

Artículo original

# Análisis coste-efectividad de dabigatrán para la prevención de ictus y embolia sistémica en fibrilación auricular no valvular en España

José R. González-Juanatey<sup>a</sup>, José Álvarez-Sabin<sup>b</sup>, José M. Lobos<sup>c</sup>, Antoni Martínez-Rubio<sup>d</sup>, Joan C. Reverter<sup>e</sup>, Itziar Oyagüez<sup>f</sup>, Nuria González-Rojas<sup>g</sup> y Virginia Becerra<sup>g,\*</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, A Coruña, España

<sup>b</sup>Unidad Neurovascular, Servicio de Neurología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

<sup>c</sup>Centro de Salud Jazmín, Área Este, Atención Primaria, Madrid, España

<sup>d</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitari Parc Taulí, Sabadell, Barcelona, España

<sup>e</sup>Servicio de Hemoterapia y Hemostasia, Hospital Clínic, Barcelona, España

<sup>f</sup>Pharmacoeconomics and Outcomes Research Iberia, Madrid, España

<sup>g</sup>Departamento de Economía y Resultados en Salud, Boehringer Ingelheim, Barcelona, España

## Historia del artículo:

Recibido el 16 de febrero de 2012

Aceptado el 6 de junio de 2012

On-line el 6 de septiembre de 2012

## Palabras clave:

Coste-efectividad  
Prevención de ictus  
Fibrilación auricular

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** Análisis coste-efectividad de dabigatrán para la prevención de ictus y embolia sistémica por fibrilación auricular no valvular en España, según la perspectiva del Sistema Nacional de Salud.

**Métodos:** Adaptación de un modelo de Markov secuencial que simula la historia natural de la enfermedad para una cohorte de 10.000 pacientes con fibrilación auricular no valvular a lo largo de su vida. Los comparadores son warfarina en un primer escenario y el patrón de prescripción habitual (el 60% con antagonistas de la vitamina K, el 30% con ácido acetilsalicílico y el 10% no tratados) en el segundo. Se realizaron análisis de sensibilidad determinístico y probabilístico.

**Resultados:** En ambos escenarios dabigatrán disminuyó los eventos sufridos y consiguió ganancias en cantidad y calidad de vida. La razón coste-efectividad incremental de dabigatrán comparado con warfarina fue de 17.581 euros/año de vida ajustado por calidad ganado y de 14.118 euros/año de vida ajustado por calidad ganado respecto al patrón de prescripción habitual. Se demostró eficiencia en subgrupos. Incorporando los costes sociales al análisis, dabigatrán es una estrategia dominante (más efectiva y de menor coste). El modelo demostró ser robusto.

**Conclusiones:** Desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud, dabigatrán resulta una estrategia eficiente para la prevención de ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular en comparación con warfarina y con el patrón de prescripción habitual; en ambas comparaciones realizadas, los valores de la razón coste-efectividad incremental estuvieron por debajo del umbral de 30.000 euros/año de vida ajustado por calidad. Desde la perspectiva de la sociedad, dabigatrán sería además una estrategia dominante que aporta más efectividad y menores costes que las dos alternativas.

© 2012 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Cost-effectiveness of Dabigatran for Stroke Prevention in Non-valvular Atrial Fibrillation in Spain

## ABSTRACT

**Introduction and objectives:** Assessment of the cost-effectiveness of dabigatran for the prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation in Spain, from the perspective of the National Health System.

**Methods:** Adaptation of a Markov chain model that simulates the natural history of the disease over the lifetime of a cohort of 10 000 patients with non-valvular atrial fibrillation. Model comparators were warfarin in a first scenario, and a real world prescribing pattern in a second scenario, in which 60% of the patients were treated with vitamin K antagonists, 30% with acetylsalicylic acid, and 10% received no treatment. Deterministic and probabilistic sensitivity analyses were performed.

**Results:** Dabigatran reduced the occurrence of clinical events in both scenarios, providing gains in quantity and quality of life. The incremental cost-effectiveness ratio for dabigatran compared to warfarin was 17 581 euros/quality-adjusted life year gained and 14 118 euros/quality-adjusted life year gained when compared to the real world prescribing pattern. Efficiency in subgroups was demonstrated. When the social costs were incorporated into the analysis, dabigatran was found to be a dominant strategy (ie, more effective and less costly). The model proved to be robust.

**Conclusions:** From the perspective of the Spanish National Health System, dabigatran is an efficient strategy for the prevention of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation compared to

## Keywords:

Cost-effectiveness  
Stroke prevention  
Atrial fibrillation

\* Autor para correspondencia: Prat de la Riba s/n, Sector Turó Can Matas, 08173 Sant Cugat del Vallès, Barcelona, España.

Correo electrónico: [virginia.becerra@boehringer-ingelheim.com](mailto:virginia.becerra@boehringer-ingelheim.com) (V. Becerra).

warfarin and to the real-world prescribing pattern; incremental cost-effectiveness ratios were below the 30 000 euros/quality-adjusted life year threshold in both scenarios. Dabigatran would also be a dominant strategy from the societal perspective, providing society with a more effective therapy at a lower cost compared to the other 2 alternatives.

Full English text available from: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

© 2012 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

### Abreviaturas

AVAC: año de vida ajustado por calidad  
 AVK: antagonistas de la vitamina K  
 FA: fibrilación auricular  
 INR: cociente internacional normalizado  
 RE-LY: *Randomized Evaluation of Long-term anticoagulation therapy*  
 RRR: reducción relativa de riesgo

## INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular (FA), la arritmia cardiaca más frecuente, origina un elevado porcentaje de los ictus isquémicos, y su importancia como factor etiológico de estos aumenta con la edad<sup>1</sup>.

En España, la prevalencia total de FA se cifra en el 4,8% de la población general<sup>2</sup> y el 8,5% de los mayores de 60 años, y llega al 16,5% entre los mayores de 85 años<sup>3</sup>.

El coste hospitalario del ictus en España durante 2004 fue de 1.526 millones de euros<sup>4</sup>. Si junto con este coste se consideran los costes indirectos y otros costes directos no sanitarios, obtendríamos estimaciones de coste total del ictus similares al 5% del gasto sanitario público español<sup>5</sup>.

Los ictus en pacientes con FA muestran un diferente perfil que los ictus en pacientes con ritmo sinusal<sup>6</sup>. Desde el punto de vista clínico, estos suelen ser más extensos y cursan con mayor déficit neurológico inicial. Además, las secuelas son más importantes. Así, la probabilidad de quedar discapacitado tras un ictus con FA es 2,23 veces la de los pacientes con ritmo sinusal<sup>7</sup>.

Esta mayor gravedad implica mayor duración de la hospitalización y menor probabilidad de alta a domicilio<sup>8</sup>.

Asimismo, la presencia de FA es un factor independiente de riesgo de muerte hospitalaria para los pacientes con ictus isquémico, especialmente mujeres y población de edad avanzada<sup>9</sup>, y este riesgo es mayor para la mortalidad tanto hospitalaria como ambulatoria<sup>10</sup>.

Todos estos datos conllevan que la repercusión económica y social de los ictus con FA sea mayor que sin FA.

Teniendo en cuenta la mala evolución de este tipo de ictus, el manejo de los pacientes con FA debe incluir tanto el tratamiento de la arritmia como la prevención de embolias. Las guías clínicas<sup>11</sup> basadas en la evidencia disponible recomiendan anticoagular a los pacientes con FA con riesgo embólico asociado.

Los anticoagulantes orales disponibles durante los últimos 50 años han sido los antagonistas de la vitamina K (AVK), entre los que se encuentran la warfarina y el acenocumarol. Estos fármacos han mostrado su eficacia en la prevención<sup>12,13</sup>, si bien su farmacocinética y su farmacodinamia no predecibles y su variabilidad individual e interindividual, sumados a su estrecha ventana terapéutica, obligan a controles del grado de anticoagulación y ajustes de dosis periódicos<sup>14</sup> para reducir el riesgo de ictus o hemorragia cuando los pacientes no están en el rango terapéutico (cociente internacional normalizado [INR] = 2-3).

Además, los AVK presentan frecuentes interacciones con alimentos y medicamentos.

Con una media anual de 13 controles por paciente, la monitorización del INR supone una elevada carga para el paciente y el sistema sanitario. Además, no siempre alcanza su objetivo, ya que se ha estimado que los pacientes tratados con AVK permanecen casi la mitad del tiempo fuera del rango terapéutico del INR<sup>15</sup>.

Estos inconvenientes de los AVK hacen que muchos pacientes no puedan recibir tromboprolifaxis, o que la que reciban no sea la adecuada<sup>16-18</sup>, lo que supone una necesidad no cubierta en la prevención del ictus por FA.

Dabigatrán etexilato es un inhibidor directo de la trombina, recientemente autorizado por la Agencia Europea del Medicamento<sup>19</sup> para la prevención de ictus y embolia sistémica en pacientes adultos con FA no valvular con uno o más de los siguientes factores de riesgo: ictus, accidente isquémico transitorio o embolia sistémica previos, fracción de eyección ventricular izquierda < 40%, insuficiencia cardiaca sintomática  $\geq$  clase 2 de la escala de la *New York Heart Association*, edad  $\geq$  75 años y edad  $\geq$  65 años asociada a diabetes mellitus, enfermedad coronaria o hipertensión. Dabigatrán presenta una farmacocinética y una farmacodinamia predecibles y con amplio margen terapéutico, por lo que, en contraste con los AVK, no requiere monitorización de la coagulación. El ensayo clínico RE-LY (*Randomized Evaluation of Long-term anticoagulation therapy*) de diseño prospectivo y aleatorizado, incluyó a 18.113 pacientes y comparó dos dosis enmascaradas de dabigatrán etexilato (150 o 110 mg, ambas con dos tomas diarias) con warfarina en términos de eficacia y seguridad para la prevención del ictus en pacientes con FA no valvular<sup>20,21</sup>.

Tras un seguimiento de 2 años como mediana, dabigatrán 150 mg administrado dos veces diarias demostró una eficacia superior a la de warfarina en la variable principal de eficacia estudiada, prevención del ictus y embolia sistémica (reducción relativa de riesgo [RRR], 35%). Redujo también significativamente el riesgo de ictus isquémico (RRR, 24%), ictus hemorrágico (RRR, 74%), muerte vascular (RRR, 15%) y hemorragias de tipo intracraneal (RRR, 59%), potencialmente mortal (RRR, 20%) y total (RRR, 9%). Las hemorragias gastrointestinales fueron mayores (incremento relativo del riesgo, 48%). La dosis de 110 mg dos veces diarias fue no inferior a warfarina respecto a la variable principal de eficacia y superior en la variable principal de seguridad, la hemorragia mayor (RRR, 20%), y redujo significativamente el ictus hemorrágico (RRR, 69%) y las hemorragias de tipo intracraneal (RRR, 70%), potencialmente mortal (RRR, 33%), mayor (RRR, 20%) y total (RRR, 22%). Asimismo, la dosis de 150 mg mostró superioridad (RRR, 10%) y la de 110 mg, no inferioridad respecto al parámetro de valoración de beneficio clínico neto.

Una vez demostradas la eficacia y la seguridad de una alternativa, es necesario evaluar su eficiencia en cuanto a costes y beneficios, para poder optimizar el uso de los recursos sanitarios y el acceso de los pacientes a las terapias más eficientes.

El objetivo del presente estudio es evaluar la relación coste-efectividad de la utilización de dabigatrán para la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes adultos con FA no valvular con uno o más factores de riesgo tromboembólico, según la perspectiva de las autoridades sanitarias en España.

## MÉTODOS

### Diseño

Modelo de Markov que simula el curso natural de los pacientes con FA no valvular a lo largo de toda su vida. El modelo conceptual se había desarrollado y publicado previamente<sup>22</sup> y se ha utilizado en otras evaluaciones económicas de dabigatrán<sup>23</sup>, ya analizadas por agencias de evaluación de tecnologías sanitarias de varios países, como el *National Institute for Health and Clinical Excellence* en Reino Unido<sup>24</sup>.

El modelo utilizado en este estudio incluye 23 estados de salud (15 permanentes y 8 temporales) basados en el nivel de discapacidad del paciente, la existencia de ictus previo y la línea de tratamiento. La *figura 1* es su representación esquemática. Se permiten tres niveles de discapacidad: discapacidad nula (puntuación en la escala Rankin  $\leq 2$ <sup>25</sup>), moderada (Rankin 3-4) y total (Rankin = 5). Asimismo, se permiten tres líneas de tratamiento; la inicial, en la que se trata a los pacientes con las terapias en análisis, una segunda con ácido acetilsalicílico, y una última en la que los pacientes no reciben tratamiento.

Una vez iniciada la simulación, cada paciente puede sufrir o no alguno de los eventos clínicos considerados (ictus isquémico primario y recurrente, ictus hemorrágico, accidente isquémico transitorio, embolia sistémica, infarto agudo de miocardio, hemorragia intracraneal, hemorragia extracraneal) y/o morir.

En el esquema, las flechas indican las transiciones permitidas entre los distintos estados de salud. Dichas transiciones se producen como consecuencia de variaciones del nivel de dependencia del paciente o por interrupciones o cambios en la línea de tratamiento y según los supuestos del modelo presentados en la *tabla 1*. Los ciclos de Markov tienen una duración de 3 meses. Se aplicó la corrección de medio ciclo.

La adaptación del modelo al entorno español contó con un panel de expertos multidisciplinario, firmante de este manuscrito. Mediante cuestionarios estructurados, se recogieron datos del consumo de recursos y la práctica clínica habitual en España,

consensuados en una reunión presencial y contrastados con la literatura científica disponible.

### Escenarios

El primer escenario considerado comparó las alternativas evaluadas en el ensayo clínico RE-LY<sup>21</sup>: dabigatrán y warfarina. El segundo comparó dabigatrán con el patrón de prescripción para la práctica clínica en España; de acuerdo con la evidencia disponible<sup>26</sup>, se asumió que el 60% de la población recibe tratamiento con AVK; el 30%, con ácido acetilsalicílico, y el 10% no recibe tratamiento alguno.

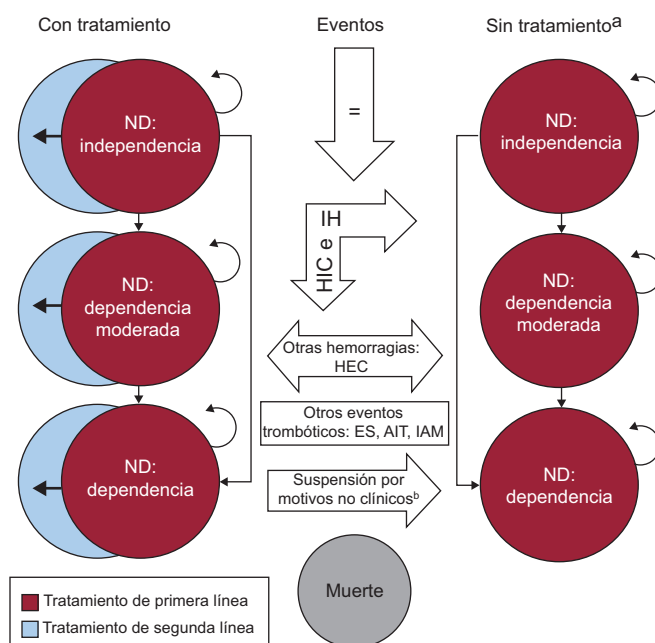
En el caso de dabigatrán el modelo desarrollado tiene carácter secuencial; simulando las condiciones de la ficha técnica, los pacientes inician la simulación con una dosis de 150 mg de dabigatrán dos veces al día, y al cumplir 80 años, cambian a 110 mg dos veces al día, estando sujetos en cada etapa a las respectivas probabilidades de sufrir un evento observadas en el ensayo clínico RE-LY con cada dosis<sup>19</sup>.

### Población

Es una cohorte hipotética de 10.000 pacientes con FA no valvular que simula el perfil de los pacientes incluidos en el estudio RE-LY. Al inicio de la simulación, la media de edad de los pacientes es 69,1 años; cada paciente comienza sin ninguna discapacidad y permanece en el modelo hasta transitar al estado «muerte». La distribución de la cohorte según riesgo de ictus y tiempo en intervalo de INR controlado para los pacientes a warfarina es la del RE-LY.

### Mortalidad, eficacia clínica, discapacidad y utilidades

El riesgo de mortalidad general es el de la población española por edad y sexo<sup>27</sup>.



**Figura 1.** Diagrama de Markov. AIT: accidente isquémico transitorio; ES: embolia sistémica; HEC: hemorragia extracraneal; HIC: hemorragia intracraneal; IAM: infarto agudo de miocardio; IH: ictus hemorrágico; ND: nivel de discapacidad. <sup>a</sup>Los antecedentes de ictus se rastrean en el modelo pero no se muestran en el diagrama. <sup>b</sup>Suspensiones debidas a eventos de hemorragia no mayor.

**Tabla 1**  
Supuestos del modelo

<i>Eficacia clínica (probabilidades de sufrir eventos)</i>
Dabigatrán y warfarina: análisis post-hoc de RE-LY estratificado por edad
Ácido acetilsalicílico y no tratados: metaanálisis de comparaciones indirectas
<i>Tasas de interrupción: del modelo original<sup>22</sup></i>
Dabigatrán y warfarina: según RE-LY
Ácido acetilsalicílico: según ensayo clínico BAFTA
<i>Tasas de mortalidad, discapacidad y utilidades</i>
Mortalidad general: población española por edad y sexo
Mortalidad adicional y discapacidad por eventos: del modelo original <sup>22</sup>
<i>Utilidades: del modelo original<sup>22</sup></i>
Obtenidas de puntuaciones EQ-5D e incorporadas según nivel de dependencia del paciente
Se asociaron disutilidades a la aparición de alguno de los eventos clínicos
<i>Otras premisas del modelo. En el caso base se asume que:</i>
Los pacientes no reciben ninguna medicación anticoagulante concomitante a la medicación incluida en la modelización
Dabigatrán no interactúa con ninguna otra medicación
La transición de un paciente a un nivel de mayor discapacidad sólo se asocia a la aparición de eventos cerebrales (ictus o hemorragia intracraneal)
Los pacientes no pueden evolucionar a niveles de menor discapacidad
La probabilidad de que tras un evento el paciente evolucione a un nivel de peor discapacidad no presenta relación con la existencia de ictus previos
Los pacientes permanecen en tratamiento con la medicación de inicio por el resto de su vida, excepto en los casos de interrupciones de tratamiento permitidas
Los pacientes que sufren una hemorragia intracraneal o un ictus hemorrágico abandonan el tratamiento de manera permanente durante el resto de la simulación
Tras la aparición de una hemorragia extracraneal, el paciente puede interrumpir temporalmente el tratamiento (el 50% de los casos durante un ciclo de 3 meses) o abandonarlo de manera permanente (el 50% restante)
Las interrupciones temporales del tratamiento tras la aparición de una hemorragia extracraneal no se asocian con modificaciones del riesgo de padecer alguno de los eventos
En las interrupciones del tratamiento permanentes por razones distintas de la aparición de un ictus isquémico o una hemorragia intracraneal, el 70% de los pacientes realizan un cambio a segunda línea de tratamiento
Únicamente se permite un máximo de dos líneas de tratamiento por paciente durante toda la simulación
En el escenario del patrón de prescripción, los pacientes inicialmente tratados con ácido acetilsalicílico que interrumpían este tratamiento no recibían ninguna otra terapia como segunda línea
Sólo se permite que el paciente sufra uno de los eventos clínicos descritos (a excepción de la hemorragia menor) o muerte por cada ciclo de 3 meses. Las hemorragias menores pueden suceder en cualquier momento del ciclo, asociados o no a la presencia de alguno de los otros eventos, aunque una hemorragia menor no aumenta el riesgo de sufrir otro de los eventos de mayor importancia en ese ciclo
No se establece dependencia entre mortalidad por ictus, hemorragia intracraneal o hemorragia extracraneal y la existencia de antecedentes de ictus
La eficacia de los tratamientos se asumió como constante en el tiempo
Las interrupciones temporales de tratamientos durante periodos cortos (1-2 semanas), que pueden darse tras la aparición de un ictus o durante los periodos periquirúrgicos, no se asociaron con impactos significativos en la eficacia ni en el coste de los tratamientos
La monitorización del INR de los pacientes en tratamiento con antagonistas de la vitamina K (warfarina o acenocumarol) no se asocia con disutilidades adicionales a las derivadas del nivel de discapacidad del paciente o de la aparición de los eventos clínicos considerados

BAFTA: Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged; INR: cociente internacional normalizado; RE-LY: Randomized Evaluation of Long-term anticoagulation therapy. Fuente: elaboración propia con base en Sorensen et al<sup>22,23</sup>.

La eficacia clínica (probabilidad de tener un evento en la simulación), las tasas de mortalidad adicional, discapacidad por eventos e interrupción y las utilidades se han tomado del modelo original<sup>22</sup>.

### Perspectiva, horizonte temporal y tasa de descuento

La perspectiva del análisis es la del Sistema Nacional de Salud español, el horizonte temporal considera toda la vida del paciente (esperanza máxima de vida supuesta, 100 años). Se descontaron costes y beneficios a una tasa del 3% anual.

### Consumo de recursos y costes

En el caso base del modelo, sólo se consideraron costes directos sanitarios asociados a las terapias evaluadas. Todos los costes están en euros del año 2010. Las actualizaciones de costes necesarias se realizaron según el Índice de Precios de Consumo anual correspondiente<sup>28</sup>.

Los costes farmacológicos se calcularon por precio de venta al público<sup>29</sup> considerando el 7,5% de descuento en los medicamentos afectados por el Real Decreto 8/2010<sup>30</sup>.

Los costes de los eventos clínicos se obtuvieron de grupos de diagnóstico relacionados<sup>31</sup>, o de la literatura<sup>32</sup>. En los eventos con costes de seguimiento asociados (ictus e ictus hemorrágico), se ha sumado al coste del evento el coste asociado al nivel de dependencia del paciente.

La monitorización del INR supone un coste adicional en el tratamiento con AVK, y se ha agregado al coste de la medicación. Para estimarlo, se consideraron las diferentes modalidades asistenciales utilizadas en España teniendo en cuenta el tipo de punción y el entorno en que se realizan los tests de monitorización, y se aplicaron los costes publicados por de Solà-Morales et al<sup>33</sup>. Asimismo, para este cálculo se asumió que un 30% de los pacientes están habitualmente mal controlados<sup>34</sup>. La tabla 2 presenta el cálculo del coste anual total de monitorización del INR (suma ponderada según entorno). La tabla 3 muestra el detalle de costes incluidos en el modelo.

**Tabla 2**

Obtención del coste anual por monitorización del cociente internacional normalizado (euros de 2010)

Entorno de monitorización y tipo de punción (venosa o capilar)	Pacientes por entorno (%)	Coste anual según nivel de control habitual del paciente	
		Buen control (70% de los pacientes, 13 controles anuales)	Mal control (30% de los pacientes, 19,5 controles anuales)
Hospital (10% venosa)	3	173,63	260,44
Hospital (90% capilar)	27	378,00	462,31
Atención Primaria (100% capilar)	67	378,00	462,31
Domicilio (100% capilar)	2	673,31	905,28
Autocontrol (100% capilar)	1	883,90	1.221,16
Total	100	382,83	472,70

Se asumió que un 30% de los pacientes habitualmente se encuentran fuera del intervalo terapéutico (mal control) y reciben un 50% más controles que la media, por lo que se duplicaron las partidas de gastos corrientes relacionadas con la realización de los tests de monitorización.

Fuente: panel de expertos español y de Solà-Morales Serra et al<sup>33</sup>.

**Tabla 3**

Costes utilizados en el caso base del modelo (euros de 2010)

Alternativa terapéutica	Coste diario (PVP-IVA) <sup>a</sup>	Fuente
Dabigatrán 150 mg (2 veces día)	3,03	MSPSI <sup>29</sup>
Dabigatrán 110 mg (2 veces día)	3,03	MSPSI <sup>29</sup>
Warfarina 2,1 mg	0,05	MSPSI <sup>29</sup>
Ácido acetilsalicílico, media ponderada de 100 mg (70%) y 300 mg (30%)	0,10	MSPSI <sup>29</sup>
Evento clínico	Coste	Fuente
Ictus isquémico mortal	4.237,76	MSPSI <sup>31</sup>
Ictus isquémico, independiente	4.407,58	MSPSI <sup>31</sup> , Lopez-Bastida et al <sup>b</sup>
Ictus isquémico, moderadamente dependiente	4.827,18	MSPSI <sup>31</sup> , Lopez-Bastida et al <sup>b</sup>
Ictus isquémico, totalmente dependiente	5.483,06	MSPSI <sup>31</sup> , Lopez-Bastida et al <sup>b</sup>
Embolia sistémica mortal	1.834,94	MSPSI <sup>31</sup>
Embolia sistémica no mortal	1.834,94	MSPSI <sup>31</sup>
Accidente isquémico transitorio	2.453,36	MSPSI <sup>31</sup>
Hemorragia intracraneal mortal	5.830,96	MSPSI <sup>31</sup>
Hemorragia intracraneal, independiente	6.000,78	MSPSI <sup>31</sup> , Lopez-Bastida et al <sup>b</sup>
Hemorragia intracraneal, moderadamente dependiente	6.250,56	MSPSI <sup>31</sup> , Lopez-Bastida et al <sup>b</sup>
Hemorragia intracraneal, totalmente dependiente	6.486,84	MSPSI <sup>31</sup> , Lopez-Bastida et al <sup>b</sup>
Ictus hemorrágico, mortal	5.830,96	MSPSI <sup>31</sup>
Ictus hemorrágico, independiente	6.000,78	MSPSI <sup>31</sup> , Lopez-Bastida et al <sup>b</sup>
Ictus hemorrágico, moderadamente dependiente	6.250,56	MSPSI <sup>31</sup> , Lopez-Bastida et al <sup>b</sup>
Ictus hemorrágico, totalmente dependiente	6.486,84	MSPSI <sup>31</sup> , Lopez-Bastida et al <sup>b</sup>
Hemorragia extracraneal, mortal	3.724,68	MSPSI <sup>31</sup>
Hemorragia extracraneal, no gastrointestinal, no mortal	2.581,82	MSPSI <sup>31</sup>
Hemorragia extracraneal, gastrointestinal, no mortal	2.581,82	MSPSI <sup>31</sup>
Hemorragia menor	188,96	Oblikue Consulting <sup>32</sup>
Infarto agudo de miocardio mortal	4.072,94 <sup>c</sup>	MSPSI <sup>31</sup>
Infarto agudo de miocardio no mortal	4.072,94 <sup>c</sup>	MSPSI <sup>31</sup>
Grado de discapacidad asociado	Coste por cada 3 meses de seguimiento	Fuente
Tras ictus, independiente	169,82	Lopez-Bastida et al <sup>b</sup>
Tras ictus, moderadamente dependiente	419,60	Lopez-Bastida et al <sup>b</sup>
Tras ictus, totalmente dependiente	655,88	Lopez-Bastida et al <sup>b</sup>
Monitorización del cociente internacional normalizado	Coste anual	
Pacientes habitualmente con buen control	382,83	Tabla 2
Pacientes habitualmente con mal control	472,70	Tabla 2

IVA: impuesto sobre el valor añadido; MSPSI: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; PVP: precio de venta al público.

<sup>a</sup> Con reducción del 7,5% del Real Decreto 8/2010<sup>30</sup>.

<sup>b</sup> Fuente: López-Bastida J, Oliva Moreno J, Worbes Cerezo M, Perestelo Perez L, Serrano-Aguilar P, et al. The Social Economic Costs and Health-Related Quality of Life of Stroke Survivors in the Canary Islands, Spain. Working paper. (J. López-Bastida, comunicación personal, 15 de noviembre de 2011).

<sup>c</sup> Se considera que un 11% es silente.

## Análisis de sensibilidad

Se realizaron análisis de sensibilidad determinístico y probabilístico para confirmar la robustez del modelo e identificar los parámetros con mayor influencia en los resultados.

En el análisis determinístico se modificaron los parámetros con mayor incertidumbre: horizonte temporal, tasa de descuento, subpoblación de pacientes de 80 o más años (tratados sólo con dabigatrán 110 mg) y porcentaje de tiempo en rango terapéutico en el control del INR (el 57,1 y el 72,6%), con los mismos valores de corte utilizados en un subanálisis *post-hoc* de los datos de RE-LY<sup>35</sup>.

Asimismo, se ha realizado análisis de sensibilidad determinístico para observar la eficiencia en cuatro subgrupos: pacientes con mal o buen control de su INR (definido como tiempo en rango terapéutico < 57,1 o 72,6%), pacientes en ácido acetilsalicílico o no tratados, y para considerar la perspectiva de la sociedad. Esta ha incluido costes directos no sanitarios<sup>36</sup> y la valoración de los cuidados informales recibidos por supervivientes a un ictus con algún grado de dependencia<sup>37,38</sup>, y se ha deducido del precio de los fármacos el impuesto sobre el valor añadido (tabla 4).

El análisis de sensibilidad probabilístico realizado (10.000 simulaciones Monte Carlo) modificó los valores de los parámetros de manera simultánea según las funciones de distribución beta sobre riesgos basales y utilidades, log normal sobre riesgos relativos y gamma sobre costes.

## RESULTADOS

En el modelo, dabigatrán reduce el número de ictus isquémicos, embolias sistémicas, accidentes isquémicos transitorios, hemorragias intracraneales e ictus hemorrágicos comparado tanto con warfarina (escenario 1) como con el patrón de prescripción (escenario 2), pero aumenta el número de hemorragias extracraneales (debido a hemorragias gastrointestinales no mortales) y de infartos agudos de miocardio (tabla 5).

Dabigatrán, en ambos escenarios, reduce 295 y 434 eventos mortales y 250 y 463 eventos que generan algún tipo de discapacidad; de estos eventos discapacitantes evitados, el 98 y el 73% causaron dependencia total (Rankin = 5) en los escenarios 1 y 2 respectivamente.

**Tabla 4**

Costes incrementales atribuidos para el análisis de sensibilidad determinístico desde la perspectiva social, según discapacidad (euros de 2010)

	Independiente e historia de ictus	Dependiente moderado	Totalmente dependiente	Fuente
<i>Al precio de fármacos</i>	Deducción del IVA y descuentos (se consideran en PVP)			MSPSI <sup>29</sup>
<i>Al evento discapacitante ictus isquémico o hemorrágico y hemorragia intracraneal</i>				
Inversión (p. ej., obras)	0	31,1	31,1	Hervas-Angulo et al <sup>36,a</sup>
Ayuda institucionalizada pública	0	125,8	125,8	Hervas-Angulo et al <sup>36,a</sup>
<i>Al seguimiento de pacientes tras el ictus cada 3 meses</i>				
Ayuda institucionalizada privada	0	76,9	76,9	Hervas-Angulo et al <sup>36,a</sup>
Residencias y/o centros de día	0	426,6	426,6	Hervas-Angulo et al <sup>36,a</sup>
Cuidados informales (coste de hora, 10,6 euros) <sup>a</sup>	5.970,1	9.596,6	11.958,9	Hidalgo et al <sup>37</sup> , Jiménez-Martín et al <sup>38</sup> y Oliva-Moreno et al <sup>b</sup>

IVA: impuesto sobre el valor añadido; MSPSI: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad.

Estimación de horas de cuidados informales y no profesionales provistos a supervivientes a un ictus con algún grado de dependencia, por parte de familiares o amigos y a consecuencia exclusiva de su vínculo. Basado en datos primarios de la Encuesta sobre Discapacidades, Autonomía personal y situaciones de Dependencia 2008 (Instituto Nacional de Estadística), mediante metodología de coste de sustitución, censurando en 16 h diarias el máximo de cuidados informales y sólo considerando al principal cuidador (no cuidadores adicionales u ocasionales). Del trabajo citado, se calculó el promedio del coste unitario de hora de cuidado de sus escenarios de valoración (7,67 y 12,71 euros), y se han asimilado sus categorías de dependencia a las nuestras del siguiente modo: no dependiente a independiente con historia de ictus, dependiente moderado, y el promedio de dependiente severo y gran dependencia a totalmente dependiente.

<sup>a</sup> Se toma el promedio de los años 2 y 3 del trabajo citado.

<sup>b</sup> Oliva-Moreno J, Aranda-Reneo I, Vilaplana C, González-Domínguez A, Hidalgo-Vega A. Informal care of cerebrovascular accident survivors with activities of daily living limitations (mimeo). (J. Oliva-Moreno, comunicación personal, 15 de noviembre de 2011).

Respecto a los años de vida ganados y los años de vida ajustados por calidad (AVAC) ganados, dabigatrán logra un aumento de 2.514 años de vida y 2.759 AVAC a lo largo de la vida en el primer escenario y 3.625 años de vida y 4.085 AVAC en el segundo.

En el análisis coste-efectividad realizado, se obtuvo un valor de 17.581 euros/AVAC ganado para la comparación de dabigatrán frente a warfarina, y un valor de 14.118 euros/AVAC ganado frente al patrón de prescripción (tabla 6).

## Análisis de sensibilidad

Desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud, la variación de la razón coste-efectividad incremental observada en el análisis determinístico univariable en el primer escenario osciló de 14.651 a 57.719 euros/AVAC. En el escenario 2, la tasa coste-efectividad osciló de 11.519 a 52.160 euros/AVAC.

En el análisis desde la perspectiva de la sociedad, dabigatrán resultó ser una estrategia dominante por mostrar mayor efectividad y menor coste en la comparación de dabigatrán frente a warfarina y frente al patrón de prescripción, con una reducción de 6.957.025 y 41.237.148 euros respectivamente (tabla 7).

Los parámetros clave que afectan en mayor medida a la razón coste-efectividad incremental son el horizonte temporal, la perspectiva del análisis, el grado de control del INR que se logre en los pacientes tratados con warfarina, la reducción del riesgo de ictus y la de la discapacidad a largo plazo que logra dabigatrán respecto a ambos comparadores, así como el coste asociado a la monitorización del INR en los pacientes en tratamiento con warfarina (tabla 3).

En el análisis de sensibilidad probabilístico, considerando un umbral de eficiencia de 30.000 euros/AVAC ganado<sup>39</sup>, dabigatrán sería una estrategia coste-efectiva en el 96,4% de las simulaciones frente a warfarina y en el 99,9% de las simulaciones frente al patrón de prescripción (fig. 2). En las comparaciones por subgrupos, dabigatrán resulta una estrategia coste-efectiva en el 99,4 y el 99,3% de las simulaciones para el caso de pacientes con mal y buen control de INR y en el 99,5 y el 99,9% para el caso de los pacientes con ácido acetilsalicílico y los no tratados respectivamente.

**Tabla 5**  
Eventos clínicos por alternativa observados para toda la cohorte de 10.000 pacientes

Eventos clínicos	Dabigatrán	Warfarina	PP	$\Delta$ dabigatrán frente a warfarina	$\Delta$ dabigatrán frente a PP
<i>Ictus isquémico</i>	4.244	4.407	5.170	-162	-926
Mortal	1.606	1.596	1.870	9	-264
Independiente	1.435	1.598	1.841	-164	-406
Moderadamente dependiente	734	688	807	46	-72
Totalmente dependiente	470	524	653	-54	-183
<i>Embolia sistémica</i>	508	563	680	-56	-173
Mortal	2	2	2	0	-1
No mortal	506	561	678	-55	-172
<i>Ataque isquémico transitorio</i>	1.301	1.535	1.674	-234	-372
<i>Hemorragia intracraneal e ictus hemorrágico</i>	480	1.078	909	-598	-429
Mortal	200	512	377	-312	-177
Independiente	48	93	93	-44	-44
Moderadamente dependiente	55	106	105	-51	-50
Totalmente dependiente	176	367	334	-191	-158
<i>Hemorragia extracraneal</i>	4.336	3.884	3.790	452	546
Mortal	52	47	46	5	7
No mortal, no gastrointestinal	3.360	3.147	3.073	213	287
No mortal, gastrointestinal	924	690	672	234	251
<i>Infarto agudo de miocardio</i>	1.419	1.161	1.267	257	152
Mortal	16	13	14	3	2
No mortal	1.403	1.148	1.253	255	150
<i>Total dependencia total (Rankin = 5)</i>	646	891	987	-245	-341
<i>Total mortales</i>	1.875	2.170	2.309	-295	-434
<i>Total de eventos</i>	12.288	12.628	13.490	-340	-1.203

PP: patrón de prescripción.

**Tabla 6**  
Resultados del análisis coste-efectividad en euros por año de vida ajustado por calidad ganado por paciente

Por paciente, para todo el horizonte temporal	Coste medicación y monitorización*	Coste eventos*	Coste seguimiento*	Total coste*	AVG	AVAC	Coste incremental	AVAC incrementales	RCEI (€/AVAC)
<i>Escenario 1 (dabigatrán frente a warfarina, RE-LY)</i>									
Warfarina	3.475	3.678	3.190	10.343	11,13	8,45	4.851	0,28	17.581
Dabigatrán	8.857	3.409	2.927	15.193	11,39	8,73			
<i>Escenario 2 (dabigatrán frente a patrón de prescripción)</i>									
Patrón de prescripción	2.178	3.889	3.358	9.426	11,02	8,32	5.769	0,341	14.118
Dabigatrán	8.857	3.409	2.927	15.193	11,39	8,73			

AVAC: años de vida ajustados por calidad; AVG: años de vida ganados; RCEI: razón de coste-efectividad incremental; RE-LY: *Randomized Evaluation of Long-term anticoagulation therapy*.

\* En euros de 2010.

## DISCUSIÓN

Dabigatrán, en este modelo secuencial, disminuyó el número de eventos comparado tanto con warfarina como con el patrón de prescripción en la práctica clínica habitual, aportando ganancias en cantidad y calidad de vida de los pacientes.

La importante reducción de los casos de ictus hemorrágico y de hemorragia intracraneal mortal es el principal factor que contribuye a la ganancia en años de vida observada en la rama de dabigatrán. Asimismo, en esta simulación, dabigatrán consiguió una reducción del total de ictus isquémicos, hemorragias intracraneales e ictus hemorrágicos que causan discapacidad (Rankin  $\geq 3$ ) del 15% respecto a warfarina y del 24% respecto al patrón de prescripción en España, lo que se asocia a una reducción de los costes de tratamiento y de asistencia a largo plazo.

En todas las comparaciones del análisis de sensibilidad determinístico, los valores de la razón coste-efectividad incremental estuvieron por debajo del umbral de referencia de 30.000 euros/AVAC ganado<sup>39</sup>, excepto para el horizonte temporal de 5 y 10 años en el escenario 1 y para el de 5 años en el escenario 2. Este último resultado se explica por la cronicidad de la FA y la obtención de beneficios durante toda la vida de los pacientes. Las consecuencias del ictus en discapacidad a medio y largo plazo hacen necesario evaluar los beneficios de los tratamientos considerados en el horizonte temporal de toda la vida del paciente, y este es el análisis idóneo.

Con un umbral de eficiencia de 30.000 euros/AVAC ganado, la probabilidad de dabigatrán de resultar una estrategia eficiente es del 96,4% en comparación con warfarina y del 99,9% en la comparación frente al patrón de prescripción, lo que avala la robustez de los resultados obtenidos.

**Tabla 7**  
Resultados del análisis de sensibilidad determinístico

Parámetro	Valor CB	Valor AS	Dabigatrán frente a warfarina, RE-LY		Dabigatrán frente a PP	
			RCEI (€/AVAC)	Variación respecto a CB	RCEI (€/AVAC)	Variación respecto a CB
<i>Resultados CB</i>			17.581		14.118	
Tasa de descuento	3%	0	15.127	-14%	11.971	-15%
		5%	19.348	10%	15.684	+11%
Horizonte temporal	Vida del paciente	5 años	57.719	228%	52.160	+269%
		10 años	32.001	82%	27.829	+97%
Riesgo relativo de ictus isquémico de dabigatrán frente a warfarina	< 80 años: 0,77; > 80 años: 0,82	< 80 años: 0,58; > 80 años: 0,51	13.217	-25%	11.519	-18%
		< 80 años: 1,03; > 80 años: 1,33	32.175	+83%	20.520	+45%
Pacientes con discapacidad total por ictus isquémico	RE-LY (150 mg: 4,1%; 110 mg: 0,1%)	150 mg: 13,3%; 110 mg: 14,6%	21.475	+22%	16.137	+14%
%TRT de INR <sup>*</sup>	64,5%	72,6%	21.095	20%	15.072	+7%
		57,1%	13.952	-21%	12.776	-10%
Edad de inicio de los pacientes, media	69,1	+80 (82,9)	24.034	37%	17.501	+24%
Coste de monitorizar INR (tabla 3)	382,8€	+30%	14.014	-20%	12.672	-10%
	472,7€	-30%	21.149	+20%	15.564	+10%
Total costes sanitarios	Fármacos, eventos y seguimiento del CB (tabla 3)	+20%	21.097	20%	16.666	+18%
		-20%	14.651	-17%	11.765	-17%
Dabigatrán frente a pacientes con AAS	30%	100%	No aplicable		13.317	-5%
Dabigatrán frente a pacientes no tratados	10%	100%	No aplicable		7.104	-50%
Perspectiva de sociedad, incorpora costes sociales	Perspectiva del Sistema Nacional de Salud	Costes según detalle de tabla 6	Dominante		Dominante	

%TRT: porcentaje de tiempo en rango terapéutico; AAS: ácido acetilsalicílico; AS: análisis de sensibilidad; AVAC: años de vida ajustados por calidad; CB: caso base; INR: cociente internacional normalizado; PP: patrón de prescripción; RCEI: razón coste-efectividad incremental; RE-LY: *Randomized Evaluation of Long-term anticoagulation therapy*.

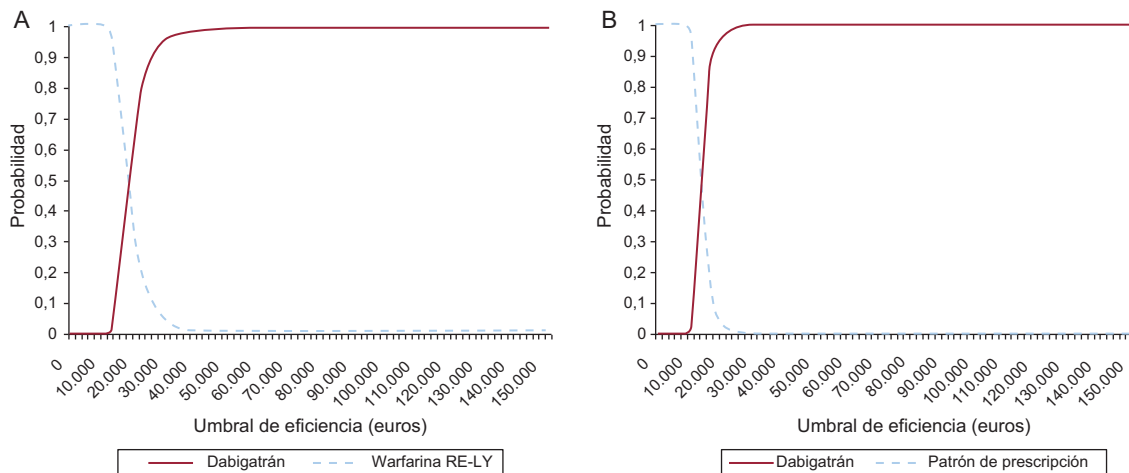
\* Los porcentajes de tiempo por encima y por debajo de rango terapéutico de INR mantuvieron la relación original del caso base (INR < 2 = 15,2% cuando TRT = 72,6 e INR < 2 = 23,9 cuando TRT = 57,1).

**Limitaciones y fortalezas**

Cabe mencionar la existencia de varias limitaciones y posibles sesgos de la presente evaluación económica. Así, los datos procedentes de ensayos clínicos tienen limitaciones que pueden condicionar la validez externa del modelo. Sin embargo, el

escenario de dabigatrán frente a la prescripción habitual en España puede suponer una mayor aproximación a la práctica clínica real.

Identificamos limitaciones propias de la adaptación del modelo al contexto español. Primero, las dispares fuentes de información de costes sanitarios nos obligaron a realizar una cuidadosa



**Figura 2.** Curvas de aceptabilidad según escenario de comparación. A: dabigatrán frente a warfarina en el ensayo *Randomized Evaluation of Long-term anticoagulation therapy*. B: dabigatrán frente a patrón de prescripción. RE-LY: *Randomized Evaluation of Long-term anticoagulation therapy*.



selección de dichos valores, desagregando la información por niveles de discapacidad y optando por las alternativas más conservadoras. Segundo, los datos de utilidades empleados en el modelo se refieren a población de Reino Unido, debido a las escasas referencias sobre utilidades para población española y la imposibilidad de adaptarlas a los niveles de discapacidad tras ictus que exigía el diseño. A pesar de ello, el análisis de sensibilidad probabilístico se realizó variando los datos de costes y utilidades, y no se observó que afectara a la robustez de los resultados.

Finalmente, a pesar de que en España la terapia anticoagulante utilizada es acenocumarol y no warfarina, se consideró que estos son sustitutos perfectos tanto en eficacia y seguridad como en el uso de recursos que implican.

Una fortaleza de esta evaluación económica es el seguimiento de la discapacidad causada por ictus isquémico o hemorragia intracraneal, de vital importancia dado el elevado coste de la asistencia a largo plazo, y que no suele evaluarse en otros estudios económicos<sup>40</sup>.

Una segunda fortaleza del presente trabajo son las presunciones conservadoras adoptadas respecto al control del INR. Se asumió para ambos escenarios un tiempo en rango terapéutico del 64,4%, valor observado en el ensayo clínico RE-LY, cuando en la práctica clínica real puede ser inferior. El modelo tampoco asocia decrementos de la utilidad a la monitorización del INR.

Es también de destacar que el modelo se diseñó antes de obtener resultados del estudio RE-LY y que el análisis económico se especificó paralelamente al desarrollo clínico. Asimismo, su desarrollo permitió incluir en la simulación los resultados del estudio RE-LY paciente por paciente, y no de forma agregada<sup>40</sup>, y derivar resultados de ictus por niveles de discapacidad.

Se han publicado siete evaluaciones económicas de dabigatrán hasta la fecha<sup>23,40-46</sup>. En las adaptaciones de este mismo modelo a los contextos canadiense<sup>23</sup>, británico<sup>42</sup> y danés<sup>46</sup>, dabigatrán resultó una estrategia coste-efectiva tanto en su comparación frente a warfarina como frente al patrón de prescripción local. Kamel et al<sup>45</sup>, en Estados Unidos, utilizando perspectiva social y un coste tratamiento día de dabigatrán de 6,75 dólares, concluyen que es una alternativa coste-efectiva para pacientes que ya han sufrido un ictus o un accidente isquémico transitorio previo.

Las otras tres publicaciones<sup>40,41,43,44</sup> concluyen que dabigatrán 150 mg administrado dos veces al día es coste-efectivo sólo en determinados subgrupos analizados. Sin embargo, cabe mencionar que estos tres trabajos incorporan algunas hipótesis que favorecen a warfarina frente a dabigatrán y aumentan la razón de coste-efectividad incremental observada: utilizar un precio de dabigatrán superior al precio de lista (coste del tratamiento  $\geq 8$  dólares/día)<sup>40,43,44</sup>, considerar el riesgo de ictus isquémico y de hemorragia intracraneal como independientes de la edad<sup>43</sup> o utilizar valores menores de discapacidad y costes de la hemorragia intracraneal cuando dabigatrán reduce notablemente el riesgo de hemorragia intracraneal<sup>41</sup>. Pink et al<sup>41</sup> asignan a la hemorragia intracraneal, un evento que puede resultar en mayor discapacidad que el ictus, una discapacidad permanente de sólo 0,0524, frente a 0,233 para el ictus, y asigna un coste bajo a la hemorragia intracraneal, similar al de la hemorragia extracraneal. Por otra parte, Freeman et al<sup>40,44</sup> y Shah et al<sup>43</sup> evalúan las dosis de 150 o 110 mg de dabigatrán por separado. La evaluación de la dosis de 110 mg dos veces al día en el contexto social de Estados Unidos no es aplicable, pues no está autorizada por la *Food and Drug Administration*. Consideramos que los resultados de la evaluación aquí presentada, al ser obtenidos con el modelo secuencial, se ajustan mejor a la ficha técnica del fármaco y las condiciones reales de prescripción.

Por su parte, diversas agencias de evaluación de tecnologías sanitarias (Reino Unido, Escocia, Dinamarca, Suecia, Australia y Canadá) han evaluado dabigatrán en esta indicación y lo han considerado coste-efectivo para toda la población.

Los AVK son una opción terapéutica que lleva 50 años en el mercado, de bajo coste pero con menos eficacia y/o seguridad y serias limitaciones respecto a dabigatrán. Primero, la reducción del riesgo de ictus isquémico y hemorrágico que aporta dabigatrán otorga más cantidad y calidad de vida y además no requiere la monitorización del INR. Todo ello supone una reducción de los costes asociados. Por ello, esta evaluación no puede reducirse a un enfoque de presupuestos estancos con una mera comparación del coste farmacéutico.

El análisis desde la perspectiva de la sociedad incluyó los costes directos no sanitarios (residencias, adaptaciones al hogar, cuidadores, etc.) que, no estando financiados por el Sistema Nacional de Salud, sí pueden estar siendo asumidos en parte por los presupuestos de la Seguridad Social. Por dificultad metodológica y escasez de evidencia, no se incluyeron algunos costes como en el que incurre el paciente a causa del control del INR, el coste de oportunidad del tiempo productivo de los supervivientes con dependencia o el valor de la vida perdida.

Según un trabajo reciente, el impacto económico en horas de cuidados informales a supervivientes de un ictus en España iría desde 6.183,57 a 10.246,83 millones de euros (año 2008)<sup>37,38</sup>. Incorporando estos datos y otros costes directos no sanitarios<sup>35</sup> a nuestro análisis, se observó que dabigatrán supone mayor efectividad y menores costes respecto a ambas alternativas, con lo que aporta un ahorro a la sociedad. Por lo tanto, dabigatrán es una estrategia dominante en ambos escenarios<sup>47</sup>.

A pesar de las limitaciones comentadas, las premisas adoptadas en el presente modelo parecen razonables y conservadoras y los resultados de los análisis de sensibilidad confirman la robustez del modelo y de los resultados obtenidos.

Los contundentes resultados de eficacia y seguridad demostrados en el ensayo clínico RE-LY y sus subanálisis posteriores avalan la indicación de dabigatrán como un tratamiento de primera línea en la terapia anticoagulante oral para la prevención de ictus en pacientes con FA no valvular<sup>11,48</sup>.

Los resultados de la presente evaluación económica constatan que, considerando un umbral de disposición a pagar de 30.000 euros/AVAC adicional<sup>39</sup>, dabigatrán etexilato es una terapia coste-efectiva en esta indicación en España.

## CONCLUSIONES

Desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud español, dabigatrán es una estrategia eficiente en la indicación de prevención de ictus en pacientes con FA no valvular en comparación con warfarina y con el patrón de prescripción de la práctica clínica habitual. Desde la perspectiva de la sociedad, dabigatrán sería además una estrategia dominante por aportar a la sociedad mayor efectividad y menores costes respecto a ambas alternativas.

## AGRADECIMIENTOS

A Anuraag Kansal y Sonja Sorensen de United BioSource Corporation, Maryland, Estados Unidos.

## CONFLICTO DE INTERESES

Todos los autores han contribuido de forma sustancial al diseño y el desarrollo del estudio, según las recomendaciones internacionales al respecto. Dos de los autores (NGR y VB) son empleados de Boehringer Ingelheim. Otro autor (IO) es miembro de PORIB (*Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia*), una consultora especializada en evaluación económica que ha realizado labores de

asesoría para Boehringer Ingelheim en relación con este estudio. Sin embargo, esta situación en ningún caso ha influido en los resultados presentados.

## BIBLIOGRAFÍA

- García-Castelo A, García-Seara J, Otero-Raviña F, Lado M, Vizcaya A, Vidal JM, et al.; Barbanza Group Investigators. Prognostic impact of atrial fibrillation progression in a community study: AFBAR Study (Atrial Fibrillation in the Barbanza Area Study). *Int J Cardiol.* 2011;153:68-73.
- 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.
- Cea-Calvo L, Redón J, Lozano JV, Fernández C, Martí JC, Listerri JL, et al. Prevalencia de fibrilación auricular en la población española de 60 o más años de edad. Estudio PREV-ICTUS. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:616-24.
- Sánchez C. Impacto sociosanitario de las enfermedades neurológicas en España. Informe FEEN. Madrid: Fundación Española de Enfermedades Neurológicas; 2006.
- Jorgensen N, Cabañas M, Oliva J, Rejas J, León T. Los costes de los cuidados informales asociados a enfermedades neurológicas discapacitantes de alta prevalencia en España. *Neurología.* 2008;23:29-39.
- Miller PSJ, Andersson FL, Kalra L. Are cost benefits of anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation underestimated? *Stroke.* 2005;36:360-6.
- Dulli DA, Stanko H, Levine RL. Atrial fibrillation is associated with severe acute ischemic stroke. *Neuroepidemiology.* 2003;22:118-23.
- Roquer J, Rodríguez-Campello A, Gomis M, Ois A, Martínez-Rodríguez JE, Munteis E, et al. Comparison of the impact of atrial fibrillation on the risk of early death after stroke in women versus men. *J Neurol.* 2006;20:1-7.
- Vidal-Pérez R, Otero-Raviña F, Domínguez-López J, Fabeiro-Romero D, Gómez-Vázquez JL, De Blas-Abad P, et al. Clinical features and prognosis of patients with chronic cerebrovascular disease (ICBAR study). *Rev Neurol.* 2011;53:449-56.
- Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke.* 1996;27:1760-4.
- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2010;31:2369-429.
- Singer DE, Chang Y, Fang MC, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2009;151:297-305.
- Hobbs FD, Leach I. Challenges of stroke prevention in patients with atrial fibrillation in clinical practice. *QJM.* 2011;104:739-46.
- Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2003;349:1019-26.
- 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.
- De Caterina R, Hylek EM. Stroke prevention in atrial fibrillation: current status and near-future directions. *Am J Med.* 2011;124:793-9.
- Barrios V, Calderón A, Escobar C, De la Figuera M. Pacientes con fibrilación auricular asistidos en consultas de atención primaria. Estudio Val-FAAP. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65:47-53.
- 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.
- European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR) for Pradaxa [actualizado 23 Ago 2011]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000829/human\\_med\\_000981.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000829/human_med_000981.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139-51.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L; Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med.* 2010;363:1875-6.
- Sorensen SV, Dewilde S, Singer DE, Goldhaber SZ, Monz BU, Plumb JM. Cost-effectiveness of warfarin: trial versus "real-world" stroke prevention in atrial fibrillation. *Am Heart J.* 2009;157:1064-73.
- Sorensen SV, Kansal A, Connolly S, Peng S, Linnehan J, Bradley-Kennedy C, et al. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation: a Canadian payer perspective. *Thromb Haemost.* 2011;105:908-19.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Final Appraisal Determination. Dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation. Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave21/10/FAD/FinalAppraisalDetermination/pdf/English>
- Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJA, Van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke.* 1988;19:604-8.
- Bertomeu-González V, Cordero A, Mazón P, Moreno-Arribas J, Fácila L, Nuñez J, et al. Anticoagulation prescription in atrial fibrillation. *Expert Opin Pharmacother.* 2011;12:1473-9.
- Instituto Nacional de Estadística. Tasa de mortalidad de la población de España año 2009. Disponible en: <http://www.ine.es/>
- Instituto Nacional de Estadística. Índice de Precios de Consumo. Disponible en: <http://www.ine.es/>
- Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Nomenclador DIGITALIS-INTEGRA. Marzo 2011. Disponible en: <http://www.msc.es/profesionales/farmacia/nomencladorDI.htm>
- Real Decreto-ley 8/2010. BOE de 24 de mayo de 2010:126. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2010/05/24/pdfs/BOE-A-2010-8228.pdf>
- Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Análisis y desarrollo de los GDR en el Sistema Nacional de Salud. Disponible en: <http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/inforRecopilaciones/anaDesarrolloGDR.htm>
- Oblikue Consulting. Base de datos sanitarios eSalud. Disponible en: <http://www.oblikue.com/bddcostes/>
- 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: AATRM, CatSalut, Generalitat de Catalunya; 2003.
- Navarro JL, Cesar JM, Fernández MA, Fontcuberta J, Reverter JC, Gol-Freixa J. Morbilidad y mortalidad en pacientes con tratamiento anticoagulante oral. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:1226-32.
- Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet.* 2010;376:975-83.
- Hervas-Angulo A, Cabases-Hita JM, Forcen-Alonso T. Costs deriving from strokes from a social perspective. A retrospective incidence approach with a follow-up at three years. *Rev Neurol.* 2006;43:518-25.
- Hidalgo A, Oliva J, González A, Aranda I. Cuidados informales asociados a la limitación de la autonomía en supervivientes a accidentes cerebrovasculares. *Gac Sanit.* 2011;25(Espec Congr 1):1-2.
- Jiménez-Martín S, Oliva J, Vilaplana Prieto C. Sanidad y dependencia, matrimonio o divorcio: atención sanitaria y servicios sociales, ¿una cuestión de integración o sólo de coordinación? Madrid: Círculo de la Sanidad; 2011. Disponible en: <http://www.circulodelasanidad.com/documentos/sanidadydependencia.pdf>
- 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.
- Freeman JV, Zhu RP, Owens DK, Garber AM, Hutton DW, Go AS, et al. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2011;154:1-11.
- Pink J, Lane S, Pirmohamed M, Hughes DA. Dabigatran etexilate versus warfarin in management of non-valvular atrial fibrillation in UK context: quantitative benefit harm and economic analyses. *BMJ.* 2011;343:d6333.
- Kansal AR, Sorensen AV, Gani R, Robinson P, Pan F, Plumb J, et al. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in UK patients with atrial fibrillation. *Heart.* 2012;98:573-8.
- Shah SV, Gage BF. Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prophylaxis in atrial fibrillation. *Circulation.* 2011;123:2562-70.
- Freeman JV, Turakhia MP. Revised dabigatran base-case cost-effectiveness estimates and comment responses. *Ann Intern Med.* 2011;154:570.
- Kamel H, Johnston SC, Easton JD, Kim AS. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation and prior stroke or transient ischemic attack. *Stroke.* 2012;43:881-3.
- Langkilde LK, Bergholdt Asmussen M, Overgaard M. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation. Applying RE-LY to clinical practice in Denmark. *J Med Econ.* 2012;15:695-703.
- Drummond MF, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes. Oxford: Oxford University Press; 1987.
- Schwartz NE, Albers GW. Dabigatran challenges warfarin's superiority for stroke prevention in atrial fibrillation. *Stroke.* 2010;41:1307-9.