

ORIGINAL

IMPACTO PRESUPUESTARIO PARA EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD DE LA PREVENCIÓN DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO CON APIXABAN EN PACIENTES SOMETIDOS A ARTROPLASTIA TOTAL DE RODILLA O CADERA (*)

Inmaculada Gómez Arrayas (1), Carmen Suárez Fernández (2), Jorge F Gómez Cerezo (3), Lourdes Betegón Nicolás (4), Marina de Salas-Cansado (5) y Carlos Rubio-Terrés (6).

- (1) Hospital Ruber Internacional. Madrid.
- (2) Hospital Universitario de La Princesa. Madrid.
- (3) Hospital Universitario Infanta Sofía. Madrid.
- (4) Bristol-Myers Squibb España. Madrid.
- (5) Pfizer España. Madrid.
- (6) Health Value. Madrid.

Conflicto de intereses: Este estudio ha sido financiado conjuntamente por Pfizer S.L.U. y Bristol-Myers Squibb S.A. Marina de Salas es empleada de Pfizer S.L.U. y Lourdes Betegón es empleada de Bristol-Myers Squibb S.A. El resto de los autores no tiene ningún conflicto de interés.

(*) Estudio financiado, sin restricciones, por Bristol-Myers Squibb y Pfizer.

RESUMEN

Fundamentos: Debido al elevado coste sanitario del tromboembolismo venoso (TEV) es necesario realizar análisis económicos que determinen la eficiencia de sus diferentes tratamientos farmacológicos. El objetivo del trabajo es estimar el impacto presupuestario para el Sistema Nacional de Salud (SNS) de la prevención del tromboembolismo venoso (TEV) con apixaban en artroplastia total de cadera (ATC) o rodilla (ATR).

Métodos: Se consideraron los costes de los diferentes fármacos para la prevención del TEV (apixaban, dabigatrán, enoxaparina, fondaparinux, otras heparinas, rivaroxaban y warfarina) y los de las complicaciones del TEV a corto plazo (90 días) y a 5 años (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, sangrados y síndrome posttrombótico). La eficacia de la prevención se estimó mediante un metaanálisis. Las tasas de TEV y muerte con apixaban fueron inferiores en ATC y ATR a las observadas con enoxaparina (-3,5% y -10,0%, respectivamente) y tuvo menos acontecimientos hemorrágicos (-0,7% y -1,6%, respectivamente). Los datos poblacionales y los costes se obtuvieron de fuentes españolas. Horizonte temporal: 5 años. Todos los costes se descontaron anualmente un 3,5%. Se estimó que a los cinco años de su comercialización el consumo de apixaban supondría el 23% de la prevención del TEV y el de enoxaparina descendería del 60% hasta el 33%.

Resultados: La introducción de apixaban para la prevención del TEV produciría un ahorro para el SNS de 547.422 € en un periodo de 5 años. En el caso de considerar sin coste la administración ambulatoria de las heparinas, el ahorro quinquenal para el SNS ascendería a 270.068 €.

Conclusiones: La introducción de apixaban podría reducir la tasa de TEV y sangrados en comparación con enoxaparina, reduciéndose el gasto del SNS en la prevención del TEV.

Palabras clave: Apixaban. Análisis de costes. Tromboembolismo venoso. Profilaxis.

Correspondencia
Carlos Rubio-Terrés
HEALTH VALUE
C/ Virgen de Aránzazu, 21 5ºB.
28034 Madrid.
crubioterres@healthvalue.org

ABSTRACT

Budgetary Impact for the National Health System of Apixaban Prophylaxis of Venous Thromboembolism in Patients Undergoing Total Knee or Hip Replacement

Background: Due to high health care costs of venous thromboembolism (VTE), economic analyses are needed to determine the efficiency of different drug treatments. Consequently, a study was conducted to estimate the budgetary impact for the National Health System (NHS) with apixaban for prevention of venous thromboembolism (VTE) in total hip (THR) or knee (TKR) replacement.

Methods: Cost considered: the drugs for the prevention of VTE (apixaban, dabigatran, enoxaparin, fondaparinux, other heparins, rivaroxaban and warfarin) and the complications of VTE in the short term and in 5 years (deep vein thrombosis, pulmonary embolism, bleedings and the post-thrombotic syndrome). The effectiveness of prophylaxis was estimated using a meta-analysis. The VTE rates and death with apixaban are lower in THR and TKR than enoxaparin (-3.5% and -10.0%, respectively) with less bleeding events (-0.7% and -1.6%, respectively). Population data and unit costs were obtained from Spanish sources. Time horizon: 5 years. All costs were discounted by 3.5% annually. Five years after commercialization, the use of apixaban was estimated to account for 23% of the prophylaxis of VTE and the use of enoxaparin decrease from the 60% to 33%.

Results: Apixaban's introduction for the prophylaxis of VTE would have a significant impact for the NHS, resulting in a saving of € 547,422 over a period of 5 years. In the case of outpatient administration of heparin did not have a cost, the savings for the NHS five years amount to € 270,068.

Conclusions: According to this study, the introduction of apixaban may reduce the rate of VTE and bleeding compared with enoxaparin, decreasing the expenditure of NHS in VTE prophylaxis.

Key words: Apixaban. Cost analysis. Venous thromboembolism. Prophylaxis.

INTRODUCCIÓN

La trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar (EP) son dos manifestaciones del tromboembolismo venoso (TEV)¹. A pesar de que la mayoría de estas trombosis son asintomáticas, constituyen un serio peligro para la vida, siendo la primera causa de mortalidad hospitalaria prevenible². Uno de los factores de riesgo más frecuentemente relacionado con el TEV es la cirugía mayor ortopédica, como la artroplastia total de rodilla (ATR) y la de cadera (ATC)³.

Hay una serie de razones objetivas que explican la necesidad de una prevención tromboembólica en la cirugía mayor ortopédica: la alta prevalencia de ocurrencia de TEV si no se realiza prevención (40-80% de TVP distal, 10-20% de TVP proximal, 4-10% de EP y 1-5% de EP mortal)^{4,5}. La clínica del TEV puede ser silente o asintomática (las TVP asintomáticas detectadas por fleboografía son causa de complicaciones) y su primera manifestación podría ser un EP mortal. Las técnicas incruentas de diagnóstico (eco-Doppler) son poco sensibles en las TVP asintomáticas. Finalmente, la TVP no tratada conlleva una alta morbilidad a largo plazo por síndrome posttrombótico (SPT) y TVP recurrentes. Con la prevención con anticoagulantes se consigue una reducción del riesgo de tromboembolismo del 50 al 75%⁴.

En España, el 96% de la prevención del TEV se realiza con heparinas de bajo peso molecular (HBPM), mayoritariamente con enoxaparina⁶, que se ha mostrado muy efectiva en esa indicación⁷. Sin embargo, las HBPM presentan como tres problemas importantes el efecto acumulativo en la insuficiencia renal, la no disponibilidad de un antídoto plenamente eficaz y su implicación en la trombocitopenia inmune inducida por heparina^{8,9}, aunque con menor frecuencia que las heparinas no fraccionadas. Por otra parte, la enoxaparina se administra mediante inyección subcutánea, lo que cons-

tituye un considerable inconveniente para los pacientes, principalmente durante el tratamiento ambulatorio, siendo necesario formarlos en su autoadministración o, en su caso, debiendo ser administrada por una enfermera mediante visitas domiciliarias o en el centro de salud⁹. Finalmente, otro posible inconveniente de la enoxaparina se debe a la recomendación de administrar la primera inyección 12 horas antes de la intervención quirúrgica¹⁰, lo que obligaría (en algunos casos, según la práctica clínica) al ingreso hospitalario con una considerable antelación. Los nuevos anticoagulantes orales tienen ciertas ventajas de índole práctica sobre las HBPM en la prevención del TEV: se administran por vía oral, no deben administrarse antes de la intervención quirúrgica, no requieren monitorización rutinaria (coagulación o recuento de plaquetas) y no precisan de ajustes de dosis^{7,8}.

Apixaban es un nuevo anticoagulante oral, inhibidor de la coagulación por acción directa sobre el factor Xa⁸, estando indicado en la prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a ATC o ATR.

En el ensayo clínico ADVANCE-2 con apixaban se produjeron menos TEV, TVP (de todos los tipos) y TVP proximales, así como menos sangrados mayores y menores, que con enoxaparina¹¹. Por otra parte, recientemente se han publicado los resultados de un metaanálisis que compara los efectos de apixaban frente a enoxaparina en pacientes sometidos a ATR, obteniéndose un odds ratio (OR) de TVP proximal de 0,47 (IC95% 0,27 a 0,82; 0,6% frente a 1,2%). Además, la tasa de sangrados mayores fue menor con apixaban que con enoxaparina (OR= 0,55; IC95% 0,32 a 0,96)¹².

El coste anual sanitario del TEV en España se estima en 66,5 millones de euros. La EP supone 45 millones (67,7%) y la TVP 21,4 millones (33,3%). El 90% del coste se deriva de la atención hospitalaria³.

Tanto las mencionadas diferencias de índole práctica como las posibles diferencias de eficacia y tolerabilidad entre apixaban y enoxaparina podrían tener impacto sobre el gasto sanitario que se produce en la prevención del TEV.

El objetivo del trabajo es comparar el impacto presupuestario para el Sistema Nacional de Salud (SNS) de la introducción de apixaban para la prevención del TEV en pacientes sometidos a ATC o ATR.

MATERIAL Y MÉTODOS

El cálculo del impacto presupuestario se efectuó mediante la estimación de los siguientes aspectos: (i) la población sometida a ATC o ATR en la que se hace prevención del TEV; (ii) la eficacia preventiva del TEV y el riesgo de sangrado de los diferentes fármacos anticoagulantes; y (iii) los costes considerados en el análisis (tanto de los fármacos como del TEV y los sangrados). Se calculó el impacto para el SNS en un plazo de 5 años.

Los datos poblacionales utilizados en el análisis procedieron de fuentes de información españolas. La población total de España en el año 2011 (46.148.605 habitantes) y la tasa de incremento anual de la población (0,997%) se obtuvieron del Instituto Nacional de Estadística¹³. El porcentaje anual de la población total que sufre una ATC (0,043%) o una ATR (0,073%) se calculó a partir del estudio de Allepuz et al¹⁴.

La eficacia de la prevención con los diferentes fármacos se estimó mediante un metaanálisis de comparaciones directas o, de no haberlas, indirectas [mixed treatment comparison (MTC)] recientemente publicado¹⁵ con el objetivo de proporcionar una evidencia sólida en ausencia de ensayos clínicos con comparaciones directas de los tratamientos¹⁶⁻¹⁸. El metaanálisis incluyó únicamente ensayos clínicos aleatorizados a doble ciego en pacientes sometidos a ATC o

ATR que recibieron prevención farmacológica del TEV con alguno de los fármacos antes mencionados¹⁵. Para obtener todos los estudios disponibles con resultados de eficacia preventiva o de sangrados se efectuó una búsqueda bibliográfica sistemática en bases de datos electrónicas (The Cochrane Library, Medline, Embase, CINAHL) y se revisaron las comunicaciones de los congresos de las sociedades médicas relacionadas con la enfermedad, hasta el 8 de julio de 2010¹⁵. Una vez eliminadas las duplicaciones, se obtuvieron 1.809 publicaciones potencialmente relevantes para el metaanálisis. De éstas fueron excluidas 1.610 mediante la revisión de sus resúmenes. Se revisó el texto completo de los artículos originales de las 199 publicaciones restantes y de otras cuatro identificadas mediante una búsqueda manual, excluyéndose 164 (14 por ser revisiones o editoriales, 37 por ser duplicados, 45 a causa del diseño del estudio, 31 por hablar de un fármaco inadecuado, 3 por indicación/enfermedad inadecuada, 17 por irrelevancia, 6 por no estar escrito en inglés, 9 por resultados irrelevantes y 1 por aleatorización dudosa), por lo que finalmente se obtuvieron 40 publicaciones con datos de 43 ensayos clínicos. De éstos, se excluyeron 26 ensayos porque utilizaron dosis de enoxaparina diferentes de la aprobada en España¹⁵. En consecuencia, finalmente se incluyeron 17 ensayos clínicos^{11,19-31} en el metaanálisis de comparaciones directas e indirectas. El resultado del metaanálisis se resume en la tabla 1¹⁵.

Todas las variables de interés (mortalidad, incidencia de TEV, EP, TVP y sangrados) se midieron de manera dicotómica, realizándose los análisis por intención de tratar (respecto a todos los pacientes aleatorizados)¹⁵. Se hicieron análisis separados para ATC y ATR.

El metaanálisis se hizo mediante un modelo de efectos aleatorios utilizando el método de DerSimonian y Laird³² y estimando la heterogeneidad mediante el mode-

Tabla 1
Premisas adoptadas en el modelo económico.
Eficacia y efectos adversos: resultados del metaanálisis de ensayos clínicos¹⁵

Fármaco	Episodios de TEV y muerte		Episodios de sangrados	
	ATC (%)	ATR (%)	ATC (%)	ATR (%)
Enoxaparina	5,40	27,40	9,40	7,20
Apixaban	1,90	17,40	8,70	5,60
Rivaroxaban	1,60	14,20	9,40	7,60
Dabigatrán	4,80	26,30	10,00	7,00
Warfarina	0,0*	0,0*	0,0*	0,0*
Fondaparinux	1,70	11,30	0,0*	6,20
Otras heparinas	0,0*	0,0*	0,0*	0,0*

Abreviaturas: ATC: artroplastia total de cadera; ATR: artroplastia total de rodilla; TEV: tromboembolismo venoso.

* No se describieron episodios en los ensayos clínicos incluidos en el metaanálisis.

lo de Mantel-Haenszel³³. Las comparaciones indirectas entre apixaban y otro tratamiento a través de un comparador común (enoxaparina) se hizo mediante el método de Bucher³⁴. El MTC se hizo con simulaciones de Monte Carlo en cadenas de Markov bayesianas¹⁵, utilizando la versión 1.4.1. del programa WinBUGS³⁵⁻³⁷.

La Odds Ratio (OR) indirecta entre apixaban y el tratamiento de interés, se obtuvo mediante la fórmula siguiente¹⁵:

$$\log (OR_{AvB}) = \log (OR_{AvC}) - \log (OR_{BvC})$$

El error estándar se obtuvo mediante¹⁵:

$$SE[\log (OR_{AvB})] = \sqrt{SE[\log (OR_{AvC})]^2 + SE[\log (OR_{BvC})]^2}$$

Las probabilidades de los acontecimientos posteriores al TEV o a los sangrados, durante un período de 60 días se obtuvieron de los ensayos clínicos ADVANCE-2¹¹ y ADVANCE-3¹¹ (tabla 2).

Como puede observarse en la tabla 1, los

resultados del metaanálisis mostraron que la tasa de TEV y muerte fue menor con apixaban, rivaroxaban y fondaparinux que con enoxaparina, tanto en ATC como en ATR. En concreto, las tasas de TEV y muerte con apixaban fueron inferiores en ATC y ATR a las observadas con enoxaparina (-3,5% y -10,0%, respectivamente) habiéndose descrito también menos acontecimientos hemorrágicos (-0,7% y -1,6%, respectivamente). De hecho, en comparación con los demás fármacos, con apixaban se observó la menor tasa promedio de sangrados en ATC y ATR.

Se consideraron tanto los costes de adquisición de los diferentes fármacos indicados en la prevención del TEV (apixaban, dabigatrán, enoxaparina, fondaparinux, otras heparinas [de bajo peso molecular como bemparina, dalteparina, nadroparina y tinzaparina y las no fraccionadas], rivaroxaban y warfarina) como los de las posibles complicaciones del TEV a corto plazo (90 días) y a 5 años [TVP distal y proximal, EP, sangrados intracraneales, otros sangrados mayores, no mayores clínicamente relevantes y sin relevancia clínica (sintomáticas)].

Tabla 2
Premisas adoptadas en el modelo económico.
Probabilidades de los acontecimientos posteriores al TEV o al sangrado
(seguimiento de 60 días)^{11,19}

	Episodios de TEV y muerte		Episodios de sangrados	
	ATC (%)	ATR (%)	ATC (%)	ATR (%)
TEV (todos)	96,50	96,50	-	-
EP	3,60	3,60	-	-
Muerte por EP	12,50	25,00	-	-
TVP sintomática	2,60	4,50	-	-
TVP sintomática proximal	83,30	20,00	-	-
TVP asintomática	93,80	91,40	-	-
TVP asintomática proximal	26,20	8,80	-	-
Muerte no debida a TEV	3,50	3,50	-	-
Sangrado intracraneal	-	-	0,00	0,00
Otros sangrados mayores	-	-	7,50	7,50
SNMCR	-	-	34,10	34,10
Sangrados menores	-	-	58,30	58,30

ATC: artroplastia total de cadera; ATR: artroplastia total de rodilla; EP: embolismo pulmonar; SNMCR: sangrados no mayores clínicamente relevantes; TEV: tromboembolismo venoso; TVP: trombosis venosa profunda.

Para la trombopprofilaxis se incluyeron las siguientes pautas aprobadas en España³⁸:

- apixaban: 2,5 mg dos veces al día por vía oral (35 días en ATC y 12 días en ATR).

- enoxaparina: 40 mg diarios en inyección subcutánea de (35 días en ATC y 14 días en ATR).

- rivaroxaban: 10 mg diarios por vía oral (35 días en ATC y 14 días en ATR)

- dabigatrán: 220 mg diarios por vía oral (31,5 días en ATC y 10 días en ATR).

- warfarina: 7,5 mg diarios de warfarina (21 días en ATC y ATR).

- fondaparinux: 2,5 mg/día en inyección subcutánea (35 días en ATC y 14 días en ATR).

Para el cálculo del coste de las otras heparinas se consideró que el 90% serían HBPM

(bemiparina, dalteparina, nadroparina y tinzaparina) y el 10% restante heparinas no fraccionadas, aplicándose las dosis medias recomendadas en las fichas técnicas. En el caso base del análisis se consideró que el coste de los fármacos estaba incluido en el de la hospitalización durante la estancia hospitalaria. El coste farmacológico se contabilizó aparte después del alta.

La duración media del ingreso hospitalario (11,5 días en la ATC y 7,8 días en la ATR) se obtuvo de las estancias medias de los grupos relacionados por el diagnóstico (GRD) 818 y 219, recogidos en las estadísticas del Ministerio de Sanidad³⁹. El coste sanitario del EP, la TVP distal y la TVP proximal sintomáticas se estimó a partir de un estudio español⁴⁰. El coste de la administración de enoxaparina, fondaparinux y otras heparinas después del alta se estimó mediante un panel Delphi compuesto por tres expertos clínicos españoles (dos especialistas en medicina interna y un especialista en traumatología).

El impacto presupuestario se analizó para un horizonte temporal de 5 años y conforme a la evolución histórica del grupo terapéutico, en concreto la de las ventas de dabigatrán y de rivaroxaban (tabla 3). Todos los costes (para las complicaciones precios de 2010 en euros; los precios de los medicamentos se actualizaron al mes de noviembre de 2011) se descontaron un 3,5% anualmente .

Los costes unitarios (medicamentos, administración de éstos, ATC, ATR, EP, TVP, sangrados, rehospitalización) consi-

derados en el modelo se resumen en la tabla 4 y provienen de fuentes españolas. Se consideró el precio de venta del laboratorio (PVL) de los medicamentos, con un descuento del 7,5% obligado por Real Decreto-ley 8/2010, de 20 de mayo, por el que se adoptaron medidas extraordinarias para la reducción del déficit público⁴¹. Los costes de los GRD de la ATC y la ATR, así como los del TEV o los sangrados se obtuvieron de otras fuentes españolas^{39,40,42,43}.

En resumen, el análisis del impacto presupuestario para el SNS se hizo, según las

Tabla 3
Premisas adoptadas en el modelo económico.
Evolución estimada del consumo de los fármacos indicados en la prevención del TEV (cuotas de mercado)

Fármaco	Año 1		Año 2		Año 3		Año 4		Año 5	
	ATC %	ATR %	ATC %	ATR %	ATC %	ATR %	ATC %	ATR %	ATC %	ATR %
<i>Sin apixaban</i>										
Apixaban	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Enoxaparina	60	60	57	57	50	50	40	40	33	33
Rivaroxaban	3	3	6	6	11	11	18	18	26	26
Dabigatrán	5	5	9	9	19	19	32	32	35	35
Warfarina	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fondaparinux	7	7	6	6	5	5	3	3	1	1
Otras heparinas*	25	25	22	22	15	15	7	7	5	5
<i>Con apixaban</i>										
Apixaban	1	1	4	4	8	8	15	15	23	23
Enoxaparina	59	59	55	55	44,5	44,5	38	38	27	27
Rivaroxaban	3	3	6	6	10	10	16	16	21	21
Dabigatrán	5	5	9	9	18	18	22	22	25	25
Warfarina	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fondaparinux	7	7	5,5	5,5	4,5	4,5	2,5	2,5	0,5	0,5
Otras heparinas*	25	25	20,5	20,5	15	15	6,5	6,5	3,5	3,5

ATC: artroplastia total de cadera; ATR: artroplastia total de rodilla.

* Se consideró que el 90% serían heparinas de bajo peso molecular (bemiparina, dalteparina, nadroparina y tinzaparina) y el 10% restante heparinas no fraccionadas.

Tabla 4
Costes unitarios considerados en el modelo económico

Recurso	Coste (€ de 2010)	Referencias
Coste diario de los fármacos (PVL con descuento del 7,5%)*		
Apixaban (2,5 mg dos veces al día)	2,85	40
Enoxaparina (40 mg/día)	2,42	40
Rivaroxaban (10 mg/día)	3,7	40
Dabigatrán (220 mg/día)	1,94	40
Warfarina (7,5 mg/día)	0,1	40
Fondaparinux (2,5 mg/día)	1,52	40
Otras heparinas**	4,26	40
Coste de administración de enoxaparina, fondaparinux y otras heparinas después del alta	25,8	Panel***
Costes de los procesos		
ATC (GRD 818)	7.421	39
ATR (GRD 209)	6.665	39
EP	4.652	9
TVP distal	546	9
TVP proximal	546	9
Sangrado mayor	3.495	9
SNMCR	2.347	9
Sangrado menor	67	9
Costes después del alta		
Rehospitalización (100%) por EP	4.652	9
Rehospitalización (62%) por TVP distal o proximal	546	9
Tratamiento ambulatorio por TVP distal o proximal	144	41
Episodio de sangrado intracraneal	16.555	42
Episodio de otros sangrados mayores	3.495	9

ATC: artroplastia total de cadera; ATR: artroplastia total de rodilla; EP: embolismo pulmonar;

SNMCR: sangrados no mayores clínicamente relevantes; PVL: precio de venta del laboratorio; TVP: trombosis venosa profunda.

* En el caso base del análisis se consideró que el coste de los fármacos está incluido en el coste de la hospitalización.

** Se consideró que el 90% serían heparinas de bajo peso molecular (bemiparina, dalteparina, nadroparina y tinzaparina) y el 10% restante heparinas no fraccionadas. Coste promedio calculado a partir de las dosis medias recomendadas en las correspondientes fichas técnicas. *** Panel de expertos clínicos españoles.

premisas indicadas anteriormente, del modo que se indica a continuación. En primer lugar, se calculó el número de EP, TVP y sangrados estimados por cada paciente tratado con cada uno de los fármacos indicados en la prevención del TEV asociado a la ATC y a la ATR, así como los episodios que podrían ser evita-

dos o los episodios adicionales con la introducción de apixaban, calculados a partir de los datos de eficacia y tolerabilidad de los diferentes tratamientos provenientes del metaanálisis de ensayos clínicos¹⁵ y de los valores obtenidos de la bibliografía^{11,19} (tablas 1 y 2), considerando que todos los episodios que ocurren en

los 90 días desde el ingreso en el hospital están relacionados con el tratamiento preventivo. Se asumió también que las muertes se producen el día 35 para ATC y el 14 para ATR, fechas que coinciden generalmente con la finalización del tratamiento preventivo. En segundo lugar, se calcularon los costes medios asociados a los EP, TVP y sangrados por cada paciente según la tromboprofilaxis recibida y los posibles ahorros en el caso de la sustitución de los tratamientos habituales por apixaban. En tercer lugar, se estimó el número de pacientes actualmente con tromboprofilaxis a partir de los datos de ventas a mayoristas durante los últimos 12 meses (archivos de Bristol-Myers Squibb y Pfizer), para calcular el coste actual debido a los EP, TVP y sangrados de la tromboprofilaxis. Finalmente, se calculó el posible ahorro para el SNS, considerando los supuestos de sustitución de los tratamientos actuales por apixaban que se indican en la tabla 3.

Se hicieron análisis de sensibilidad considerando: (i) que la administración ambulatoria de las heparinas no conllevaría ningún coste; y (ii) que hipotéticamente el coste de los fármacos no estaría incluido en el de la estancia hospitalaria (en cuyo caso el gasto por enoxaparina solo se produciría en el régimen ambulatorio).

RESULTADOS

La estimación resultante fue que a los cinco años de iniciarse la comercialización de apixaban su consumo supondría el 23% de la prevención del TEV y que en el mismo período el de enoxaparina descendería desde el 60% actual hasta el 33% (tabla 3). Como consecuencia de los ahorros ligados a la reducción del número de episodios de TEV y sangrados con apixaban, considerando los supuestos en los que sustituiría a los tratamientos actuales que se indican en la tabla 3, el ahorro quinquenal estimado para el SNS ascendería a 547.422 € (tabla 5). Este ahorro se debería en un 34,1% al tratamiento farmacológico y en un 34,4% y 31,6% a los TEV y sangrados evitados respectivamente (tabla 6, figura 1).

En el caso de considerarse el escenario extremo en el que la administración ambulatoria de las heparinas no conllevara ningún coste, el ahorro quinquenal para el SNS ascendería a 270.068 €. El ahorro quinquenal para el SNS sería de 471.482 € en el supuesto hipotético e improbable de que el coste de los fármacos no estuviera incluido en el de la estancia hospitalaria, en cuyo caso el gasto por enoxaparina solo se produciría en el régimen ambulatorio.

Tabla 5
Resultados del análisis del impacto presupuestario para el Sistema Nacional de Salud de la introducción de apixaban para la prevención del tromboembolismo venoso (en euros)

	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5	Total
Actual	379.657.829	370.613.185	361.741.838	353.141.821	344.628.002	1.809.782.675
Con Apixaban	379.630.258	370.606.077	361.584.041	353.020.701	344.394.176	1.809.235.253
Ahorro con Apixaban	27.571	7.108	157.797	121.120	233.826	547.422

Figura 1
Resultados del análisis del impacto presupuestario para el SNS de la introducción de apixaban para la prevención del TEV

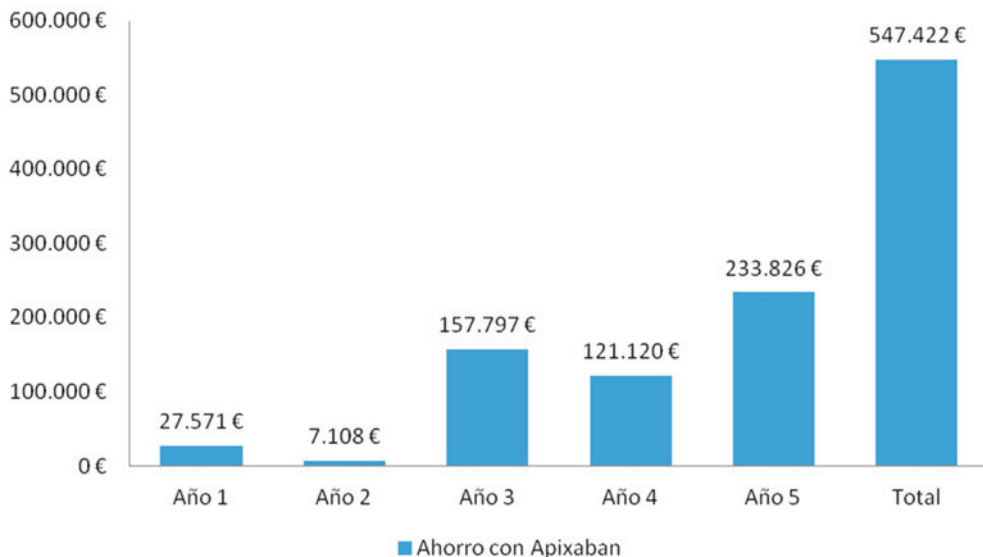


Tabla 6
Resultados del análisis del impacto presupuestario para el SNS de la introducción de apixaban para la prevención del TEV. Ahorro y distribución por tipo de recurso en un periodo de 5 años

Recurso	Ahorro con apixaban (€ de 2010)	%
Fármacos	186.412	34,10
TEV	188.091	34,40
Sangrados	172.919	31,60
Total	547.422	100

DISCUSIÓN

El análisis del impacto presupuestario es un instrumento de especial relevancia para la toma de decisiones en el SNS. De acuerdo con el presente modelo, la intro-

ducción de apixaban no va a generar un aumento en el presupuesto que dedica el SNS para la prevención del TEV sintomático y, sin embargo, producirá una reducción en los episodios de tromboembolismo venoso.

En la valoración de los resultados de este estudio debemos tener en cuenta tanto las posibles limitaciones como las consistencias del mismo. En primer lugar, debe recordarse que se trata de un modelo teórico que es, por definición, una simulación simplificada de la realidad. No obstante, los datos de eficacia y de efectos adversos se han obtenido de un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados¹⁵, lo que proporciona el máximo nivel de evidencia a ese respecto⁴⁴. Debe tenerse en cuenta, sin embargo, que la población estudiada en los ensayos clínicos fue seleccionada en base a unos criterios de inclusión y, por tanto, no refleja a la población real atendida en la práctica cotidiana, con comorbili-

dades importantes, como la insuficiencia renal. Además, los costes de los diferentes episodios del TEV y de los sangrados relacionados con la tromboprofilaxis se obtuvieron en su totalidad de fuentes españolas³⁹⁻⁴³ y fueron contrastados con un panel de expertos clínicos.

La estimación del consumo de los fármacos indicados en la prevención del TEV se hizo para un horizonte temporal de 5 años y conforme a la evolución histórica del grupo terapéutico. Sobre este particular debe comentarse que las variaciones de los valores reales respecto de los de estas predicciones podrían modificar los resultados del análisis. No obstante, estos datos reales de consumo no podrán conocerse hasta la introducción real de apixaban en el mercado español.

No se ha identificado ningún otro análisis similar a éste realizado en España y que contemple el impacto económico de la introducción de apixaban en la prevención del TEV, por lo que no pueden realizarse comparaciones con otros estudios publicados. No obstante, sí se dispone de los resultados de otros estudios farmacoeconómicos realizados en España para dabigatrán y apixaban. En 2009 se publicó un análisis de coste-efectividad de dabigatrán, según el cual la profilaxis primaria del TEV (tras ATC o ATR) con dabigatrán presenta un coste más bajo que con enoxaparina, con una eficacia y seguridad similares⁹. Recientemente se han publicado los resultados de dos análisis de coste-efectividad de apixaban, de acuerdo con los cuales es un tratamiento coste-efectivo en comparación con dabigatrán y enoxaparina⁴⁵ en la prevención del TEV tras ATR o ATC.

De acuerdo con las premisas del estudio, puede concluirse que la introducción de apixaban reducirá los episodios de tromboembolismo venoso tras las artroplastias de cadera y rodilla sin generar un aumento en el presupuesto del SNS.

BIBLIOGRAFÍA

1. Páramo JA, Feliu J, Iglesias R, Ruiz de Gaona E, Lecumberri R. Profilaxis del tromboembolismo venoso: recomendaciones en pacientes médicos y sistema de alarma electrónica en pacientes hospitalizados. *Rev Med Univ Navarra*. 2006; 50: 17-23.
2. Thomas M. Venous thromboembolism – manifestations and diagnosis. *Hosp Pharm*. 2006; 13: 199-204.
3. Grupo Multidisciplinar para el Estudio de la Enfermedad Tromboembólica en España. Estudio sobre la enfermedad tromboembólica venosa en España. Madrid: Sociedad Española de Medicina Interna; 2006.
4. Gutiérrez J. Profilaxis tromboembólica en cirugía ortopédica. Disponible en URL: http://www.fesemi.org/grupos/e_tromboembolica/publicaciones/protocolos_etv/CAP.06.pdf (consulta: diciembre de 2011).
5. Samama CM, Ravaud P, Parent F, Barré J, Mertl P, Mismetti P. Epidemiology of venous thromboembolism after lower limb arthroplasty: the FOTO study. *J Thromb Haemost*. 2007; 5: 2360-67.
6. Arcelus JI, Monreal M, Caprini JA, Guisado JG, Soto MJ, Núñez MJ, Álvarez JC; RIETE investigators. Clinical presentation and time-course of postoperative venous thromboembolism: Results from the RIETE Registry. *Thromb Haemost*. 2008; 99: 546-51.
7. Becattini C, Lignani A, Agnelli G. New anticoagulants for the prevention of venous thromboembolism. *Drug Des Devel Ther*. 2010; 4: 49-60.
8. Lozano FS, Arcelus JI, Monreal M. Nuevos anticoagulantes orales. *Angiología*. 2010; 62: 26-32.
9. Monreal M, González-Rojas N, Vieta A, Wolowacz SE. Análisis económico de dabigatrán etexilato en prevención primaria del tromboembolismo venoso tras artroplastia de cadera o rodilla. *Pharmac Economics Spa Res Art*. 2009; 6: 126-45.
10. Ficha técnica. Clexane 40 mg (4000 UI) solución inyectable en jeringa precargada. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=58503&formato=pdf&formulario=FICHAS> (citado diciembre de 2011).
11. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P, and the ADVANCE-2 investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2010; 375: 807-15.

12. Huang J, Cao Y, Liao C, Wu L, Gao F. Apixaban versus enoxaparin in patients with total knee arthroplasty. A meta-analysis of randomised trials. *Thromb Haemost* 2011; 105:245-53.
13. Instituto Nacional de Estadística. Estimación de la población actual de España. Ambos sexos. 1 de abril de 2011. INEbase. Disponible en : <http://www.ine.es> (citado: 10 de junio de 2011).
14. Allepuz A, Serra-Suton V, Espallargues M, Sarria A. Artroplastias de cadera y rodilla en el Sistema Nacional de Salud. *Rev Ortp Traumatol*. 2009; 53: 290-9.
15. Cohen A, Drost P, Marchant N, Mitchell S, Orme M, Rublee D, et al. The efficacy and safety of pharmacological prophylaxis of Venous Thromboembolism following elective knee or hip replacement: systematic review and network meta-analysis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2012 Mar [Epub ahead of print].
16. Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med*. 2004; 23: 3105-24.
17. Higgins JP, Whitehead A. Borrowing strength from external trials in a meta-analysis. *Stat Med*. 1996;15: 2733-49.
18. Smith TC, Spiegelhalter DJ, Thomas A. Bayesian approaches to random-effects meta-analysis: a comparative study. *Stat Med*. 1995;14: 2685-99.
19. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM; ADVANCE-3 Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med*. 2010; 363: 2487-98.
20. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Portman RJ. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Engl J Med*. 2009; 361: 594-604.
21. Huo M, Eriksson BI, Dahl OE, Kurth AA, Hantel S, Hermansson K, et al. Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty: The RENOVATE-II randomised trial (abstract). Lebanon: European Hematology Association; 2010.
22. Lassen MR, Bauer KA, Eriksson BI, Turpie AG, European Pentasaccharide Elective Surgery Study Steering C. Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind comparison. *Lancet*. 2002; 359: 1715-20.
23. Navarro-Quilis A, Castellet E, Rocha E, Paz-Jimenez J, Planes A, Bemiparin Study Group in Knee A. Efficacy and safety of bemiparin compared with enoxaparin in the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty: a randomized, double-blind clinical trial. *J Thromb. Haemost*. 2003; 1: 425-32.
24. Eriksson BI, Borris LC, Dahl OE, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al. A once-daily, oral, direct Factor Xa inhibitor, rivaroxaban (BAY 59-7939), for thromboprophylaxis after total hip replacement. *Circulation*. 2006; 114: 2374-81.
25. Planes A, Samama MM, Lensing AWA, Buller HR, Barre J, Vochelle N, et al. Prevention of deep vein thrombosis after hip replacement. Comparison between two low-molecular-weight heparins, tinzaparin and enoxaparin. *Thromb Haemost*. 1999; 81: 22-5.
26. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2765-75.
27. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, Eriksson BI, Mouret P, Muntz J, et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; 372: 31-9.
28. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med*. 2008; 358:2776-86.
29. Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, Bauer KA, Gent M, Kwong LM, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet*. 2009; 373: 1673-80.
30. Ginsberg JS, Davidson BL, Comp PC, Francis CW, Friedman RJ, Huo MH, et al. Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplasty*. 2009; 24: 1-9.
31. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: The RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost*. 2007; 5: 2178-85.
32. Dersimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986; 7: 177-88.

33. Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst.* 1959; 22: 719-48.
34. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol.* 1997; 50: 683-91.
35. Sutton AJ, Abrams KR. Bayesian methods in meta-analysis and evidence synthesis. *Stat Methods Med Res.* 2001;10: 277-303.
36. Spiegelhalter DJ, Abrams KR, Myles JP. Bayesian Approaches to Clinical Trials and Health Care Evaluation. Chichester: Wiley; 2003.
37. MRC Biostatistics Unit, Cambridge, UK. The BUGS Project. [citado diciembre de 2011]. Disponible en URL: <http://www.mrcbsu.cam.ac.uk/bugs/welcome.shtml>
38. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS-CIMA. [citado: diciembre de 2011]. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichas-Tecnicas.do?metodo=detalleForm&version=new>
39. Ministerio de Sanidad y Consumo. Norma estatal de los AP GRD V23 por cluster. Año 2009. Disponible en URL:
http://www.msps.es/estadEstudios/estadisticas/docs/NormaGRD2009/NORMA_2009_AP_GRD_V23_CLUSTER.xls (consulta: 10 de junio de 2011).
40. Base de datos de medicamentos. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. (citado: noviembre de 2011). Disponible en: <http://www.portal-farma.com/home.nsf>
41. Montes J, González L, Amador L, Novo A, Enero M, Rey G, et al. Tratamiento domiciliario de la trombosis venosa profunda. Comparación de costes con la hospitalización convencional. *An Med Interna.* 2005; 22: 369-72.
42. Navarrete-Navarro P, Hart WM, Lopez-Bastida J, Christensen MC. The societal costs of intracerebral hemorrhage in Spain. *Eur J Neurol.* 2007; 14: 556-62.
43. Pettiti DB. Meta-analysis, Decision analysis and Cost-effectiveness analysis. Methods for quantitative synthesis in medicine. New York: Oxford University Press; 1994
44. Gómez-Cerezo JF, Gómez-Arrayás I, Suárez-Fernández C, Betegón-Nicolás L, de Salas-Cansado M, Rubio-Terrés C. Análisis coste-efectividad de apixaban frente a dabigatrán en la prevención del tromboembolismo venoso en pacientes sometidos a artroplastia total de rodilla o cadera. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol.* 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.recot.2012.07.009>.
45. Suárez C, Gómez JF, Gómez I, Betegón L, de Salas-Cansado M, Rubio-Terrés C. Estudio coste-efectividad de apixaban vs enoxaparina en la prevención del tromboembolismo venoso en artroplastia de rodilla y cadera. *Gac Sanit.* 2012; 26: 45.