objective of this study is to estimate the cost-utility of dabigatran used in recommended doses for the prevention of thromboembolic events in chronic atrial fibrillation. Methods: A Markov model was constructed to simulate a cohort of patients aged 65 or more, with atrial fibrillation. The strategies compared were dabigatran (300 mg) or coumarins. Markov states were: no events, ischemic stroke, hemorrhagic stroke and death. Resource use was obtained from the National Admissions Database for stroke admissions and major bleedings. Costs were obtained from national health providers, both for anticoagulation costs and admissions costs. Discount rate was 3%, cost and effects. The results were expressed in incremental cost-utility ratios (Argentinean pesos - ARS - per QALY). Sensitivity analysis variables: stroke risk, 95% CI of relative risks of RE-LY study, stroke cost. Results: In the base case analysis, dabigatran 300 mg shown to be more effective than coumarins (incremental QUALYs 0.49), with an incremental cost of ARS 5.923, resulting in an ICER of 12.040 ARS per QALY gained. Dabigatran was associated with higher drug costs, but lower events costs. In all one way sensitivity analysis, dabigatran remained as a cost-effective strategy. Conclusions: Dabigatran is a cost-effective strategy for anticoagulation in chronic atrial fibrillation patients in Argentina, even considering different population characteristics, resource use and costs of ower local setting.

Key words: Atrial fibrillation, stroke, dabigatran, cost-utility.

INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia sostenida más frecuente. La prevención del accidente cerebrovascular (ACV) es un objetivo primordial en los pacientes con esta patología¹. Si bien en este sentido existe sobrada evidencia sobre la eficacia del uso de antiagregantes y dicumarínicos^{2,3} el requerimiento de controles frecuentes y la inapropiada prescripción, han llevado al desarrollo de nuevos fármacos para la prevención de eventos embólicos cerebrales⁴.

En ese sentido dabigatrán, inhibidor directo de la trombina, fue evaluado en el estudio RE-LY⁵, ensayo aleatorizado que demostró que la dosis de 150 mg cada 12 hs. es superior a la warfarina en la prevención del ACV isquémico en los pacientes con FA. Además, en términos de seguridad, también es superior a warfarina al presentar una menor incidencia de sangrados cerebrales y extracerebrales.

Se han realizado en varios países análisis de costo-efectividad sobre la utilización del dabigatrán en esta indicación^{6,7,8}. Sin embargo, aún no contamos con evaluaciones económicas en Argentina.

Es por ello, y para que pueda ser utilizado como un insumo en nuestro medio, que se desarrolló y se presenta a continuación un modelo que evalúa la costoefectividad en esta indicación.

MÉTODOS

- 1) **Población:** el caso base considera a una cohorte poblacional hipotética de 65 años, con FA y riesgo incrementado de ACV, con indicación de tratamiento anticoagulante, y sin contraindicaciones para el mismo.
- 2) **Diseño del modelo:** se usó un modelo de Markov utilizando ciclos anuales⁹. Las estrategias de tratamiento seleccionadas fueron: warfarina y dabigatrán (150 mg cada 12 hs). En este modelo, se consideraron los siguientes estados de salud: fibrilación auricular sin eventos embólicos; accidente cerebrovascular leve y moderado-grave (en todos estos casos, con y sin sangrado extracranial mayor); accidente cerebrovascular hemorrágico leve y moderado-grave; y muerte.
- 3) **Asunciones del modelo (Figura 1):** Las características basales de la población se consideraron a partir del registro realizado por la Sociedad

Argentina de Cardiología (Registro RENAF¹⁰). Cabe destacar que la población evaluada en este estudio presentaba un riesgo más elevado de ACV que lo reportado en el ensayo RE-LY. En base a la experiencia clínica, se asumió que los pacientes que recibían dicumarínicos presentaban un tiempo en rango terapéutico del 60% (cifra más realista en nuestro medio), con la consiguiente reducción de la efectividad de este grupo. Por otro lado, y en relación a dabigatrán, se asumió que todos los pacientes que iniciaron el tratamiento (150 mg cada 12 hs.) mantuvieron esa dosis durante todo el seguimiento. En caso de ocurrir sangrado extracranial mayor, se consideró la utilización de antiagregación luego del evento, con su respectiva eficacia en relación a los demás tratamientos y una efectividad constante en el tiempo.

Cabe aclarar aquí dos aspectos del modelo. Por un lado, permite la ocurrencia de eventos repetidos (por ej. recurrencia de accidente cerebrovascular). Y, dada la aparición de un evento cerebrovascular mayor, no permite una mejoría completa. En aquellos casos de accidente cerebrovascular isquémico, se asumió un mayor riesgo de nuevos episodios en el seguimiento. En cuanto a la mortalidad, fue compuesta por: la mortalidad de los eventos incluidos en el modelo y la mortalidad por otras causas específica acordes a la edad de la población en Argentina^{3,11}.

- 4) **Fuentes de información:** el riesgo de eventos clínicos se estimó a partir de los datos del registro RENAF¹⁰, en el que el 57% de los pacientes presentaba un puntaje según la escala CHADS₂ de 2 o más¹². En cuanto a la gravedad del accidente cerebrovascular isquémico, la misma fue obtenida del registro RENACER¹³, como así también la mortalidad de cada episodio. Para el accidente cerebrovascular hemorrágico se asumió la gravedad y la mortalidad observadas en estudios realizados en América Latina¹⁴. Además, ante la ocurrencia de un accidente cerebrovascular isquémico, se incrementó la probabilidad de sufrir un nuevo evento 2,3 veces¹⁵ (Tabla 1).
- 5) **Costos y uso de recursos (Tablas 1 y 3):** para esta evaluación se consideraron dos escenarios: prepagos y obras sociales. Los costos son expresados en pesos argentinos al año 2012, e incluyeron los

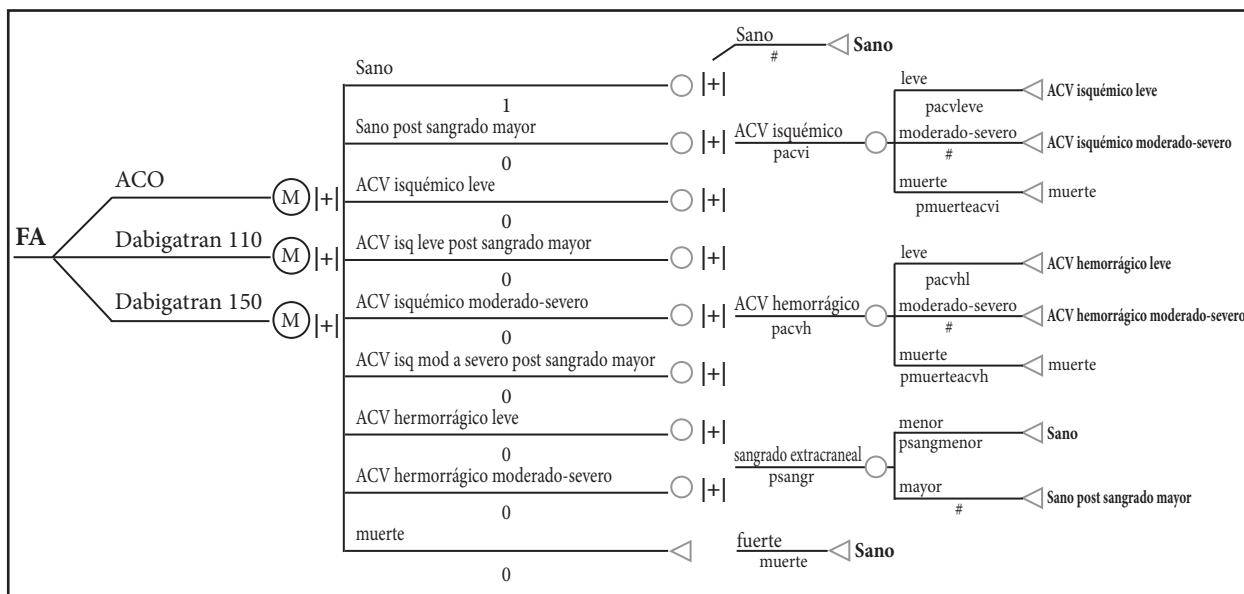


Figura 1: Modelo de Markov

Tabla 1: Riesgo de eventos

| Eventos | Parámetro | Fuente |
|---|-----------|---------|
| ACV isquémico, riesgo anual, warfarina | 4% | RENAFA |
| ACV hemorrágico, riesgo anual, warfarina | 0.4% | RELY |
| ACV isquémico leve | 56% | RENACER |
| ACV moderado - grave | 44% | RENACER |
| ACV hemorrágico, riesgo anual, warfarina | 0.38% | RELY |
| ACV hemorrágico leve | 16% | Avezum |
| ACV hemorrágico moderado - grave | 84% | Avezum |
| Mortalidad ACV isquémico | 7% | RENACER |
| Mortalidad ACV hemorrágico (leve, moderado – grave) | 44% | Avezum |
| Riesgos relativos con tratamientos, vs warfarina (60% del tiempo en rango terapéutico) | | |
| ACV isquémico, antiagregación | 1.62 | |
| ACV isquémico, dabigatrán 150 mg | 0.76 | RELY |
| ACV hemorrágico, dabigatrán 150 mg | 0.26 | RELY |
| Sangrados no cerebrales, dabigatran 150 mg | 0.91 | RELY |

Tabla 2: Uso de recursos

| Uso de recursos prepagos | Parámetro | Fuente |
|---|-----------|----------------------|
| Días de internación ACV isquémico leve | 5 | Renacer, Christensen |
| Días de internación ACV isquémico moderado a grave (Unidad de Terapia Intensiva [UTI] - piso) | 2-10 | Renacer, Christensen |
| Días de internación ACV hemorrágico leve (UTI - piso) | 1-5 | Asunción |
| Días de internación ACV hemorrágico moderado a grave (UTI-Piso) | 3-10 | Avezum, Renacer |
| Imágenes (Tomografía axial computada [TAC]) | 100% | Asunción |
| Rehabilitación ambulatoria | 100% | Prepagos |
| Institucionalización | 13% | RENACER |
| | | |
| Uso de recursos obras sociales | Parámetro | Fuente |
| Días de internación ACV isquémico leve | 6 | Renacer, Christensen |
| Días de internación ACV isquémico moderado a grave (UTI - piso) | 2-12 | Renacer, Christensen |
| Días de internación ACV hemorrágico leve (UTI - piso) | 1-6 | Asunción |
| Días de internación ACV hemorrágico moderado a severo (UTI - piso) | 3-13 | Avezum, Renacer |
| Imágenes (TAC) | 100% | Asunción |
| Rehabilitación ambulatoria | 100% | Asunción |
| Institucionalización | 13% | RENACER |

correspondientes a las drogas, los controles de coagulación (para el caso de los dicumarínicos), la internación en cuidados críticos, sala general e imágenes para los episodios cerebrovasculares agudos, la rehabilitación y cuidado terciario, y sangrados menores y mayores. Como fuente de datos de costos se realizaron relevamientos a los financiadores y se evaluaron estudios de costos nacionales¹⁶. En relación a la utilización de recursos, se obtuvieron de diferentes fuentes: registro RENACER, y uso de recursos de prepagos y obras sociales.

6) **Calidad de vida:** Para obtener los años de vida justados a la calidad (QUALYs) se consideraron los años de expectativa de vida de cada alternativa, de acuerdo a las utilidades publicadas internacionalmente¹⁷. Para cada estado de salud se usaron

las siguientes ponderaciones: ACV leve de 0.75, moderado a severo de 0.39¹⁸.

7) **Perspectiva del análisis:** El análisis se realizó desde la perspectiva del financiador.

8) **Horizonte temporal y tasa de descuento:** Se realizó el análisis para toda la sobrevivida de la cohorte: aproximadamente 20 años. Se consideró una tasa de descuento del 3%, ajustado por inflación¹⁹ (costos sanitarios 25%, costos farmacológicos de 7% anual).

A fin de evaluar la estabilidad de las conclusiones obtenidas, se realizaron análisis de sensibilidad de las siguientes variables del modelo: riesgo de accidente cerebrovascular isquémico (desde el riesgo basal de 4% a muy alto riesgo, 10% anual), reducción de riesgo del accidente cerebrovascular isquémico (in-

tervalo de confianza del estudio RELY), costo de los episodios cerebrovasculares agudos ($\pm 25\%$), costo de rehabilitación e institucionalización ($\pm 25\%$).

RESULTADOS

En la comparación entre dicumarínicos (aceno-

cumarol) y dabigatrán 150 mg cada 12 hs, el costo marginal del dabigatrán luego del período evaluado es de \$ 5.923 por paciente, con una ganancia de 0,492 años de vida ajustados a calidad, lo que representa un costo por año de vida ajustado a la calidad ganado de \$ 12.040 (Tabla 4).

Tabla 4: Análisis de costoefectividad caso base

| Estrategia | Costo | Costo marginal | Efecto* | Efecto marginal | C/E | Costo efectividad incremental |
|-------------------|------------|----------------|---------|-----------------|-----------|-------------------------------|
| ACO | \$ 147.071 | | 10,493 | | \$ 14.017 | |
| Dabigatrán 150 mg | \$ 152.994 | \$ 5.923 | 10,985 | 0,492 | \$ 13.928 | \$ 12.040 |

*en años de vida ajustados a la calidad (QUALYs)

A 5 años, el costo incremental por paciente es de \$12.105, observándose similar matriz de costos que

lo observado para un año, pero con mayor reducción de los costos por ACV (Figua 3).

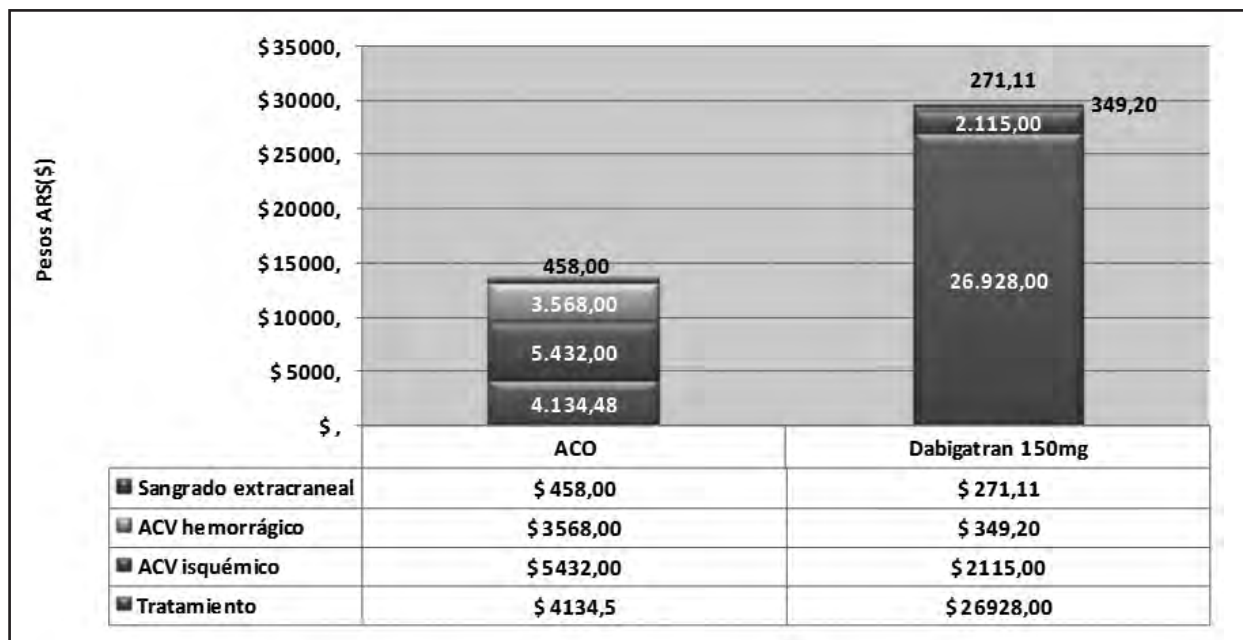


Figura 3: Análisis de costos a 5 años.

Análisis de sensibilidad: en el análisis de riesgo de ACV isquémico (de 4 a 10% anual), a partir de un riesgo mayor al 4% anual, el dabigatrán 150 mg es menos costoso y más efectivo. En relación al IC 95% de la reducción de riesgo de ACV isquémico, el dabigatrán 150 cada 12 hs. fue más costoefectivo a valores iguales a la estimación central de efecto o menores. No se presentaron modificaciones significativas en los análisis de sensibilidad de costos de ACV y rehabilitación.

Obras sociales: Para el caso base obras sociales, el costo marginal del dabigatrán luego del período evaluado es de \$ 9.897 por paciente, con una ganancia de 0.492 años de vida ajustados a calidad, lo que representa un costo por año de vida ajustado a la calidad ganado de \$ 18.060. En el análisis de costumínimización (aunque no aplicable en un escenario de superioridad del dabigatrán 150 mg cada 12 hs), dabigatrán presenta un incremento del costo de tratamiento, pero evitando

costos de eventos cerebrovasculares (asumiendo un 7% de inflación en tratamiento y 25% en otros costos por fuera del costo de las drogas) (Figura 1). A 5 años, el costo incremental por paciente es

de \$ 15.387, observándose, nuevamente, similar matriz de costos que lo observado para un año, pero con mayor reducción de los costos por ACV (Figura 5).

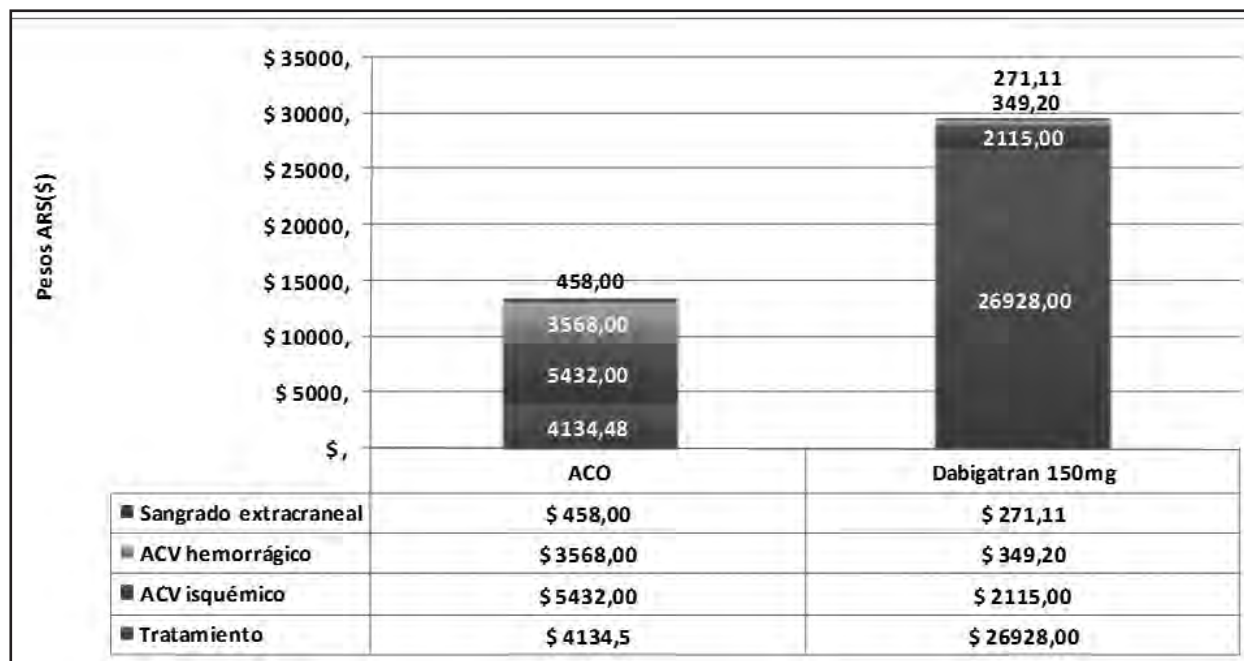


Figura 5. Análisis de costos a 5 años Obras Sociales

DISCUSIÓN

La estrategia de dabigatrán 150 cada 12 hs resultó costoefectiva en comparación con los dicumarínicos, representando un ahorro neto de recursos en un escenario de mayor riesgo de ACV isquémico, plausible en la práctica cotidiana de nuestro país, donde el promedio de riesgo de eventos es 4% anual, y el nivel de control del RIN es subóptimo comparado con el logrado en otros países y en los ensayos clínicos. A pesar del aumento del costo relacionado con el dabigatrán vs dicumarínicos, este costo incremental fue contrabalanceado por un ahorro secundario a una menor ocurrencia de eventos, tanto isquémicos como hemorrágicos.

Estos resultados son similares a los hallados en análisis realizados en Canadá o EE UU, donde el dabigatrán fue ya considerado costoefectivo.

La relación costo-efectividad y la costoefectividad incremental se encuentran dentro de lo razonable para nuestro país, y dentro del margen en el cual se encuentran muchas intervenciones que están siendo financiadas dentro del Programa Médico Obligatorio (PMO). Es decir, que esta práctica puede ser con-

siderada una práctica a cubrir por financiadores de obras sociales y prepagos de nuestro país.

Este informe, por basarse en un modelo, presenta limitaciones como la utilización de múltiples fuentes de datos de distinta índole y calidad, y la inclusión de asunciones ante falta de datos. Sin embargo, esto queda mitigado a través de análisis de sensibilidad de las variables que potencialmente pueden influenciar en los resultados.

Obviamente, contar con información de una cohorte de pacientes con fibrilación auricular en Argentina permitiría no sólo desarrollar con mayor validez interna y externa el análisis de costoefectividad, sino también validar scores de predicción de riesgo como el CHADS₂²⁰ y el CHA₂DS₂VASC.

Para aplicar los resultados del ensayo clínico RELY se analizaron por separado dos dosis de dabigatrán. La dosis de 110 mg cada 12 hs fue eliminada del análisis. Sin embargo, en la práctica algunos pacientes ancianos o con disfunción renal pueden requerir esta dosis inicialmente.

CONCLUSIONES

Dabigatrán resulta una alternativa financiable dentro de las estrategias terapéuticas para la prevención de eventos tromboembólicos en los pacientes con fibrilación auricular. La incorporación de este tratamiento, que no requiere controles periódicos y que, fundamentalmente, aporta una mayor eficacia en prevención de eventos, podría ser avalada por estos resultados.

Declaración de conflictos de intereses

Este trabajo fue financiado por Boehringer-Ingelheim Argentina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983–988.
2. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: anti-thrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007; 146: 857– 867.
3. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, y col. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice-Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133 (6 Suppl): 546S-592S.
4. Kim BL. Patterns of use of antithrombotic therapy and quality of anticoagulation among patients with non-valvular atrial fibrillation in clinical practice. *Int J Clin Pract*. 2006;60: 258 –264.
5. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, y col. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361: 1139 –1151.
6. Shah SV, Brian F. y col. Cost-Effectiveness of Dabigatran for Stroke Prophylaxis in Atrial Fibrillation. *Circulation* 2011;123: 2562-2570.
7. Sorensen SV; Anuraag R. y col. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation: A Canadian payer perspective. *Thromb Haemost* 2011; 105.
8. Freeman JV, Zhu R P, Owens DK. y col. Cost-Effectiveness of Dabigatran Compared With Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med* 2010; 11 (3).
9. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance gw. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programs*. Oxford University Press, 2005.
10. RENafa: Registro Nacional de Fibrilación Auricular. Presentado en el Congreso Argentino de Cardiología (SAC), octubre 2011.
11. Dirección de Estadísticas e Información de la Salud, Ministerio de Salud de La Nación (www.deis.gov.ar)
12. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, y col. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 285 (22): 2864–70
13. Sposato LA, Esnaola MM, Zamora R, y col. Quality of ischemic stroke care in emerging countries: the Argentinian National Stroke Registry (ReNACer). *Stroke*. 2008 Nov; 39 (11): 3036-41.
14. Avezum A y cols. ¿Cómo reducir los accidentes cerebrovasculares en Latinoamérica? *Insuf Card* 2012; 7 (2): 71-87. Disponible en <http://www.scielo.org.ar/pdf/ic/v7n2/v7n2a05.pdf>, con acceso 17 de mayo de 2013.
15. Henriksson KM, Farahmand B, Johansson S. y col. Survival after stroke – the impact of CHADS2 score and atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2010;141:18 –23.
16. Christensen MC, Previgliano I, Capparelli FJ et al. Acute treatment costs of intracerebral hemorrhage and ischemic stroke in Argentina. *Acta Neurol Scand* 2009;119:246–53
17. Tengs TO, Lin TH. A meta-analysis of quality-of-life estimates for stroke. *Pharmacoeconomics* 2003; 21: 191–200.
18. Gage BF, Cardinalli AB, Owens D. The effect of stroke and stroke prophylaxis with aspirin or warfarin on quality of life. *Arch Intern Med*. 1996; 156: 1829 –1836.
19. Índice de Precios al Consumidor. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. Disponible en <http://www.indec.mecon.gov.ar>
20. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, y col. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation”. *JAMA* 285 (22): 2864–70.
21. Coppens M, Eikelboom JW, Hart RG, y col. The CHA2DS2-VASc score identifies those patients with atrial fibrillation and a CHADS2 score of 1 who are unlikely to benefit from oral anticoagulant therapy. *Eur Heart J*. 2012 Sep 27.