

ANÁLISIS DEL COSTE-EFECTIVIDAD DE RIVAROXABAN VS. LA TERAPIA COMBINADA CON ENOXAPARINA Y ACENOCOUMAROL EN EL TRATAMIENTO DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO EN ESPAÑA.

Ruth Graefenhain ¹; David Carcedo ¹; Euan McLeod ²; Anne Guillermin ²; Ana Vieta ¹

¹ Market Access Bayer HealthCare; ² HEOR IMS Health

OBJETIVO

El tromboembolismo venoso (TEV) comprende la trombosis venosa profunda (TVP) de las extremidades y la embolia pulmonar (EP) que se originan a partir de la formación de un coágulo sanguíneo en una vena. El TEV es una enfermedad bastante común que afecta aproximadamente a 154 personas por 100.000 habitantes por año en España, de los cuales el 43% representan pacientes diagnosticados con TVP y el 53% con PE¹. Rivaroxaban (RIV) es el único anticoagulante oral indicado en la prevención del TEV en España. El objetivo de este análisis ha sido determinar el coste-efectividad de RIV frente a la terapia combinada (TC) con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y acenocoumarol en el tratamiento del TEV en España, a partir de los estudios pivótales de RIV^{2,3}

MÉTODOS

Se ha adaptado para España un modelo de Markov desarrollado para calcular el coste-efectividad de RIV frente a TC a largo plazo (toda la vida del paciente). Los resultados en eficacia se han expresado en años de vida ajustados por calidad (AVAC). Se han comparado los costes por AVAC de cada opción y calculado la razón del coste-efectividad incremental (RCEI) de RIV frente a la TC.

Los pacientes que entran en el modelo con diagnóstico de TEV son tratados de inicio por el evento agudo y prosiguen su tratamiento por un periodo de 3, 6 o 12 meses para prevenir TEV recurrentes. En las figura 1 se muestra de forma simplificada el esquema del modelo y los estados de salud considerados tanto en el análisis para TVP (Figura 1a) como para EP (Figura 1b).

Figura 1. Estructura grafica del modelo TEV

Figura 1a. TVP

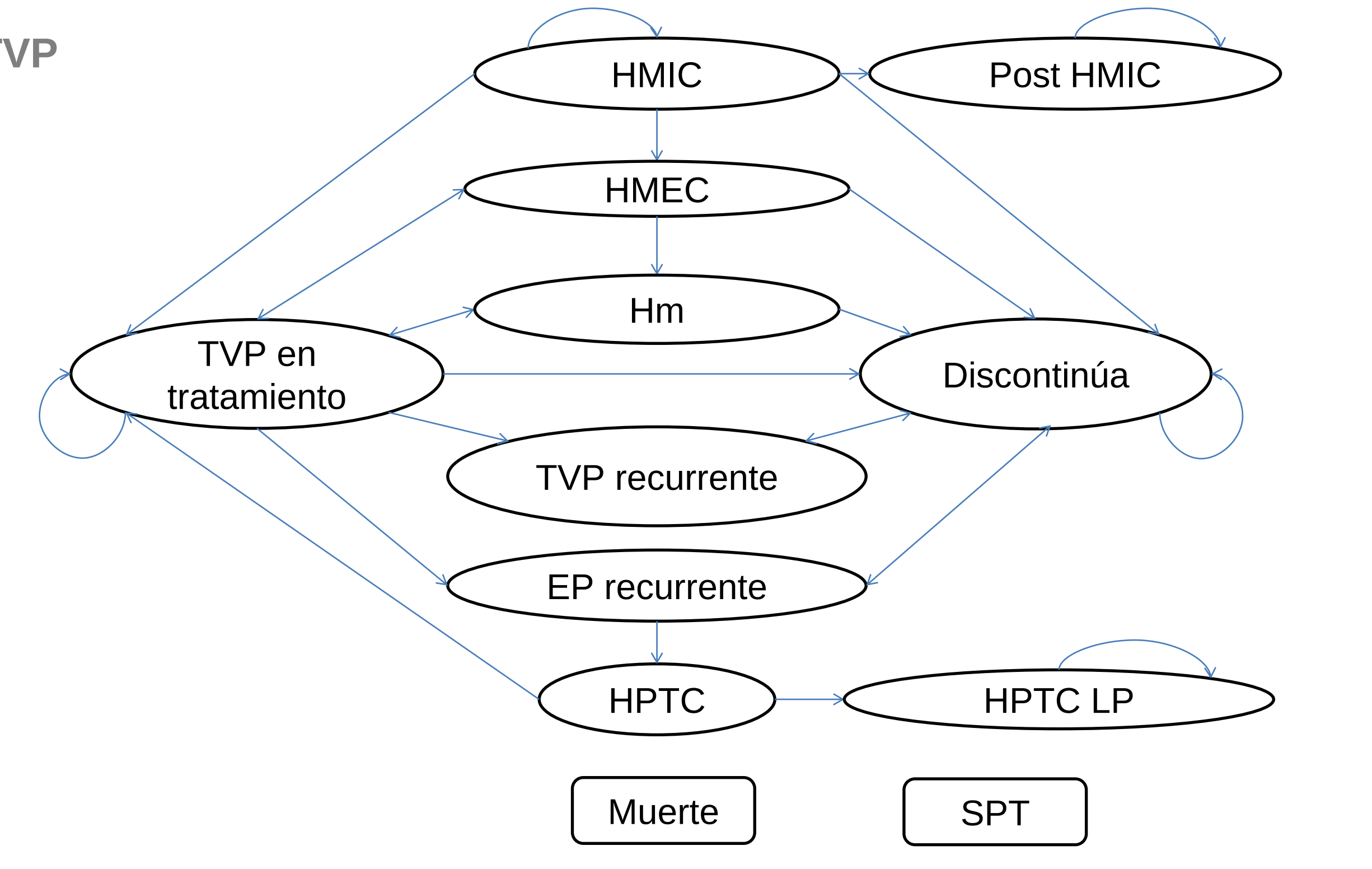
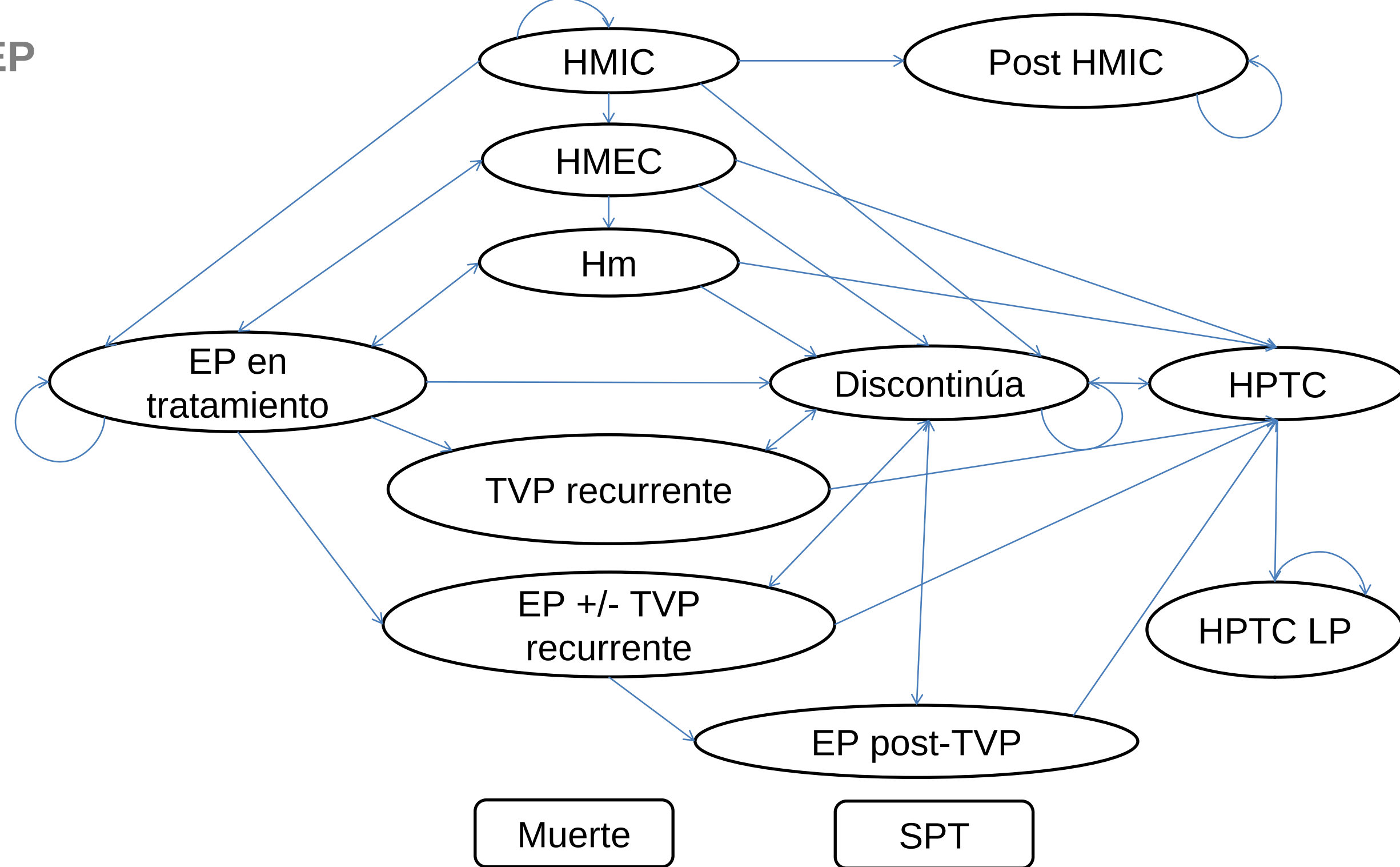


Figura 1b. EP



TVP: Trombosis venosa profunda; EP: embolismo pulmonar; HMIC: Hemorragia mayor intracraneal; HMEC: Hemorragia mayor extracraneal; Hm: Hemorragia menor; HPTC: Hipertensión pulmonar tromboembolica crónica; LP: Largo plazo; SPT: Síndrome post-trombótico.

Los datos clínicos relativos al tratamiento con RIV en TEV y EP han sido obtenidos a partir de los ensayos clínicos en fase III EINSTEIN DVT² y EINSTEIN PE³ respectivamente, aplicando un hazard ratio (HR) sobre las diferentes probabilidades de sufrir un evento con el tratamiento con la TC. El HR para la TVP recurrente ha sido 0,89 (CI 95%: 0,66-1,19), de 0,54 (CI 95%: 0,37-0,79) para la hemorragia mayor y de 1,02 (CI 95%: 0,86-1,2) para la hemorragia menor. Asimismo, las probabilidades de transición de los pacientes que han sufrido un evento de TEV han sido estimadas a raíz de estos datos y se presentan en la Tabla 1.

Las probabilidades de ocurrencia de las complicaciones (SPT y HPTC) a largo plazo han sido estimados a partir de la literatura⁴⁻⁶. Se ha procedido de la misma manera para obtener los datos de utilidad necesarios para calcular los AVACs⁷⁻¹¹ ya que no habían sido reportados en los ensayos clínicos^{2,3}.

CONCLUSIONES

En este escenario conservador, rivaroxaban presenta dominancia, es decir, disminuye el coste medio por paciente e incrementa los AVACs, en TEV frente a la TC. Futuros análisis que incluyan los pacientes tratados en monoterapia con HBPM son recomendables para conocer los ahorros adicionales del uso de RIV en TEV.

BIBLIOGRAFÍA

¹ Guijarro R, Montes J, Sanromán C. Epidemiología hospitalaria de la enfermedad tromboembólica venosa en España. Med Clin (Barc).2008;131(Supl 2):2-9.
² Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med 2010;363:2499-510.
³ Büller HR, Prins MH, Lensin AW, (EINSTEIN-PE Investigators) et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. N Engl J Med. 2012;366:1287-97.
⁴ Prandoni P, Villalta S, Bagatella P, et al. The clinical course of deep-vein thrombosis. Prospective long-term follow-up of 528 symptomatic patients. Haematologica 1997;82:423-8.
⁵ Miniati M, Monti S, Bottai M, et al. Survival and restoration of pulmonary perfusion in a long-term follow-up of patients after acute pulmonary embolism. Medicine (Baltimore) 2006;85:253-62.
⁶ Mayer E, Jenkins D, Lindner J et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Results from an international prospective registry. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2011;141:702-10.
⁷ Kind P, Dolan P, Gudex C, et al. Variations in population health status: results from a United Kingdom national questionnaire survey. BMJ 1998;316:736-41.
⁸ Lenert LA, Soetikno RM. Automated computer interviews to elicit utilities: potential applications in the treatment of deep venous thrombosis. J Am Med Inform Assoc 1997;4:49-56.
⁹ Locadia M, Bossuyt PM, Stalmeier PF, et al. Treatment of venous thromboembolism with vitamin K antagonists: patients' health state valuations and treatment preferences. Thromb Haemost 2004;92:1336-41.

Tabla 1: Probabilidades de transición ajustadas según el HR

Evento/Tratamiento	0-3 meses		3-6 meses		6-12 meses		Sin tratamiento
	Rivaroxaban	TC	Rivaroxaban	TC	Rivaroxaban	TC	
Recurrencia TVP contralateral	0,31%	0,35%	0,05%	0,05%	0,01%	0,01%	0,39%
Recurrencia TVP ipsilateral	0,44%	0,50%	0,07%	0,08%	0,02%	0,02%	0,56%
Recurrencia EP	1,01%	1,14%	0,16%	0,18%	0,04%	0,05%	0,31%
Hm	5,97%	5,86%	2,16%	2,12%	1,23%	1,20%	0,00%
HMIC	0,11%	0,20%	0,05%	0,09%	0,01%	0,02%	0,00%
HMEC	0,50%	0,92%	0,21%	0,40%	0,06%	0,11%	0,00%

TVP: trombosis venosa profunda; EP: embolismo pulmonar ; TC: Terapia Combinada; HMIC: Hemorragia mayor intracraneal; HMEC: Hemorragia mayor; Extracraneal; Hm: Hemorragia menor; HPTC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; LP: Largo plazo; SPT: Síndrome post-trombótico.

RIV se administra en dos dosis iniciales de 15mg diarios durante 21 días y una dosis de 20mg diarios por un periodo total de 3, 6 ó 12 meses. El tratamiento TC consta de la administración de HBPM durante un total de 7 y 8 días en TVP y EP, respectivamente, y una dosis diaria de 4mg de acenocoumarol durante 5 días para solapar tratamientos y luego una dosis diaria de 4mg de acenocoumarol por un periodo total de 3, 6 ó 12 meses. El tratamiento con RIV, a diferencia de acenocoumarol, no requiere el ajuste de dosis ni la monitorización regular del nivel de coagulación.

Para calcular el coste total de cada tratamiento se consideraron: el coste de la estancia hospitalaria, el coste de la profilaxis (fármacos, administración y monitorización), el coste de los posibles reingresos y el coste de las posibles complicaciones. Los costes farmacológicos han sido estimados a partir del correspondiente precio venta laboratorio de la base de datos CGCOF¹² y aplicando los correspondientes descuentos según RDL 8/2010. El resto del los costes se han obtenido de la base de datos de costes en salud en España eSalud¹³ y de la literatura¹⁴⁻¹⁷ siendo posteriormente validados por un panel de expertos clínicos.

El análisis se ha realizado desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud descontando tanto los costes como los efectos con una tasa del 3%.

Para valorar la incertidumbre de los parámetros en los resultados del estudio, se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico mediante una simulación de Monte-Carlo de segundo orden, simulando 1.000 veces los resultados del análisis.

RESULTADOS

Los resultados a los 6 meses de tratamiento han mostrado que tanto en TVP como en EP, RIV ha sido opción de tratamiento dominante frente a la TC con un mayor número de AVACs ganados (0,0018 y 0,0016 respectivamente) y unos costes menores (-626€ y -551€ respectivamente).

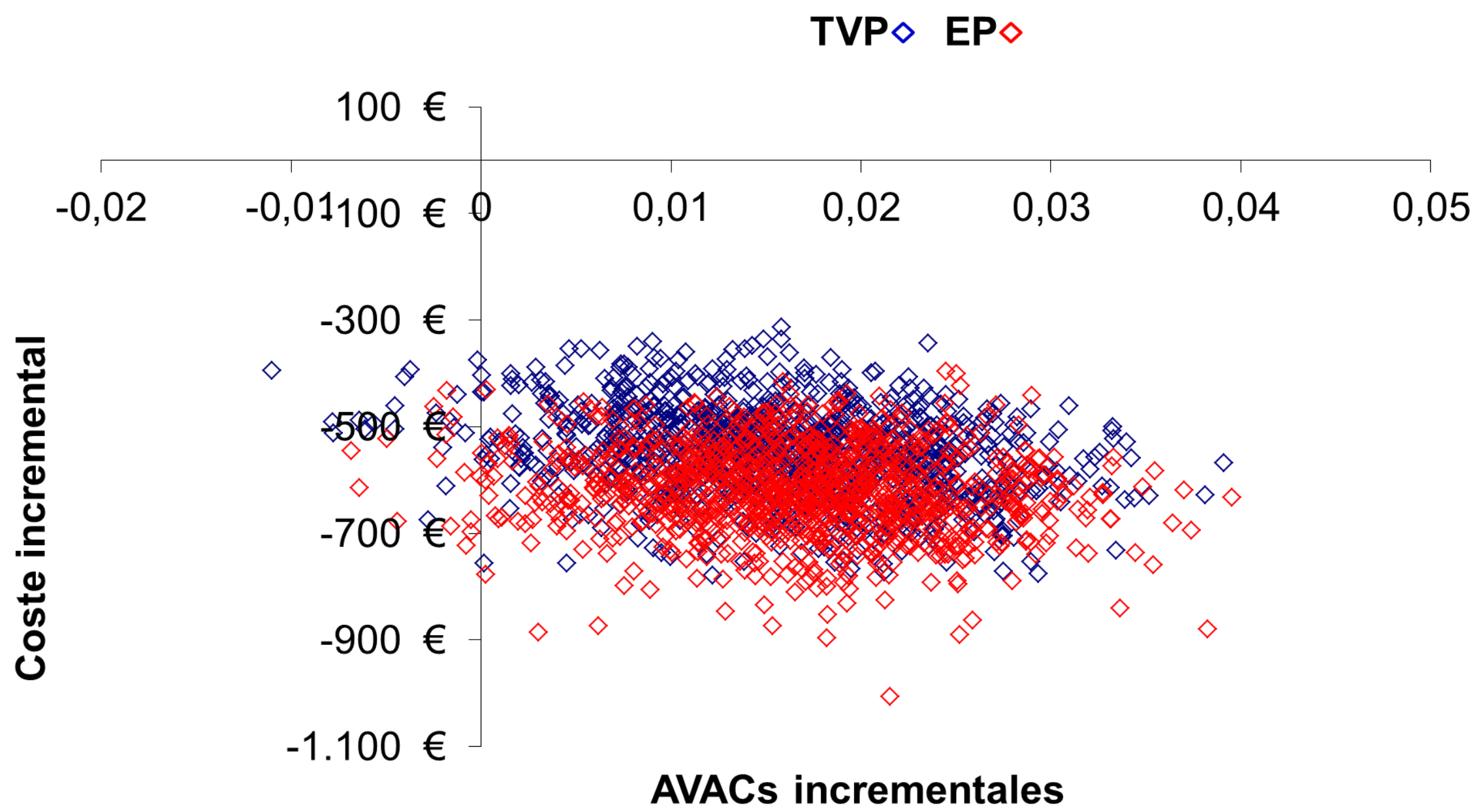
Tabla 2: Resultados del análisis del coste-efectividad (6 meses de tratamiento)

Tipo TEV	Coste			AVACs			RCEI
	Rivaroxaban	TC	Diferencia	Rivaroxaban	TC	Diferencia	
TVP	9.933 €	10.559 €	- 626 €	14,338	14,320	0,018	Dominante
EP	9.576 €	10.127 €	- 551 €	13,578	13,562	0,016	Dominante

TVP: Trombosis venosa profunda; EP: embolismo pulmonar; TC: Terapia Combinada; AVACs: Años de Vida Ajustados por Calidad; RCEI: Razón del Coste-Efectividad Incremental

Las conclusiones a los 3 y 12 meses de tratamiento han estado en línea con estos resultados y han mostrado la dominancia de RIV frente a la TC tanto en TVP como en EP.

Figura 3. Resultados del análisis de sensibilidad probabilístico (6 meses de tratamiento)



TVP: trombosis venosa profunda; EP: embolismo pulmonar ; AVACs: Años de Vida Ajustados por Calidad;

Los resultados del análisis de sensibilidad probabilístico tanto para TVP como para EP confirmaron la robustez de las conclusiones del análisis.

¹⁰ Rivero-Arias O, Ouellet M, Gray A, et al. Mapping the modified Rankin scale (mRS) measurement into the generic EuroQol (EQ-5D) health outcome. Med Decis Making 2010;30:341-54.

¹¹ Meads DM, McKenna SP, Doughty N, et al. The responsiveness and validity of the CAMPHOR Utility Index. Eur Respir J 2008;32:1513-9.

¹² CGCOF. Base de datos del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos 2013. Disponible en: www.portalfarma.com.

¹³ Gisbert R, Brosa M. Healthcare cost database eSALUD [Internet]. Barcelona: Oblikue Consulting, S L 2013. Disponible en: URL: <http://www.oblikue.com/en/index.htm>.

¹⁴ Oriol de Solà-Morales Serra, Josep Mª Elorza Ricart. 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; Julio de 2003. Disponible en: <http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/pdf/in0306es.pdf>.

¹⁵ Hervás A, Cabasés J, Forcén T. Costes del ictus desde la perspectiva social. Enfoque de incidencia retrospectiva con seguimiento a tres años. Rev Neurol 2006;43:518-25.

¹⁶ Nuijten MJ, Villar FA, Kosa J, et al. Cost-effectiveness of enoxaparin as thromboprophylaxis in acutely ill medical patients in Spain. Value Health 2003;6:126-36.

¹⁷ Włodarczyk JH, Cleland LG, Keogh AM, et al. Public funding of bosentan for the treatment of pulmonary artery hypertension in Australia: cost effectiveness and risk sharing. Pharmacoeconomics 2006;24:903-15.