

EFFECTIVIDAD, SEGURIDAD Y COSTE-EFFECTIVIDAD DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES DE ACCIÓN DIRECTA

Informe de evaluación de tecnologías sanitarias elaborado por el Servicio de Evaluación de la Dirección del Servicio Canario de la Salud a petición de la Dirección de Recursos Económicos.

En este informe se compara la efectividad, seguridad y coste-efectividad de los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) frente al antagonista de la vitamina K acenocumarol (Sintrom®). Se analizan los estudios disponibles y se establecen recomendaciones para su utilización en el Servicio Canario de la Salud. Se ha contado con expertos que han colaborado en la revisión externa de una versión previa del documento y han presentado alegaciones a versiones previas del informe. Las recomendaciones son responsabilidad de los autores, están fundamentadas en la revisión de las pruebas científicas disponibles y han sido formuladas a partir de conocimiento disponible que ha sido considerado válido, tras haber recibido y valorado todas las opiniones aportadas por los revisores externos.

Fecha de solicitud del informe: 16 de diciembre 2017.

Fecha de primera versión del informe: 4 de abril de 2018.

Fecha de informe definitivo: 31 de Mayo de 2018

Responsable y persona de contacto: Pedro Serrano Aguilar (Jefe de Servicio).

Autores del informe: Amado Rivero Santana, Lilisbeth Perestelo Pérez, Renata Linertová, Esther Sanromá Ramos, María del Mar García Sáiz, Gloria Julia Nazco Casariego.

Documentalista: Estefanía Herrera Ramos.

Índice

| | |
|---|-----------|
| 1. INTRODUCCIÓN | 5 |
| 1.1. Descripción de la tecnología | 6 |
| 2. OBJETIVOS DEL INFORME | 8 |
| 3. MÉTODO | 8 |
| 3.1. Efectividad y seguridad | 8 |
| 3.2. Coste-efectividad | 9 |
| 3.3. Impacto presupuestario | 10 |
| 3.4. Revisión externa del informe | 10 |
| 4. RESULTADOS | 11 |
| 4.1. Efectividad y seguridad | 11 |
| 4.1.1. Características de los estudios incluidos | 11 |
| 4.1.2. Acenocumarol versus warfarina | 14 |
| 4.1.3. ACOD vs. acenocumarol | 14 |
| 4.1.4. ACOD versus warfarina | 14 |
| 4.1.4.1. Fibrilación auricular no valvular (FANV) | 14 |
| 4.1.4.2. TEV: tratamiento/prevencción secundaria (hasta 3 meses) | 23 |
| 4.1.4.3. TEV: tratamiento extendido | 26 |
| 4.2. Coste-efectividad | 27 |
| 4.2.1. Estudios secundarios sobre coste-efectividad de los ACOD | 27 |
| 4.2.1.1. Fibrilación auricular – revisión sistemática de Liberato et al. (2015) | 27 |
| 4.2.1.2. Tromboembolismo venoso – revisión sistemática de Thirugnanam et al. (2012) | 27 |
| 4.2.2. Estudios primarios sobre coste-efectividad de los ACOD | 28 |
| 4.2.2.1. Fibrilación auricular no valvular (actualización de Liberato et al. 2015) | 28 |
| 4.2.2.2. Prevención de TEV | 29 |
| 4.2.3. Perspectiva española | 29 |
| 4.3. Impacto presupuestario | 31 |
| 4.3.1. Población | 31 |
| 4.3.2. Coste del tratamiento | 32 |
| 4.3.3. Resultados del caso base | 33 |
| 4.3.4. Análisis de sensibilidad | 34 |
| 4.3.5. Coste de reversión | 36 |
| 5. DISCUSIÓN | 37 |
| 6. CONCLUSIONES | 40 |

| | |
|---|-----------|
| 6.1. Eficacia, efectividad y seguridad | 40 |
| 6.2. Coste-efectividad | 40 |
| 7. RECOMENDACIONES | 41 |
| 8. REFERENCIAS | 42 |
| REVISORES EXTERNOS | 48 |
| DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS | 48 |
| AGRADECIMIENTOS | 48 |
| ANEXOS | 49 |
| ANEXO I. Ejemplo de Estrategia de búsqueda (Embase) | 49 |
| ANEXO II. Estudios que compararon acenocumarol con warfarina | 52 |
| ANEXO III. Resultados de la revisión sistemática de Liberato et al. (2015) [47] | 55 |
| ANEXO IV. Estudios económicos a partir del 2015 – fibrilación auricular | 61 |
| ANEXO V. Evaluaciones económicas en VTE | 65 |

Resumen

Tecnologías evaluadas: Anticoagulantes orales de acción directa (ACOD)

Indicación: Prevención de ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV), y tratamiento y prevención de recurrencias de tromboembolismo venoso (TEV).

Eficacia, efectividad y seguridad: La evidencia de carácter aleatorizado se basa principalmente en los ensayos pivotaes, mientras que los estudios observacionales son escasos e inexistentes para el rivaroxabán y el edoxabán, respectivamente. En FANV, los ACOD muestran en general un mejor perfil de seguridad (i.e., reducción de hemorragias) y en algunos casos también de efectividad. Considerando conjuntamente eficacia y seguridad, apixabán y dabigatrán muestran los mejores resultados globales, mientras que en la consistencia entre resultados procedentes de estudios aleatorizados y observacionales, el apixabán muestra los resultados más consistentes. En TEV, la evidencia es más reducida, y de nuevo apixabán y dabigatrán obtienen los mejores resultados, especialmente el primero.

Coste-efectividad e impacto presupuestario: Numerosas evaluaciones económicas, también de España, demuestran que los ACOD son coste-efectivos frente a warfarina o acenocumarol, tanto en FANV como en TEV. Gran parte de los estudios están financiados por la industria farmacéutica.

Si un tercio de los pacientes, que actualmente están tratados con acenocumarol, estuvieran tratados con apixabán o dabigatrán, el impacto presupuestario para el SCS sería de 1,62 millones de euros al año. Este impacto podría ser disminuido por los casos de complicaciones evitados gracias a los ACOD.

Recomendación: No se recomienda la sustitución generalizada de acenocumarol por los ACOD. Se podría recomendar el uso de ACOD (apixabán y dabigatrán muestran los mejores resultados globales) en pacientes con FANV que cumplan los criterios establecidos por la AEMPS, al mismo tiempo que se busquen estrategias para mejorar el control del INR en pacientes tratados con acenocumarol.

1. INTRODUCCIÓN

Los antagonistas de la vitamina K (AVK) como el acenocumarol (Sintrom®) y la warfarina (Aldocumar®), han sido durante décadas la única opción disponible para la terapia anticoagulante oral en el tratamiento y prevención primaria/secundaria de tromboembolismo venoso (TEV), incluyendo tromboembolismo venoso profundo (TVP) y embolismo pulmonar (EP), así como en la prevención de ictus secundario a tromboembolismo de origen cardiaco, a causa de una fibrilación auricular no valvular (FANV) [1,2]. Sin embargo, los AVK muestran un estrecho margen terapéutico, además de numerosas interacciones con otros fármacos y alimentos, por lo que requieren de la monitorización periódica del nivel de coagulación (mediante el tiempo de protrombina, TP), de cara a asegurar que se mantiene en el rango recomendado. Dicho rango, medido mediante la Ratio Internacional Normalizada (INR por sus siglas en inglés) [3], en general debe mantenerse entre 2-3 (salvo en subpoblaciones específicas); un valor superior a 5 incrementa el riesgo de hemorragia grave [4], mientras que valores bajos indicarían una anticoagulación insuficiente. Esta estrecha ventana terapéutica con frecuencia hace necesario ajustar la dosis de AVK, y por otra parte, la necesidad de monitorización (incluyendo el traslado al centro sanitario) genera incomodidad en los pacientes además de incrementar los costes de la terapia.

Al contrario que en los países anglosajones, donde el AVK más utilizado es la warfarina (Aldocumar®), en España es más frecuente el uso del acenocumarol (Sintrom®).

En los últimos años se han desarrollado nuevos anticoagulantes orales, denominados “anticoagulantes orales de acción directa” (ACOD), que no requieren monitorización del nivel de anticoagulación, y han mostrado una anticoagulación similar o superior a la obtenida con los AVK, y en algunos casos un menor riesgo hemorrágico y de mortalidad [5-8]. Sin embargo, también presentan inconvenientes como la falta de un antídoto específico (salvo en el caso de dabigatrán), la dificultad de asegurar el cumplimiento terapéutico al no requerir monitorización, y su mayor coste.

En septiembre de 2012, la Agencia Española del Medicamento (AEMPS) publicó un primer informe de posicionamiento terapéutico sobre el uso de estos medicamentos en FANV, actualizado por última vez en noviembre de 2016 [9]. En este informe se recomienda el uso de AVK en: 1) pacientes que ya los usan y muestran un buen control de INR; 2) nuevos pacientes en los que no exista ningún criterio que justifique el uso de

ACOD; 3) pacientes con FA valvular (estenosis mitral u otra valvulopatía que requiera tratamiento específico programado o ya efectuado, como prótesis o valvuloplastia). Por el contrario, serán de elección los ACOD en: 1) Pacientes con hipersensibilidad conocida o con contraindicación específica al uso de acenocumarol o warfarina; 2) Pacientes con antecedentes de hemorragia intracraneal (excepto durante la fase aguda) en los que se valore que los beneficios de la anticoagulación superan el riesgo hemorrágico; 3) Pacientes con ictus isquémico que presenten criterios clínicos y de neuroimagen de alto riesgo de hemorragia intracraneal; 4) Pacientes en tratamiento con AVK que sufren episodios tromboembólicos arteriales graves a pesar de un buen control de INR; 5) Pacientes que han iniciado tratamiento con AVK en los que no es posible mantener un control de INR dentro de rango (2-3) a pesar de un buen cumplimiento terapéutico; 6) Imposibilidad de acceso al control de INR convencional.

1.1. Descripción de la tecnología

Se evaluarán los 4 principios activos, en sus distintas dosis y tomas diarias (una o dos al día, en adelante u/d y d/d), actualmente aprobados para su comercialización en Europa (tabla 1): el inhibidor directo de la trombina dabigatrán etexilato (Pradaxa®) [10,11], y los inhibidores directos del factor X activado (FXa) apixabán (Eliquis®) [12,13], edoxabán (Lixiana®) [14,15] y rivaroxabán (Xarelto®) [16,17]. En España, actualmente los ACOD son financiados por el SNS con requerimiento de visado para la indicación de FANV, mientras que no están financiados para la indicación de TEV. En la tabla 1 se muestran las indicaciones y posologías establecidas para FANV [9].

| Tabla 1. Indicaciones y posología de los fármacos evaluados | | | | |
|--|---|---|--|--|
| | Pradaxa® (dabigatrán) | Eliquis® (apixabán) | Lixiana® (edoxabán) | Xarelto® (rivaroxabán) |
| Indicación | Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, con uno o más factores de riesgo, tales como ictus o ataque isquémico transitorio previos; edad \geq 75 años; insuficiencia cardíaca (\geq Clase II escala New York Heart Association (NYHA)); diabetes mellitus; hipertensión. | Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, con uno o más factores de riesgo, como por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad \geq 75 años, diabetes mellitus, ictus o ataque isquémico transitorio previos. | Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, con uno o más factores de riesgo, como por ejemplo, ictus o ataque isquémico transitorio previos, edad \geq 75 años hipertensión, diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca congestiva. | Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular con uno o más factores de riesgo tales como insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad \geq 75 años, diabetes mellitus, ictus o ataque isquémico transitorio previos. |
| Posología habitual | 150 mg d/d | 5 mg d/d | 60 mg u/d | 20 mg u/d |
| Ajuste de dosis | 110 mg d/d en: - Edad \geq 80 años. - Insuficiencia renal moderada (ACr: 30-49 ml/min) y/o edad 75-79 años cuando el riesgo hemorrágico es alto (ej.: peso < 50 kg, AAS, AINE, clopidogrel, etc.) - Tratamiento con verapamil. | 2,5 mg d/d en pacientes con al menos 2 de los 3 siguientes criterios: - Edad \geq 80 años. - Peso corporal \leq 60 kg. - Creatinina sérica \geq 1,5 mg/dl (133 micromol/l) - Pacientes con insuficiencia renal grave (ACr: 15-29 ml/min) | 30 mg u/d en pacientes con al menos 1 de los 3 siguientes criterios: - Insuficiencia renal moderada o grave (ACr: 15-50 ml/min). - Peso corporal \leq 60 kg. - Tratamiento con inhibidores de la P-gp: ciclosporina, dronedarona, eritromicina, ketoconazol | 15 mg u/d en: - Insuficiencia renal moderada (ACr: 30-49 ml/min). - Insuficiencia renal grave (ACr: 15-29 ml/min). |
| AAS: ácido acetilsalicílico; ACr: aclaramiento de creatinina; AINE: antiinflamatorios no esteroideos | | | | |

2. OBJETIVOS DEL INFORME

- Identificar, evaluar y sintetizar el conocimiento científico sobre la efectividad, seguridad y coste-efectividad de los ACOD frente al acenocumarol en la prevención de ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV), y en el tratamiento y prevención de recurrencias de tromboembolismo venoso (TEV).
- Estimar el impacto presupuestario para el Servicio Canario de la Salud (SCS) de la posible incorporación de los ACOD en atención primaria.

3. MÉTODO

En primer lugar se realizaron dos búsquedas preliminares independientes en la base de datos electrónica Medline, sobre efectividad/seguridad y coste-efectividad, respectivamente, en cuyos resultados se basó la respuesta rápida remitida por el SESCO el 19 de enero de 2018. En lo que respecta a efectividad/seguridad, se constató que el comparador analizado frente a los ACOD en los ensayos controlados aleatorizados (ECA) y revisiones sistemáticas identificadas (RS) identificadas es mayoritariamente la warfarina, al ser el AVK más utilizado en los países anglosajones y otros países europeos. Ante la casi ausencia de comparaciones de los ACOD con el acenocumarol, se decidió realizar otra búsqueda independiente de estudios que compararan este último con la warfarina, para poder establecer conclusiones sobre su supuesta equivalencia terapéutica.

Por otra parte, la gran cantidad de literatura existente sobre la efectividad/seguridad de los ACOD frente a la warfarina imposibilita el análisis de estudios primarios en el marco de un informe rápido como el presente. Por tanto, se decidió incluir únicamente meta-análisis (MA) de buena calidad metodológica y fecha reciente de publicación, que en conjunto abarcaran los objetivos de este trabajo.

3.1. Eficacia, efectividad y seguridad

Se realizaron 2 búsquedas independientes en las bases de datos electrónicas Medline, Embase y Cochrane hasta enero de 2018 (Anexo I). La primera buscó estudios primarios que compararan ACOD con acenocumarol, o este último frente a la warfarina. La segunda se centró en MA de ECA y estudios observacionales publicados entre 2016-2018 que compararan ACOD con warfarina. Se incluyeron estudios que evaluaran la

prevención de ictus en pacientes con FANV, o el tratamiento y prevención de recurrencias de TEV. Se excluyeron estudios que incluyeran pacientes con fibrilación auricular valvular, o procedimientos que requieren anticoagulación a corto plazo (i.e., cardioversión, ablación con catéter, artroplastia de rodilla/cadera). Las variables evaluadas se muestran en la tabla 2. La calidad metodológica de los MA identificados se evaluó con la escala AMSTAR [18]. No se evaluó la calidad metodológica de los estudios primarios.

| Tabla 2. Variables de resultado evaluadas | | |
|--|--|--|
| | Fibrilación Auricular no valvular (FAVN) | Tromboembolismo venoso (TEV) |
| Efectividad | <ul style="list-style-type: none"> - Ictus isquémico. - Resultado combinado de ictus o embolismo sistémico (I/ES). - Ictus hemorrágico. - Infarto de miocardio - Mortalidad por cualquier causa | <ul style="list-style-type: none"> - TEV y muerte por TEV - Tromboembolismo venoso profundo (TVP) sintomático - Embolismo pulmonar (EP) sintomático - Mortalidad por cualquier causa |
| Seguridad | <ul style="list-style-type: none"> - Hemorragia grave - Hemorragia clínicamente relevante - Hemorragia intracraneal - Hemorragia gastrointestinal | |

3.2. Coste-efectividad

Se ha realizado una búsqueda exhaustiva de evaluaciones económicas completas en Embase, Medline y Cochrane Library hasta enero de 2018. Se incluyeron revisiones sistemáticas de evaluaciones económicas y estudios de coste-efectividad o coste-utilidad que comparaban uno o varios de los ACOD frente a acenocumarol o warfarina. También analizamos resultados de comparaciones entre diferentes ACOD. No se aplicaron restricciones de fecha ni idioma.

3.3. Impacto presupuestario

Se ha estimado el impacto presupuestario de una hipotética incorporación de los ACOD en la atención primaria. Se han tenido en cuenta dos escenarios: A) el escenario actual, en el que los pacientes de atención primaria que necesitan anticoagulación por Fibrilación Auricular No Valvular están prescritos con acenocumarol (Sintrom) y están monitorizados del INR por su médico de familia para ajustar la dosificación; B) cuatro escenarios hipotéticos, en los que una parte de los pacientes, susceptible al tratamiento con ACOD, recibe tratamiento con uno de los cuatro ACOD considerados (apixabán, dabigatrán, edoxabán o rivaroxabán).

3.4. Revisión externa del informe

Una versión preliminar de este informe fue sometido a valoración por parte de un experto externo. Tras estas consultas se revisó el informe, incorporando las mejoras sugeridas según el criterio de los autores.

4. RESULTADOS

4.1. Eficacia, efectividad y seguridad

Tras la selección de estudios de efectividad y seguridad fueron finalmente incluidos 17 estudios: 10 estudios primarios que compararon acenocumarol y warfarina [19-28], 1 estudio primario observacional que comparó el dabigatrán con acenocumarol [29], y 5 MA que compararon ACOD con warfarina [30-34].

4.1.1. Características de los estudios incluidos

En el Anexo II se muestran las características de los estudios primarios que compararon acenocumarol y warfarina. Se incluyen un ECA realizado en Francia en 2003 [19], y 9 estudios observacionales (8 retrospectivos [20-24,26-28] y 1 retrospectivo-prospectivo [24]) realizados en España (3), Italia (2), Polonia (2), Francia y Bosnia-Herzegovina, entre 1994 y 2018. Los tamaños muestrales van de 86 a 1524 (mediana = 256) y el seguimiento de 3 a 34 meses (mediana = 12). La medida primaria en todos ellos fue la calidad del control anticoagulante y sólo 5 ofrecieron resultados de efectividad/seguridad en variables finales de salud.

Las tablas 3 y 4 muestran las características y calidad metodológica, respectivamente, de los MA incluidos que compararon ACOD con warfarina. Sterne et al. (2017) [30] incluyeron ECA de fase II y III en FANV y tratamiento/prevención de TEV hasta septiembre de 2014, y Almutari et al. (2017) [31] ECA de fase III y estudios observacionales hasta febrero de 2016, en las mismas condiciones de salud. Cohen (2015, 2016) [32,33] incluyeron ECAs de fase III en tratamiento/prevención de recurrencia de TEV, hasta julio de 2014 y abril de 2016, respectivamente. Ntaios et al. (2017) [34] incluyeron estudios observacionales en FANV, de carácter poblacional (con datos emparejados o resultados ajustados) hasta enero de 2017.

Tabla 3. Características de los MA incluidos

| 1 ^{er} autor, año | Bases de datos consultadas y fecha de búsqueda | Criterios de inclusión | Condición de salud | Nº y tipo de estudios incluidos | Evaluación del riesgo de sesgo |
|------------------------------|---|---|--|---------------------------------|--------------------------------|
| Sterne et al. (2017) [30] | MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library FA: desde 2010 hasta 07/2014 TEV: desde 2008 hasta 07/2014 | ECA fase II y III; comparaciones en adultos entre ACOD, AVK, heparinas de bajo peso molecular, aspirina, placebo. | - FANV - Tratamiento agudo/extendido de TEV | 85 | Criterios Cochrane |
| Almutairi et al. (2017) [31] | PubMed/MEDLINE, EMBASE, Web of Science, CINAHL, Scopus (del 01/01/2005 hasta 15/02/2016) | ECA fase III y Estudios observacionales; Uso de ACOD vs VKA en pacientes con FANV o TEV | - FANV - Tratamiento extendido de TEV | 13 ECA 27 Obs | Criterios Cochrane |
| Cohen et al. (2015) [32] | EMBASE (1980 – 14/07/2014) , Ovid MEDLINE (1946– 14/07/2014) Cochrane Library (1968– 14/07/2014) Actas de congresos de la Sociedad Americana de Hematología, Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia, Asociación Hematología Europea (2011-2013). | ECAS fase III; Adultos con TEV sintomática con tratamiento inicial o a largo plazo después de un evento de TEV agudo; Tratamiento con ACOD vs Warfarina / VKA | -Tratamiento agudo de TEV | 17 | Criterios NICE |
| Cohen et al. (2016) [33] | MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, DARE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Health Technology Assessment Database, NHS Economic Evaluation Database, Actas de congresos de la Sociedad Americana de Hematología, Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia, Asociación Hematología Europea (hasta 12/04/2016) | ECA fase III; Adultos con tratamiento extendido de TEV; Tratamiento con ACOD / Aspirina / Warfarina vs Placebo. | - Tratamiento extendido de TEV | 11 | Criterios NICE |
| Ntaios et al. (2017) [34] | PubMed, Web of Science (hasta 07/01/2017) | Estudios Observacionales; ACOD vs AVK | - FANV | 28 | GRADE |

ACOD: Anticoagulantes Orales de Acción Directa;; AVK: antagonistas de la vitamina K; ECA: ensayo controlado aleatorizado; FANV: Fibrilación auricular no valvular; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; Obs.: estudios observacionales TEV: tromboembolismo venoso;

| Tabla 4. Nivel de calidad de las Revisiones Sistemáticas (escala AMSTAR) | | | | | | | | | | | |
|---|------------------------|--|--|---|--|--|---|--|--|--|---|
| Estudio | Diseño a priori | Selección y extracción de datos por pares | Búsqueda bibliográfica exhaustiva | Tipo de publicación como criterio de inclusión | Listado de estudios incluidos y excluidos | Características de los estudios incluidos | Calidad de la evidencia de los estudios incluidos evaluada y documentada | Calidad de las evidencias incluidas en las conclusiones | Métodos adecuados análisis agregados de los hallazgos | ¿Se valoró la probabilidad de sesgo de publicación? | ¿Se declaró la existencia de conflicto de interés? |
| Sterne et al. (2017) [30] | SI | SI | SI | SI | NO exc | SI | SI | SI | SI | NO | NO |
| Almutairi et al. (2017) [31] | SI | SI | SI | SI | NO exc | SI | SI | SI | SI | SI | NO |
| Cohen et al. (2015) [32] | SI | SI | SI | SI | NO exc | SI | SI | SI | SI | NO | SI |
| Cohen et al. (2016) [33] | SI | SI | SI | SI | NO exc | SI | SI | SI | SI | NO | SI |
| Ntaios et al. (2017) [34] | SI | SI | NO | SI | NO exc | SI | SI | SI | SI | SI | NO |

4.1.2. Acenocumarol versus warfarina

La evidencia representada por el ECA y los estudios observacionales identificados no permite rechazar la hipótesis de equivalencia terapéutica entre ambos AVK (ver descripción de resultados en Anexo II).

4.1.3. ACOD vs. acenocumarol

No se identificó ningún ECA que evaluara esta comparación. Tan solo se identificó un estudio retrospectivo realizado en los Países Bajos, que comparó el dabigatrán (distintas dosis, no se ofrecen resultados por separado) frente al acenocumarol en pacientes con FANV emparejados mediante *propensity scores* (n = 766) [29]. Tras 2 años de seguimiento no se observaron diferencias significativas en la tasa anual de ictus isquémico, I/ES, ni en el resto de variables de efectividad evaluadas: infarto de miocardio, embolismo pulmonar, muerte por causa valvular, o muerte por cualquier causa.

En cuanto a la seguridad, el dabigatrán mostró significativamente menos riesgo de hemorragia grave (2.1%/año vs, 4.3%/año, HR = 0.45, IC95%: 0.22–0.93) y hemorragia menor (6.4%/año vs. 10%/año, p = 0.032).

Cuando el análisis se restringió a los pacientes que empezaron dabigatrán sin antes haber tomado AVK (de nuevo emparejados mediante *propensity scores*, n = 666), los resultados no variaron.

4.1.4. ACOD versus warfarina

4.1.4.1. Fibrilación auricular no valvular (FANV)

Las tablas 5 (Dabigatrán) y 6 (Apixabán, Edoxabán, Rivaroxabán) muestran los resultados obtenidos en FANV, que se comentarán a continuación. Siempre que se reporte el valor de significación de un análisis de subgrupos se referirá al contraste entre estos, no al efecto de la intervención en el subgrupo que se esté mencionando. En ninguno de los estudios incluidos se reportan resultados de utilidad o calidad de vida.

Dabigatrán

El MA de Almutairi et al. [31] solo incluyó el ensayo pivotal RE-LY 2009 [6] (n = 18.113). Sterne et al. [30], añaden además 2 ECAs de fase II adicionales (n total = 689), pero sus resultados son prácticamente idénticos, por lo que se describen los resultados del ensayo RE-LY.

Eficacia (150 mg): se observó una reducción significativa del riesgo de ictus isquémico (HR = 0.76, IC95%: 0.59, 0.97), así como de la medida compuesta I/ES (HR = 0.66, IC95%: 0.53, 0.81). Para esta última, no hubo diferencias significativas en función de los subgrupos analizados. La diferencia en el riesgo de mortalidad por cualquier causa, menor con dabigatrán, estuvo en el límite de la significación (HR = 0.88, IC95%: 0.77, 1.00).

Seguridad (150 mg): no hubo diferencias significativas en hemorragia grave, y sí un mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal con dabigatrán (HR = 1.50, IC95%: 1.19, 1.89). No se reportan análisis de subgrupos.

Eficacia (100 mg): no se observaron diferencias significativas en ictus isquémico o I/ES, ni globalmente ni en los análisis de subgrupos (sobre la reducción de I/ES en este último caso).

Seguridad (100 mg): se observó una reducción significativa de hemorragia grave (HR = 0.80, IC95%: 0.70, 0.93) e intracraneal. No se reportan análisis de subgrupos.

Estudios observacionales: los MA incluidos [31,34] presentan los resultados con distintas dosis conjuntamente; no encuentran diferencias en ictus isquémico ni hemorragia grave, pero sí una reducción significativa de la mortalidad del 34% y 37% respectivamente. Sin embargo, la heterogeneidad de los resultados es alta en todos los casos. Almutairi et al. [31] realizaron análisis de subgrupos, y encontraron que la dosis de 150 mg se relacionó significativamente con un menor riesgo de hemorragia grave (HR = 0.62, con alta heterogeneidad) y de mortalidad (HR = 0.52, dos estudios). Por otra parte, los estudios que incluyeron pacientes que ya habían tomado ACOD o AVK

antes de comenzar el estudio, obtuvieron un riesgo significativamente mayor de infarto (HR = 1.32, dos estudios) y hemorragia gastrointestinal (HR = 1.29, un estudio).

| Tabla 5. Resultados de dabigatrán en FANV¹ | | |
|---|--|--|
| | Ensayo pivotal [6] | MA-OBS (distintas dosis conjuntamente) |
| EECTIVIDAD | | |
| Ictus isquémico | 110 mg: n.s. 150 mg: 0.76 (0.59 - 0.97) | 0.80 (0.68 - 0.94) (I ² =65%, k=6, n=284.166) [31] n.s. (I ² =83%, k=9, n=476.924) [34] |
| Ictus o embolismo sistémico | 110 mg: n.s. 150 mg: 0.66 (0.53 - 0.81) | n.s. (I ² =57%, k=6, n=145.448) [31] n.s. (I ² =0%, k=2, n=66.992) [34] |
| Mortalidad por cualquier causa | 110 mg: n.s. 150 mg: n.s. | 0.66 (0.51 - 0.86) (I ² =91%, k=5, n=194.011) [31] 0.63 (0.52 - 0.76) (I ² =83%, k=6, n=319.486) [34] |
| SEGURIDAD | | |
| Hemorragia grave | 110 mg: 0.80 (0.70 - 0.93) 150 mg: n.s. | n.s. (I ² =92%, k=15, n=421.801) [31] n.s. (I ² =93%, k=13, n=348.896) [34] |
| Hemorragia intracraneal | 110 mg: 0.31 (0.20 - 0.47) 150 mg: 0.40 (0.27 - 0.60) | 0.42 (0.34 - 0.51) (I ² =60%, k=10, n=347.618) [31] 0.42 (0.37 - 0.49) (I ² =28%, k=12, n=606.855) [34] |
| Hemorragia gastrointestinal | 110 mg: n.s. 150 mg: 1.50 (1.19 - 1.89) | n.s. (I ² =85%, k=13, n=424.454) [31] 1.20 (1.06 - 1.36) (I ² =72%, k=10, n=537.770) [34] |
| ¹ Hazard ratios (IC 95%). Para los MA de estudios observacionales se reporta la heterogeneidad (I ²), el número de estudios (k) y de participantes (n). Para los MA de ECA, ver texto. n.s.: no significativo; FAVN: fibrilación auricular no valvular; IC: intervalo de confianza; MA-OBS: meta-análisis de estudios observacionales | | |

Apixabán

El MA de Almutairi et al. [31] únicamente incluyó el ensayo pivotal ARISTOTLE 2011 (n = 18.201) [5]. El MA de Sterne et al. [30] añadió además un ensayo de fase II (n = 222), cuya inclusión no varió los resultados del ensayo pivotal, por lo que se describen los resultados de este.

Eficacia: no hubo diferencias significativas en reducción de ictus isquémico, pero sí en I/ES (HR = 0.79, IC95%: 0.66, 0.95), así como mortalidad por cualquier causa (HR = 0.89, IC95%: 0.80, 0.99). Los análisis de subgrupos sobre I/ES no ofrecieron resultados significativos.

Seguridad: se observó una reducción significativa en hemorragia grave (HR = 0.69, IC95%: 0.60, 0.80) clínicamente relevante (HR = 0.68, IC95%: 0.61, 0.75). En el caso de la hemorragia grave, dos análisis de subgrupos obtuvieron diferencias significativas: el efecto significativo del apixabán se observó solo en sujetos no diabéticos (p = 0.003), y fue más intenso en aquellos con daño renal moderado o grave que en daño leve o ausente (p = 0.03).

Estudios observacionales: el MA de de Ntaios et al. [34] replicó todos los resultados significativos anteriores (en el caso de I/ES y mortalidad, incluyendo solo un estudio), y además observó un menor riesgo de hemorragia gastrointestinal con apixabán (HR = 0.67, IC95%: 0.46, 0.98), si bien incluyendo solamente 2 estudios con resultados heterogéneos. Almutairi et al. [31] no incluyó ningún estudio observacional que evaluara apixabán.

Edoxabán

Almutari et al. [31] únicamente incluyó el ensayo pivotal ENGAGE 2013 (n = 21.105) [7], en el que se compararon dosis de 30 y 60 mg u/d frente a la warfarina. Sterne et al. [30] incluyeron, además de dicho estudio, tres ensayos de fase II (n total = 1917), que además de las dosis comentadas incluyeron grupos con 45 mg u/d, y 30 y 60 mg d/d (estas dos últimas dosis aumentaron el riesgo de hemorragia clínicamente relevante sin resultados positivos sobre otras variables). Para las dosis de 30 y 60 mg u/d, la inclusión

de dichos estudios no modificaron sustancialmente los resultados del estudio ENGAGE, por lo que se describen estos.

Eficacia (30 mg u/d): se observó un riesgo significativamente mayor de ictus isquémico con edoxabán (HR = 1.41, IC95%: 1.19, 1.67), y no hubo diferencias significativas en I/ES. Tres análisis de subgrupos sobre esta última variable resultaron significativos: el efecto del edoxabán fue significativamente perjudicial en los pacientes con uso anterior de AVK ($p = 0.02$), y en los que no tomaban aspirina ($p = 0.02$) o amiodarona ($p < 0.01$) al principio del estudio. El edoxabán redujo significativamente la mortalidad por cualquier causa (HR = 0.87, IC95%: 0.79, 0.96).

Seguridad (30 mg u/d): se obtuvo un riesgo menor de hemorragia grave (HR = 0.47, IC95%: 0.41, 0.55), clínicamente relevante (HR = 0.66, IC95%: 0.60, 0.71) y gastrointestinal (HR = 0.67, IC95%: 0.53, 0.83). No se reportaron análisis de subgrupos.

Eficacia (60 mg u/d): no hubo diferencias significativas en la reducción de ictus isquémico. En el caso de I/ES, la reducción fue significativa solo en los pacientes que habían usado previamente AVK ($p = 0.03$) o aspirina ($p = 0.06$). La reducción en mortalidad por cualquier causa resultó significativa (HR = 0.87, IC95%: 0.79, 0.96).

Seguridad (60 mg u/d): el edoxabán produjo reducciones significativas en hemorragia grave (HR = 0.80, IC95%: 0.71, 0.91), clínicamente relevante (HR = 0.86, IC95%: 0.79, 0.93), En el caso de la hemorragia gastrointestinal, se obtuvo un mayor riesgo con edoxabán (HR = 1.23, IC95%: 1.02, 1.50). No se reportaron análisis de subgrupos.

Estudios observacionales: los MA incluidos [31,34] no identificaron estudios con edoxabán.

Rivaroxabán

Sterne et al. [30] incluyeron los dos ensayos de fase III ROCKET 2011 ($n = 14264$) [8] y J-ROCKET 2012 ($n = 1280$), este último realizado en Japón [35], mientras que Almutairi et al. [31] incluyeron además otro ensayo realizado en China ($n = 353$) [36].

Eficacia: Sólo el estudio J-ROCKET obtuvo una reducción significativa favorable al rivaroxabán en ictus isquémico (HR = 0.40, IC95%: 0.17, 0.96) [35], y el MA de los tres estudios no resultó significativo. En cuanto a la medida compuesta I/ES, el ensayo pivotal no obtuvo resultados significativos; sin embargo, el fuerte efecto observado en el J.ROCKET (aunque en el límite de la significación) y el resultado significativo en Mao et al. [36] hacen que el MA de los 3 estudios resulte significativo (HR = 0.80, IC95%: 0.67, 0.95). No hubo diferencias en mortalidad en el ensayo pivotal [8].

Seguridad: no hubo diferencias significativas en hemorragia grave, ni en los estudios individuales ni en el MA. En hemorragia intracraneal, el estudio ROCKET obtuvo una reducción significativa (HR = 0.67, IC95%: 0.47, 0.93) [8].

Estudios observacionales: las únicas diferencias significativas encontradas en los dos MA incluidos fueron un menor riesgo del rivaroxabán en hemorragia intracraneal (HR = 0.64, IC95%: 0.47, 0.86, con heterogeneidad significativa), pero mayor en hemorragia gastrointestinal (HR = 1.24, IC95%: 1.08, 1.41; $I^2 = 0\%$) [34].

| Tabla 6. Resultados para apixabán, edoxabán y rivaroxaván | | | | | | |
|---|--------------------|---|--|--------------------|------------------------------------|---|
| | APIXABAN | | EDOXABAN | RIVAROXAVAN | | |
| | Ensayo pivotal [5] | MA-OBS [34] | Ensayo pivotal [7] | Ensayo pivotal [8] | MA-ECA | MA-OBS |
| EFFECTIVIDAD | | | | | | |
| Ictus isquémico | n.s. | n.s. (I ² =0%, k=3, n=48.549) | 30 mg: 1.41 (1.19-1.67) 60 mg: n.s. | n.s. | n.s. [30,31] | n.s. (k=1, n=18.270) [31] n.s. (I ² =0%, k=5, n=108.810) [34] |
| Ictus o embolismo sistémico | 0.79 (0.66-0.95) | 0.67 (0.46 - 0.98) (k=1, n=15.390) | 30 mg: n.s. 60 mg: n.s. | n.s. | n.s. [30] 0.80 (0.67-0.95) [31] | n.s. (I ² =0%, k=3, n=34.079) [31] n.s. (I ² =0%, k=2, n=50.620) [34] |
| Ictus hemorrágico | 0.51 (0.35-0.75) | - | 30 mg: 0.33 (0.22-0.50) 60 mg: 0.54 (0.38-0.77) | 0.59 (0.37, 0.93) | n.s. [31] | n.s. (k=1, n=18.270) [31] |
| Mortalidad por cualquier causa | 0.89 (0.80-0.99) | 0.65 (0.56 - 0.75) (k=1, n=41.785) | 30 mg: 0.87 (0.79-0.96) 60 mg: n.s. | n.s. | 0.83 (0.69-1.00) [30] n.s. [31] | n.s. (I ² =92%, k=2, n=51.795) [34] |
| SEGURIDAD | | | | | | |
| Hemorragia grave | 0.69 (0.60-0.80) | 0.55 (0.48 - 0.63) (I ² =0%, k=4, n=89.036) | 30 mg: 0.47 (0.41-0.55) 60 mg: 0.80 (0.71-0.91) | n.s. | n.s. [30,31] | n.s. (I ² =0%, k=3, n=34.071) [31] n.s. (I ² =0%, k=8, n=167.532) [34] |
| Hemorragia clínicamente relevante | 0.68 (0.61-0.75) | - | 30 mg: 0.62 (0.57-0.67) 60 mg: 0.86 (0.80-0.92) | n.s. | n.s. [30] | - |
| Hemorragia intracraneal | 0.42 (0.30-0.58) | 0.45 (0.31 - 0.63) (I ² =34%, k=4, n=66.482) | 30 mg: 0.30 (0.21-0.43) 60 mg: 0.47 (0.34-0.63) | 0.67 (0.47-0.93) | 0.66 (0.47-0.91) [30] | n.s. (k=1, n=18.270) [31] 0.64 (0.47-0.86) |

| | | | | | | |
|---|------|--|--|------------------|-----------|--|
| | | | | | n.s. [31] | (I ² =63%, k=7, n=136.221) [34] |
| Hemorragia gastro-intestinal | n.s. | 0.67 (0.46 - 0.98) (I ² =73%, k=2, n=33.323) | 30 mg: 0.67 (0.53-0.83) 60 mg: 1.23 (1.02-1.50) | 1.44 (1.18-1.77) | n.s. [31] | n.s. (I ² =60%, k=2, n=28.602) [31] 1.24 (1.08-1.41) (I ² =0%, k=4, n=71.368) [34] |
| ¹ Hazard ratios (IC 95%). Para los MA de estudios observacionales se reporta la heterogeneidad (I ²), el número de estudios (k) y de participantes (n). Para los MA de ECA, ver texto. En el caso del edoxabán, los MA incluidos no identificaron estudios observacionales. n.s.: no significativo; IC: intervalo de confianza; MA-ECA: meta-análisis de ensayos controlados aleatorizados; MA-OBS: meta-análisis de estudios observacionales | | | | | | |

4.1.4.2. TEV: tratamiento/prevencción secundaria (hasta 3 meses)

Tres MA de ECA [30-32] evaluaron la efectividad y seguridad de los ACOD en el tratamiento y prevención de TEV (tabla 7). Todas las comparaciones analizadas son directas. Almutairi et al. [31] no identificó ningún estudio observacional.

Dabigatrán

Dos MA [30,32] incluyeron los dos ensayos RECOVER I (2009) [37] y II (2014) [38] (n total = 5153). Se obtuvo un riesgo significativamente menor del dabigatrán 150 mg en hemorragia clínicamente relevante (OR = 0.61 [30]; RR = 0.60 [32]), y mayor en hemorragia gastrointestinal (OR = 1.47, MA propio).

Apixabán

Dos MA [31,32] incluyen únicamente el ensayo pivotal AMPLIFY 2013 (n = 5400) [39], mientras que Sterne et al. [30] incluyen también un ensayo de fase II (n = 520). Se observó una reducción significativa e intensa en hemorragia grave (OR = 0.33 [30]; RR = 0.30 [32]), clínicamente relevante (OR = 0.44 [30]; RR = 0.48 [32]) y gastrointestinal (HR = 0.39 [31]).

Edoxabán

Los 3 MA de ECA seleccionados incluyen únicamente el ensayo HOKUSAI-VTE (n = 8292) [40]. Este estudio sólo encontró un efecto significativo del edoxabán en hemorragia clínicamente relevante (OR = 0.81).

Rivaroxabán

Dos MA [31,32] incluyeron los ECA de fase III EINSTEIN-DVT (n = 3439) [41] y EINSTEIN-PE (n = 4833) [42], donde se aplicó primero una dosis de 15 mg d/d y luego de 20 u/d). En hemorragia grave, se encontró un efecto significativamente favorable al rivaroxabán (OR = 0.55) [30-32]. Sterne et al. [30] incluyeron además dos ensayos de fase II (n total = 1156), que aplicaron otras dosis sin obtener efectos significativos.

| Tabla 7. Resultados de los MA de ensayos aleatorizados en TEV¹ | | | | |
|---|--|--|----------------------------|---|
| TEV | Apixabán | Dabigatrán | Edoxabán | Rivaroxabán |
| Tratamiento agudo (hasta 3 meses) | | | | |
| Efectividad: no se observaron diferencias significativas para ninguna de las variables (TEV y muerte por TEV, TVP sintomático, EP sintomático) | | | | |
| Seguridad | | | | |
| Hemorragia grave | 5 mg: 0.33 (0.18-0.56) [30] 0.30 (0.16-0.53) [32] Otras dosis: n.s. [30] | n.s. [30,32] | n.s. [30,32] | 15 d/d-20 u/d: 0.55 (0.37-0.80) [30,32] Otras dosis: n.s. [30] |
| Hemorragia clínicamente relevante | 5 mg: 0.44 (0.35-0.55) [30] 0.48 (0.38-0.60) [32] 10 mg: 0.36 (0.12-0.87) [30] 20 mg: n.s. [30] | 0.61 (0.49 - 0.76) [30] 0.60 (0.47 - 0.76) [32] | 0.81 (0.70 - 0.94) [30,32] | n.s. [sc] |
| Hemorragia GI | 5 mg: 0.39 (0.16, 0.94) [31] | 1.47 (1.08 - 1.98) [31] | - | - |
| Mortalidad por cualquier causa | n.s. [30-32] | n.s. [30-32] | n.s. [30-32] | n.s. [30-32] |
| Tratamiento extendido (más de 3 meses) | | | | |
| Efectividad: no se observaron diferencias significativas para ninguna de las variables (TEV y muerte por TEV, TVP sintomático, EP sintomático) | | | | |
| Seguridad | | | | |
| Hemorragia grave | 2.5 mg: 0.03 (0-0.53) [30] 0.13 (0.01-0.92) [33] 5 mg: 0.01 (0 - 0.29) [30] | 0.51 (0.25 - 0.98) [30] n.s. [33] | - | n.s. [30,33] |

| | | | | |
|---|---|---|---|--------------|
| Hemorragia clínicamente relevante | 2.5 mg: 0.21 (0.08-0.52) [30] 0.26 (0.11-0.64) [33] 5 mg: 0.28 (0.11 - 0.69) [30] | 0.52 (0.39- 0.69) [30] 0.56 (0.42-0.74) [33] | - | n.s. [30,33] |
| Mortalidad por cualquier causa | 2.5 mg: n.s. [30,33] 5 mg: n.s. [30] | n.s. [30,33] | - | n.s. [30,33] |
| ¹ Odds ratios en Sterne et al. [30] y risk ratios en Cohen et al. [33] EP: embolismo pulmonar; n.s.: diferencias no significativas; TEV: tromboembolismo venoso; TVP: tromboembolismo venoso profundo | | | | |

4.1.4.3. TEV: tratamiento extendido

En el caso del tratamiento durante más de 3 meses, los 2 MA de ECA incluidos [30,33] tan solo identificaron una comparación directa entre ACOD y warfarina, con el dabigatrán 150 mg en el ensayo RE-MEDY 2013 (n = 2856) [43], y ninguna evidencia para el edoxabán. Las comparaciones indirectas con apixabán y rivaroxabán se reducen a 3 ensayos en cada caso (1 ACOD-placebo, 2 warfarina-placebo). Los resultados se muestran en la tabla 7. Almutairi et al. [31] solo identificó un estudio observacional, con rivaroxabán.

Dabigatrán

En hemorragia grave, Sterne et al. [30] reportan sólo la comparación directa del ensayo RE-MEDY, con un resultado significativo a favor del dabigatrán (OR = 0.51). En Cohen et al [33], al añadir el análisis de comparaciones indirectas, el efecto no resultó significativo. En hemorragia clínicamente relevante, los dos MA obtuvieron una reducción significativa con el dabigatrán (ORs = 0.52 y 0.56).

Apixabán

Se observó una reducción significativa e intensa en hemorragia grave, tanto para la dosis de 2.5 mg d/d (OR = 0.03 [3]; RR = 0.13 [33]) como para la de 5 mg d/d (OR = 0.01 [30]), así como en hemorragia clínicamente relevante (ORs = 0.21 y 0.28, para cada dosis respectivamente) [30]. Cuando se analizaron datos únicamente de la fase de seguimiento, una vez acabado el tratamiento extendido, el apixabán sí resultó significativamente superior a la warfarina en reducción de TEV o muerte por este [32].

Rivaroxabán

Los MA de ECA [30,33] no obtuvieron resultados significativos del rivaroxabán frente a la warfarina en ninguna de las variables analizadas. Almutairi et al. [31] incluyó un estudio observacional (n = 4768) que encontró una importante reducción con el rivaroxabán del embolismo pulmonar recurrente (HR = 0.36, IC 95%: 0.19-0.69), hemorragia gastrointestinal (HR = 0.14, IC 95%: 0.04-0.47) y mortalidad por cualquier causa (HR = 0.26, IC 95%: 0.14-0.49).

4.2. Coste-efectividad

4.2.1. Estudios secundarios sobre coste-efectividad de los ACOD

4.2.1.1. Fibrilación auricular – revisión sistemática de Liberato et al. (2015) [44]

Se identificó una revisión sistemática reciente sobre el coste-efectividad de los ACOD en la prevención de ictus en FANV que incluye estudios publicados desde 2011 hasta 2014 [44]. En esta revisión sistemática se identificaron 54 estudios, realizados en 21 países diferentes, en los que se compara el coste-efectividad de 4 ACOD diferentes (dabigatrán, apixabán, rivaroxabán y edoxabán) y AVK (warfarina, acenocumarol).

De los 54 estudios incluidos, 26 estaban financiados por la industria farmacéutica. Todos utilizaron modelos de Markov, salvo 2 estudios que emplearon simulaciones de eventos discretos. Los autores señalan que los estudios financiados por la industria presentaban una calidad ligeramente inferior y un mayor número de casos en los que los ACOD resultaban coste-efectivos que los estudios no financiados. Los autores de la revisión sistemática concluyeron que los ACOD son, en general, coste-efectivos frente a los AVK en la prevención de ictus en FANV. En general, el apixabán fue el ACOD que presentó valores más favorables de coste-efectividad en aquellos estudios en los que se compararon diferentes ACOD frente a la warfarina. En los estudios que fueron financiados por la industria, el ACOD coste-efectivo o dominante en cada comparación, resultó ser siempre el que era financiado por la industria fabricante. Los resultados detallados de esta revisión están en el Anexo III.

4.2.1.2. Tromboembolismo venoso – revisión sistemática de Thirugnanam et al. (2012) [45]

Se identificó una revisión sistemática [45] sobre el coste-efectividad de los ACOD en la prevención de tromboembolismo venoso (TEV, abarca trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar), que incluyó un total de 39 estudios realizados entre 1994 y 2004, pero sólo uno [46] cumplió los criterios requeridos en el presente estudio. En dicho estudio se analizó el coste-efectividad de utilizar el dabigatrán (220 mg al día) frente al rivaroxabán para la prevención del TEV después de un reemplazo total de rodilla o de cadera desde la perspectiva de Irlanda. En ambos casos, el rivaroxabán resultó ser la estrategia dominante.

4.2.2. Estudios primarios sobre coste-efectividad de los ACOD

La búsqueda de estudios primarios se realizó a partir de las dos revisiones sistemáticas llevadas a cabo para cada indicación: Liberato et al. [44] para FANV, que incluía artículos hasta 2014, y Thirugnaman et al. [45] para ETV, que incluía estudios hasta 2004.

A partir de la revisión de los títulos y de los resúmenes de los diferentes documentos aportados por la búsqueda, se seleccionaron un total de 54 referencias: 30 en los que se evalúa el coste-efectividad de los ACOD y de los AVKs en la prevención de ictus en la FANV (ver Anexo IV) y 14 en la prevención de la TEV (ver Anexo V). En los siguientes apartados se describen los resultados de los estudios seleccionados.

4.2.2.1. Fibrilación auricular no valvular (actualización de Liberato et al. 2015 [44])

Los 30 estudios incluidos fueron publicados entre 2015 y 2017, salvo uno que fue publicado en 2012. Seis de ellos fueron realizados en Estados Unidos, 3 en España, 12 en otros países europeos (Alemania, Eslovenia, Finlandia, Grecia, Holanda, Italia, Portugal y Reino Unido) y 9 en otros países (Argentina, Australia, Brasil, China, Colombia, Japón, Singapur y Taiwán). Teniendo en cuenta los 30 estudios, se realizaron un total de 86 comparaciones: 63 entre ACOD y warfarina, 5 entre ACOD y acenocumarol y 18 entre los diferentes ACOD. Por otro lado, de los 30 estudios, 19 fueron financiados por la industria y otros 5 manifestaron tener conflictos de interés.

ACOD vs warfarina / acenocumarol

En el 7% de las 68 comparaciones comprendidas en dichos estudios, los ACOD fueron la estrategia dominante, en el 76% los ACOD fueron coste-efectivos, mientras que en el 16% restante los ACOD no resultaron ser coste-efectivos frente a la warfarina o el acenocumarol. En ningún caso la warfarina o el acenocumarol fueron estrategias dominantes.

ACOD vs. ACOD

El apixabán apareció en 6 de los 7 estudios en los que se realizaron comparaciones entre los diferentes ACOD. Cinco estudios (8 comparaciones en total) consideraron comparaciones entre el apixabán y el dabigatrán. El apixabán resultó ser coste-efectivo frente al dabigatrán en 2 estudios (3 comparaciones). En un estudio no financiado por

la industria, el dabigatrán (dosis 110 mg y 150 mg) resultó estar dominado por el apixabán, mientras que en los estudios financiados, el dabigatrán resultó ser coste-efectivo o dominante frente al apixabán. Por otro lado, el dabigatrán resultó ser dominante en los 3 estudios donde se comparó frente al rivaroxabán.

En el Anexo III se pueden ver más detalles sobre los estudios incluidos.

4.2.2.2. Prevención de TEV

Un total de 14 estudios fueron seleccionados, todos ellos publicados entre 2013 y 2017. Cuatro de ellos estudiaron la perspectiva de España, 2 la de EEUU, 1 la de Canadá y el resto consideraron la perspectiva de diferentes países europeos (Francia, Grecia, Holanda, Portugal y Reino Unido). De estos estudios, 11 fueron financiados por la industria y 1 de ellos declaró tener conflictos de interés. Los 14 estudios incluían un total de 24 comparaciones, de las cuales 13 comparaban ACOD frente a la warfarina, 7 ACOD frente al acenocumarol y 4 comparaciones entre ACOD (ver Anexo IV).

ACOD vs. Warfarina / acenocumarol

Los 11 estudios en los que la warfarina o el acenocumarol están involucrados, comprenden un total de 20 comparaciones entre ACOD y estos dos AVKs. En el 40% de los casos, los ACOD resultaron ser la estrategia dominante, en el 45% de los casos los ACOD fueron coste-efectivos, mientras que en el 15% restante, los ACOD resultaron estar dominados por la warfarina o el acenocumarol.

ACOD vs. ACOD

En 3 estudios se realizó una comparativa entre diferentes ACOD (apixabán, dabigatrán y rivaroxabán). El apixabán resultó ser dominante frente al rivaroxabán y al dabigatrán (150 mg 2 veces al día). El rivaroxabán fue dominante frente al dabigatrán (220 mg 1 vez al día), mientras que el dabigatrán dominó al rivaroxabán en otro estudio en el que se consideraban diversos escenarios. Nótese que estos 3 estudios fueron todos financiados por la industria.

4.2.3. Perspectiva española

Aunque ya se hayan comentado los resultados en el apartado anterior, cabe destacar los resultados de los estudios en los que se consideró la perspectiva española (ver Tabla 8).

De los 3 estudios referentes a la prevención de ictus en FANV [47-49], 2 de ellos compararon el apixabán frente al acenocumarol [48,49] y en ambos casos el apixabán mostró ser una alternativa coste-efectiva. Sin embargo, el estudio de Monreal-Bosch et al. [48] comparó también los ACOD entre ellos, resultando el dabigatrán secuencial la estrategia dominante frente al apixabán y rivaroxabán. El otro estudio comparó el dabigatrán frente a la warfarina, siendo la primera la alternativa coste-efectiva [47].

De los 4 estudios sobre prevención de TEV [50-53], 2 evaluaron las alternativas de utilizar ACOD (apixabán y rivaroxabán) frente a utilizar una estrategia combinada de enoxaparina seguida de acenocumarol [50,52]. En ambos casos los ACOD resultaron ser la estrategia dominante. Otro estudio evaluó el rivaroxabán frente al dabigatrán (220 mg 1 vez al día) resultando dominante el rivaroxabán [53]. Por último, un estudio evaluó el uso del dabigatrán frente a diferentes estrategias de monitorización de la anticoagulación en el uso de warfarina [51]. En este caso, la warfarina era monitorizada por el propio paciente y resultó ser dominante frente al dabigatrán.

Nótese que todos los estudios que consideraron la perspectiva española fueron financiados por la industria o declararon tener algún tipo de conflicto de interés.

| Tabla 8. Evaluaciones económicas realizadas en España | | | | | |
|--|-----------------------------|-------------|---|----------------|-------------------------|
| Estudio (País) | Financiado Industria | ACOD | Comparación | RCEI | ¿Coste-efectivo? |
| FANV | | | | | |
| Monreal-Bosch et al. 2017 (España) [48] | S | Apix | Apix vs Ace | 8.039 € | S |
| | | Dseq | Dseq vs Ace | 6.397 € | S |
| | | Riva | Riva vs Ace | 29.957 € | S |
| | | | Dseq vs Apix | Dseq dominante | Dominante |
| | | | Dseq vs Riva | Dseq dominante | Dominante |
| Barón et al. 2015 (España) [49] | S | Apix | Apix vs Ace | 12.825 € | S |
| González-Juanatey et al. 2012 (España) [47] | CI | Dseq | Dseq vs War | 17.581 € | S |
| TEV | | | | | |
| Elías et al. 2016 (España) [50] | S | Apix | Apix vs Enox/Ace | Apix dominante | Dominante |
| Carles et al. 2015 (España) [51] | S | Dabi | Dabi vs War (monitorizada por paciente) | Dabi dominado | Dominado |

| Tabla 8. Evaluaciones económicas realizadas en España | | | | | |
|---|----------------------|------|------------------------|----------------------------------|------------------|
| Estudio (País) | Financiado Industria | ACOD | Comparación | RCEI | ¿Coste-efectivo? |
| Jiménez et al. 2015 (España) [52] | S | Riva | Riva vs Enox/Ace (TVP) | Riva dominante | Dominante |
| | | | Riva vs Enox/Ace (EP) | Riva dominante | Dominante |
| Monreal et al. 2013 (España, Francia, Italia) [53] | S | Riva | Riva vs D220 | Riva dominante (en los 3 países) | Dominante |

CI: estudios que no declaran estar financiados por la industria pero sí que existen conflictos de interés por parte de los autores. TVP: Trombosis venosa profunda. EP: Embolismo pulmonar.

Ace: acenocumarol; Apix: apixabán 5mg dos veces al día; D220: dabigatrán 220 mg una vez al día; Dabi: dabigatrán (dosis utilizada no informada); Dseq: dabigatrán secuencial (150 mg dos veces al día hasta los 80 años, 110 mg dos veces al día después de los 80 años); Riva: rivaroxabán 20 mg una vez al día; War: warfarina.

4.3. Impacto presupuestario

El análisis del impacto presupuestario se realizó desde el punto de vista del Servicio Canario de la Salud y comparó la situación actual con varios escenarios hipotéticos a lo largo de 5 años (2019-2023). Para la situación actual se contó con los pacientes de atención primaria tratados con acenocumarol. Se simuló una situación hipotética en la que los médicos de atención primaria prescribirían ACOD a una parte de pacientes que en la actualidad están tratados con acenocumarol.

4.3.1. Población

Desde *Drago AP*, el sistema de gestión para la atención primaria sanitaria en Canarias, se ha obtenido el número de pacientes que tomaron AVK (acenocumarol) en 2017 (29.053 pacientes anticoagulados). Se calculó que un 2,3% de la población canaria de 40 años o más, recibe tratamiento anticoagulante con AVK en atención primaria. Este número fue proyectado hasta el año 2023 según la proyección de población Canaria del Instituto Nacional de Estadística (ine.es). De esta manera se obtuvo la población que en el escenario actual estaría tratada con acenocumarol.

Para los escenarios hipotéticos, se calculó la población susceptible a ser tratada con alguno de los ACOD. El Informe de posicionamiento terapéutico del MSSSI reconoce los ACOD como una opción terapéutica en:

- pacientes con hipersensibilidad o contraindicación específica a los AVK;
- pacientes con antecedentes de hemorragia intracraneal;

- pacientes con ictus isquémico con criterios clínicos o de neuroimagen de alto riesgo de hemorragia intracraneal;
- pacientes en los que no es posible mantener un control del INR dentro de rango terapéutico (2-3) a pesar de un buen cumplimiento;
- pacientes con imposibilidad de acceso al control de INR convencional.

La Federación Española de Asociaciones de Anticoagulados (FEASAN), estimó que aproximadamente el 30% de los pacientes que requieren tratamiento anticoagulante son susceptibles de recibir un ACOD [54].

Para el caso base de nuestro análisis se utilizó una proporción del 30%, estimada por FEASAN. Este parámetro se varió en el análisis de sensibilidad. El resumen de la población utilizada en este análisis se puede ver en la Tabla 9.

| Tabla 9. Población | | | | | |
|---|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 |
| Población Canarias ≥ 40 años ^a | 1.214.430 | 1.237.860 | 1.260.129 | 1.280.749 | 1.299.508 |
| Población con coagulación oral en atención primaria ^b | 30.207 | 30.789 | 31.343 | 31.856 | 32.323 |
| Población susceptible ACOD ^c | 9.062 | 9.237 | 9.403 | 9.557 | 9.697 |

Fuentes: ^a Instituto nacional de estadística (ine.es); ^b Cálculo a partir de datos de Drago AP e INE.; ^c FEASAN Posicionamiento sectorial en relación al acceso a los nuevos anticoagulantes orales y a su equidad territorial, 2014.

4.3.2. Coste del tratamiento

Para calcular el coste anual de cada una de las opciones terapéuticas, se tuvo en cuenta el precio de venta al laboratorio (PVL) de Vademecum.es y la dosis diaria utilizada en los ensayos clínicos y recomendada por los fabricantes. En el caso de dabigatrán y edoxabán, es posible usarlos en dos pautas diferentes (dabigatrán 110 o 150 mg/día, edoxabán 30 o 60 mg/día), pero éstas no influyen en el precio anual del tratamiento (354€ para dabigatrán y 563,5€ para edoxabán, independientemente de las pautas) (ver Tabla 10).

El coste del tratamiento con acenocumarol incluye la monitorización del INR y la dosis es variable. Para el caso base se calculó el coste promedio del medicamento a partir de los datos proporcionados por Drago AP (22,26€ por paciente al año, lo que supondría una dosis promedio de 3,65 mg/día). Los controles del INR están realizados

por el personal de enfermería de atención primaria. El procedimiento habitual en Canarias es realizar la punción y transmitirla por medio de una aplicación al servicio de hematología del hospital correspondiente, donde se decide la dosificación del fármaco y se entrega al paciente en forma de una hoja informativa. El coste de una prueba de coagulación, según el BOC no. 67/2017, es de 14,08€, incluyendo material (coagulómetro, software específico, material fungible) y personal (enfermero, hematólogo). Los pacientes estables que no vayan a ser sometidos a ningún procedimiento diagnóstico o quirúrgico, realizan el control cada 4-6 semanas (8,7 – 13 visitas al año). Por lo tanto, el coste anual del control INR en atención primaria en Canarias fue estimado entre 122,4 y 183,5€ (promedio 152,95€). Debido a la variabilidad de esta variable en la literatura, ésta fue incluida en el análisis de sensibilidad.

| Tabla 10. Costes del tratamiento | | | | | |
|---|----------------------------|-------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------|
| | Acenocumarol | Apixabán | Dabigatrán | Edoxabán | Rivaroxabán |
| Coste fármaco (PVL) | 33,42€ / 500 comp. de 4 mg | 97€ / 100 comp. de 5 mg | 58,2€ / 60 comp. de 110 mg o 150 mg | 154,38€ / 100 comp. de 30 mg o 60 mg | 174,6€ / 100 comp. de 20mg |
| Coste anual monitorización INR | 152,95 € | 0 € | 0 € | 0 € | 0 € |
| Dosis (mg/día) | variable | 5 | 110/150 | 30/60 | 20 |
| Coste fármaco anual | 22,26 € | 354,05 € | 354,05 € | 563,49 € | 637,29 € |
| Coste anual por paciente | 175,21 € | 354,05 € | 354,05 € | 563,49 € | 637,29 € |

4.3.3. Resultados del caso base

Los costes anuales de cada escenario (impacto bruto) se calcularon multiplicando la población susceptible de cada tratamiento por el coste del mismo (ver Tabla 11). Por ejemplo, el escenario donde se introduce el apixabán, incluye un 70% de la población con acenocumarol y un 30% con apixabán y su impacto bruto sería de 6,913 millones de Euros en 2019. Los mismos números se obtienen para dabigatrán. Edoxabán y rivaroxabán supondrían un impacto más elevado (ver Tabla 11).

El impacto presupuestario (impacto neto) se obtuvo restando los costes del escenario actual a los costes de los escenarios alternativos. Así, la introducción de apixabán o dabigatrán en la atención primaria de Canarias, que recibiría un 30% de la

población con tratamiento anticoagulante, tendría un impacto de 1,62 millones de € en 2019 hasta 1,73 millones en 2023.

| Tabla 11. Impacto presupuestario | | | | | |
|--|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|
| Escenario | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 |
| Impacto bruto (coste anual de cada escenario) | | | | | |
| Acenocumarol (actual) | 5.292.621 € | 5.394.731 € | 5.491.782 € | 5.581.646 € | 5.663.400 € |
| Ace+Apixabán | 6.913.225 € | 7.046.601 € | 7.173.369 € | 7.290.750 € | 7.397.537 € |
| Ace+Dabigatrán | 6.913.225 € | 7.046.601 € | 7.173.369 € | 7.290.750 € | 7.397.537 € |
| Ace+Edoxabán | 8.811.136 € | 8.981.129 € | 9.142.699 € | 9.292.305 € | 9.428.408 € |
| Ace+Rivaroxabán | 9.479.937 € | 9.662.833 € | 9.836.667 € | 9.997.628 € | 10.144.062 € |
| Impacto neto (diferencia de nuevos escenarios frente al actual) | | | | | |
| Ace+Apixabán | 1.620.604 € | 1.651.870 € | 1.681.587 € | 1.709.103 € | 1.734.137 € |
| Ace+Dabigatrán | 1.620.604 € | 1.651.870 € | 1.681.587 € | 1.709.103 € | 1.734.137 € |
| Ace+Edoxabán | 3.518.515 € | 3.586.398 € | 3.650.917 € | 3.710.658 € | 3.765.008 € |
| Ace+Rivaroxabán | 4.187.316 € | 4.268.102 € | 4.344.884 € | 4.415.981 € | 4.480.662 € |

Nota: en los nuevos escenarios, un 30% de la población anticoagulada recibe ACOD. Ace = acenocumarol.

4.3.4. Análisis de sensibilidad

En el análisis de sensibilidad se han variado aquellas variables sobre cuyos valores existe incertidumbre: el coste anual de la monitorización de INR y la proporción de pacientes susceptibles a tomar ACOD en los escenarios hipotéticos (ver Tabla 12).

Coste de monitorización de INR

En el caso base se utilizó el coste calculado para la C.A. de Canarias (152,9€). Sin embargo, se han localizado varias fuentes de información con valores significativamente diferentes: un estudio de impacto presupuestario de Valencia estimó el coste para el ámbito hospitalario en 95€/año [55], mientras que varias evaluaciones económicas financiadas por la industria [48,49] utilizaron un coste de 320€/año, que proviene de un informe de ETS de Cataluña realizado en 2003 [56], actualmente inaccesible.

Por lo tanto, estos dos valores extremos se utilizaron en un análisis de sensibilidad univariante. Con el valor superior (320€/año), el impacto neto de la incorporación de apixabán o dabigatrán (la diferencia entre el escenario actual y el nuevo) sería solamente de 106.931€ en 2019, llegando a 114.422€ en 2023. Por otro

lado, utilizando el valor inferior (95€/año), la diferencia sería de más de 2,1 millones de euros al año.

Población susceptible de tomar ACOD

Otra variable sometida al análisis de sensibilidad es la proporción de los pacientes anticoagulados que toman un ACOD. En el caso base utilizamos el 30% propuesto por la FEASAN. Para el análisis de sensibilidad se utilizó un estudio reciente, realizado en atención primaria de la C.A. de Galicia, que evaluó durante un año de seguimiento a pacientes mayores de 65 años, con diagnóstico de FANV, que tomaban anticoagulantes durante al menos 1 año. El estudio consideró como buen control aquellos casos en los que el tiempo en rango terapéutico era > 65% (calculado por el método de Rosendaal) o 60% (estimado por el número de controles), encontrando por ambos métodos un porcentaje de pacientes fuera del rango terapéutico por encima del 40% (42,7 y 41,5% respectivamente) [57]. Por lo tanto, el 40% se utilizó como un valor superior de esta variable y como un valor inferior hemos utilizado el 15% (la mitad que en el caso base). En la Tabla 12 se puede observar el impacto de estos supuestos: con un 40% de la población anticoagulada con apixabán o dabigatrán, el impacto neto sería más de 1,5 millones de Euros al año; si esta proporción bajara al 15%, el impacto neto sería algo menor (sobre 600 mil al año).

| Tabla 12. Análisis de sensibilidad: impacto bruto (coste anual de cada escenario) | | | | | |
|--|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Escenario | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 |
| Coste de monitorización INR: 320€ | | | | | |
| Acenocumarol (actual) | 10.338.196 € | 10.537.651 € | 10.727.222 € | 10.902.756 € | 11.062.447 € |
| Ace+Apixabán | 10.445.127 € | 10.646.645 € | 10.838.177 € | 11.015.527 € | 11.176.870 € |
| Ace+Dabigatrán | 10.445.127 € | 10.646.645 € | 10.838.177 € | 11.015.527 € | 11.176.870 € |
| Ace+Edoxabán | 12.343.038 € | 12.581.173 € | 12.807.507 € | 13.017.081 € | 13.207.741 € |
| Ace+Rivaroxabán | 13.011.839 € | 13.262.876 € | 13.501.474 € | 13.722.404 € | 13.923.395 € |
| Coste de monitorización INR: 95€ | | | | | |
| Acenocumarol (actual) | 3.541.719 € | 3.610.050 € | 3.674.994 € | 3.735.130 € | 3.789.838 € |
| Ace+Apixabán | 5.687.593 € | 5.797.324 € | 5.901.618 € | 5.998.188 € | 6.086.043 € |
| Ace+Dabigatrán | 5.687.593 € | 5.797.324 € | 5.901.618 € | 5.998.188 € | 6.086.043 € |
| Ace+Edoxabán | 7.585.505 € | 7.731.852 € | 7.870.948 € | 7.999.743 € | 8.116.914 € |
| Ace+Rivaroxabán | 8.254.305 € | 8.413.556 € | 8.564.915 € | 8.705.066 € | 8.832.568 € |
| 40% de la población anticoagulada con ACOD | | | | | |
| Acenocumarol (actual) | 6.884.075 € | 7.016.890 € | 7.143.123 € | 7.260.009 € | 7.366.346 € |
| Ace+Apixabán | 8.408.299 € | 8.570.520 € | 8.724.703 € | 8.867.469 € | 8.997.350 € |

| | | | | | |
|---|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Ace+Dabigatrán | 8.408.299 € | 8.570.520 € | 8.724.703 € | 8.867.469 € | 8.997.350 € |
| Ace+Edoxabán | 10.938.847 € | 11.149.890 € | 11.350.476 € | 11.536.208 € | 11.705.178 € |
| Ace+Rivaroxabán | 11.830.581 € | 12.058.829 € | 12.275.766 € | 12.476.639 € | 12.659.383 € |
| 15% de la población anticoagulada con ACOD | | | | | |
| Acenocumarol (actual) | 6.884.075 € | 7.016.890 € | 7.143.123 € | 7.260.009 € | 7.366.346 € |
| Ace+Apixabán | 7.455.659 € | 7.599.501 € | 7.736.216 € | 7.862.806 € | 7.977.972 € |
| Ace+Dabigatrán | 7.455.659 € | 7.599.501 € | 7.736.216 € | 7.862.806 € | 7.977.972 € |
| Ace+Edoxabán | 8.404.615 € | 8.566.765 € | 8.720.880 € | 8.863.584 € | 8.993.408 € |
| Ace+Rivaroxabán | 8.739.015 € | 8.907.617 € | 9.067.864 € | 9.216.245 € | 9.351.235 € |

4.3.5. Coste de reversión

Hasta el año 2015 el manejo de las hemorragias graves asociadas a los ACOD se ha limitado a terapia de soporte, transfusiones de sangre, administración de moderivados, hemodiálisis o administración de agentes procoagulantes [58]. En 2016 se autorizó un antídoto específico de dabigatrán, idarucizumab (Praxbind®) para algunos casos de hemorragias potencialmente mortales o no controladas. Hasta la fecha no existen antídotos específicos para el resto de ACOD.

La frecuencia con que se producen las hemorragias graves es difícil de estimar y también es complicado calcular el porcentaje de pacientes susceptibles a este tratamiento. La principal desventaja del antídoto, comparado con la reversión de efectos anticoagulantes de acenocumarol, es su precio. En la tabla 13 se puede observar el coste por paciente de la reversión del efecto anticoagulante para dabigatrán y acenocumarol. A pesar de que el tratamiento con dabigatrán podría disminuir las tasas de hemorragias frente a warfarina/acenocumarol (en el caso de hemorragias potencialmente mortales, la tasa anual fue 1,22% con D110, 1,45% con D150 y 1,8% con warfarina, según el ensayo RE-LY), probablemente no compensaría el coste del tratamiento de estas complicaciones.

Las evaluaciones económicas existentes con dabigatrán no incluyen este coste en sus estimaciones.

| Principio activo | Nombre | Presentación | Precio (PVL) | Dosis por paciente | Coste por paciente |
|-----------------------------------|----------|-------------------------------|--------------|--------------------|--------------------|
| Idarucizumab | Praxbind | Perfusión 2,5 g/50ml | 3.000,00 € | 5 g | 6.000,00 € |
| Fitomenadiona (Vitamina K) | Konakion | 5 ampollas de 1 ml (10 mg/ml) | 1,88 € | 5 mg | <0,20€ |

Fuente: Vademecum.es, IPT de Praxbind

5. DISCUSIÓN

Este informe ha evaluado la eficacia, efectividad, seguridad y coste-efectividad de los ACOD a partir de la evidencia científica actual. Dado que en los países anglosajones y muchos países europeos el AVK más utilizado es la warfarina, tan solo se ha identificado un estudio que comparara los ACOD (dabigatrán) con el acenocumarol. Se trata de un estudio observacional que representan una evidencia de muy baja calidad. En cuanto a la equivalencia entre warfarina y acenocumarol, un pequeño ECA no observó diferencias en resultados de salud, y 9 estudios observacionales adicionales tampoco ofrecen evidencia de superioridad de un AVK sobre el otro, si bien la warfarina podría ofrecer un control más estable de la anticoagulación. En conjunto, se trata de evidencia de baja calidad que no permite rechazar la hipótesis de equivalencia entre ambos principios activos.

En FANV, se observa en conjunto una eficacia similar y una mejor seguridad de los ACOD frente a la warfarina, pero los resultados varían según el tipo de ACOD. La evidencia de carácter aleatorizado viene determinada básicamente por los ensayos pivotales, pues los pocos ensayos de fase II incluidos en los MAs en general no modifican los resultados globales.

La evidencia aleatorizada sobre el dabigatrán muestra una reducción del riesgo de ictus isquémico para la dosis de 150 mg (si bien el intervalo de confianza es amplio, incluyendo un valor superior clínicamente no significativo), así como de I/ES. Sin embargo, no reduce las hemorragias graves y produce un mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal. La dosis de 100 mg muestra un efecto contrario, sin diferencias en efectividad pero con mejores resultados en hemorragia grave. En cuanto a su efectividad en uso real, si bien existen bastantes estudios con una población total de más de medio millón de personas, sus resultados muestran una alta heterogeneidad que no ha sido explicada por los confusores analizados, por lo que no pueden extraerse conclusiones sólidas de ellos.

Respecto al apixabán, la evidencia disponible indica que no reduce el riesgo de ictus isquémico, pero sí de I/ES (al igual que para el dabigatrán, la estimación es imprecisa), ictus hemorrágico, hemorragia grave y clínicamente relevante, así como una reducción modesta de la mortalidad. Los estudios observacionales son pocos, pero en general son consistentes y coincidentes con los resultados del ensayo pivotal.

Para el edoxabán, toda la evidencia identificada es aleatorizada, mostrándose superior en hemorragias. La dosis de 60 mg no produjo diferencias en ictus isquémico y aumentó el riesgo de hemorragia gastrointestinal. La dosis de 30 mg u/d muestra los efectos más intensos sobre la reducción de hemorragias y también redujo la mortalidad, pero a costa de aumentar el riesgo de ictus isquémico.

Por último, el ensayo pivotal con rivaroxabán mostró los peores resultados, sin reducir el riesgo de ictus isquémico, I/ES, mortalidad, hemorragia grave o clínicamente relevante, y aumentando el riesgo de hemorragia gastrointestinal.

Por tanto, globalmente el apixabán y dabigatrán son los que presentan unos mejores resultados considerando conjuntamente efectividad y seguridad. El primero de ellos muestra además una mayor consistencia entre evidencia aleatorizada y observacional.

En el caso del tratamiento y prevención de TEV, la evidencia procede prácticamente en su totalidad de los ensayos pivotaes. La ventaja de los ACOD parece restringirse a la reducción de hemorragias graves o clínicamente relevantes, con resultados especialmente intensos en el caso del apixabán.

La mayoría de los estudios económicos identificados encontraron que los ACOD eran coste-efectivos frente a warfarina o acenocumarol, es decir, los ACOD eran más caros y más efectivos que el comparador, pero la ratio coste-efectividad incremental (RCEI) quedó por debajo del umbral de aceptabilidad determinado para el país estudiado. La evaluación económica más reciente de España [51], financiada por el fabricante de dabigatrán, determinó que el coste total por paciente con FAVN (durante toda la vida del paciente) fue más bajo con acenocumarol (22.230€) que con los ACOD (24.564€ con dabigatrán, 24.655€ con apixabán y 25.900 con rivaroxabán), pero los ACOD aportaron más años de vida ajustados por calidad (AVAC) que acenocumarol. Teniendo en cuenta el umbral para España de 20.000 €/AVAC, la mejor RCEI frente a acenocumarol fue para dabigatrán (6.397 €/AVAC), seguido por apixabán (8.039 €/AVAC). El tratamiento con rivaroxabán no se consideraría coste-efectivo (RCEI 29.957 €/AVAC). Comparando los ACOD entre ellos, dabigatrán resultaba dominante frente a los dos restantes (más efectivo y menos costoso).

Es probable que el impacto presupuestario calculado en este informe disminuyera al incluir los costes de los eventos adversos evitados gracias a los ACOD. Aun así, y dada la evidencia de los estudios económicos, el impacto se mantendría positivo (ACOD más caros que AVK) y por lo tanto no es recomendable la sustitución

generalizada de AVK por ACOD. Los resultados de este informe apoyan la restricción de esta política terapéutica a ciertos subgrupos de pacientes (de difícil control del INR o con ciertas situaciones clínicas) y la posibilidad de buscar formas de mejorar el control del INR para incrementar la efectividad de estos programas a menor coste (educación de los pacientes, automanejo, etc.).

6. CONCLUSIONES

6.1. Eficacia, efectividad y seguridad

- La evidencia sobre la equivalencia terapéutica entre acenocumarol y warfarina es de baja calidad, y no permite concluir la superioridad de un AVK sobre el otro.
- La evidencia disponible sobre la eficacia/efectividad de los ACOD frente al acenocumarol es muy escasa y de baja calidad.
- Globalmente, los ACOD muestran un mejor perfil de seguridad que la warfarina al reducir significativamente las hemorragias graves o clínicamente relevantes, tanto en FANV como en tratamiento y prevención secundaria de TEV, aunque con diferencias entre ellos. En el caso del dabigatrán, los beneficios obtenidos en reducción de ictus isquémico y hemorragias intracraneales podrían ocurrir a costa de un mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal, mientras que el edoxabán 30 mg, si bien obtiene los mejores resultados en la reducción de hemorragias, podría aumentar el riesgo de ictus isquémico.
- El apixabán muestra una evidencia más consistente entre estudios aleatorizados y observacionales que el dabigatrán, donde los resultados de estos últimos son muy heterogéneos. Para el rivaroxabán los estudios en la práctica real son escasos, y los MA incluidos no identificaron estudios observacionales con edoxabán.
- Considerando conjuntamente efectividad y seguridad, apixabán y dabigatrán muestran los mejores resultados frente a la warfarina.

6.2. Coste-efectividad

- Existe extensa evidencia que demuestra el coste-efectividad de los ACOD frente a la warfarina o acenocumarol, tanto en FAVN como en TEV. Los resultados de las comparaciones directas entre diferentes ACOD no son consistentes. Gran parte de los estudios están financiados por la industria farmacéutica.
- Las evaluaciones económicas realizadas en España, todas financiadas por la industria o presentando conflictos de interés, van en la misma línea. En FAVN, apixabán y dabigatrán demostraron su coste-efectividad frente a acenocumarol/warfarina. En TEV, apixabán y rivaroxabán fueron encontrados dominantes frente a acenocumarol.

- Se estimó el impacto de una situación hipotética en la que se considerara la introducción de los ACOD en atención primaria. Si un 30% de los pacientes, que actualmente toman acenocumarol, recibiera el tratamiento con apixabán o dabigatrán, el impacto presupuestario anual estaría sobre 1,62 millones de euros. Este impacto sería probablemente menor si se incluyeran costes de los casos de complicaciones evitados gracias a los ACOD.
- Un análisis de sensibilidad mostró la influencia del coste de la monitorización de INR, al igual que la proporción de la población anticoagulada susceptible a recibir ACOD.

7. RECOMENDACIONES

- No se recomienda la sustitución generalizada de acenocumarol por ACOD.
- Se recomienda el uso de ACOD en pacientes con FANV que cumplan los criterios de la AEMPS (de difícil control del INR o con ciertas situaciones clínicas). Entre los ACOD, apixabán y dabigatrán muestran los mejores resultados, y rivaroxabán los peores.
- Se recomienda buscar estrategias para mejorar el control del INR en pacientes tratados con acenocumarol.

8. REFERENCIAS

- [1] National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Atrial Fibrillation: National Clinical Guideline for Management in Primary and Secondary Care. London: Royal College of Physicians; 2006.
- [2] National Clinical Guideline Centre – Acute and Chronic Conditions. Venous Thromboembolism: Reducing the Risk of Venous Thromboembolism (Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism) in Patients Admitted to Hospital. London: Royal College of Physicians; 2010.
- [3] Witt DM. Approaches to optimal dosing of vitamin K antagonists. *Semin Thromb Hemost.* 2012 Oct;38(7):667-72.
- [4] Amouyel P, Mismetti P, Langkilde LK, et al. INR variability in atrial fibrillation: a risk model for cerebrovascular events. *Eur J Intern Med.* 2009;20:63-69.
- [5] Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981-92.
- [6] Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139-51.
- [7] Giuliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369(22):2093-104.
- [8] Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:883-91.
- [9] Agencia Española del Medicamento (AEMPS). INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO UT_ACOD/V5/21112016. Criterios y recomendaciones generales para el uso de los anticoagulantes orales directos (ACOD) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular Fecha de publicación: 21 de noviembre de 2016.
- [10] Pradaxa® Ficha Técnica. Disponible en: www.aemps.gob.es (CIMA).
- [11] CHMP assessment report. Pradaxa® procedure No. EMEA/H/C/000829/X/13/G. Doc. Ref.: EMA/CHMP/203468/2011. London, 23 August 2011. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR__Assessment_Report_-_Variation/human/000829/WC500110875.pdf

- [12] Eliquis® Ficha Técnica. Disponible en: www.aemps.gob.es (CIMA).
- [13] CHMP assessment report. Eliquis® procedure No. EMEA/H/C/002148/X/0004/G. Doc. Ref.: EMA/641505/2012. London, 20 September 2012. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Assessment_Report_-_Variation/human/002148/WC500136575.pdf.
- [14] Lixiana® Ficha Técnica. Disponible en: www.aemps.gob.es (CIMA).
- [15] CHMP assessment report. Lixiana® procedure EMEA/H/C/002629/0000. Doc. Ref: EMA/321083/2015. London, 23 April 2015. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002629/WC500189047.pdf.
- [16] Xarelto® Ficha Técnica. Disponible en: www.aemps.gob.es (CIMA).
- [17] CHMP assessment report. Xarelto® procedure EMEA/H/C/000944/II/0012. Doc. Ref: EMA/42547/2012. London, 20 January 2012. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Assessment_Report_-_Variation/human/000944/WC500120735.pdf.
- [18] Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol.* 2007;7(1):10.
- [19] Laporte S, Quenet S, Buchmüller-Cordier A, et al. Compliance and stability of INR of two oral anticoagulants with different half-lives: a randomised trial. *Thromb Haemost.* 2003;89(3):458-67.
- [20] Pattacini C, Manotti C, Pini M, et al. A comparative study on the quality of oral anticoagulant therapy (warfarin versus acenocoumarol). *Thromb Haemost.* 1994;71(2):188-91.
- [21] Amián A, Rodríguez JN, Muñoz R, et al. Estudio comparativo de la estabilidad del tratamiento anticoagulante oral (warfarina versus acenocoumarol). *Sangre*, 1996;41:9-11.
- [22] Palareti G, Legnani C, Guazzaloca G, et al; ad hoc Study Group of the Italian Federation of Anticoagulation Clinics. Risks factors for highly unstable response to oral anticoagulation: a case-control study. *Br J Haematol.* 2005;129(1):72-8.
- [23] Oliva Berini E, Galán Alvarez P, Pacheco Onrubia AM. [Comparison of quality and hemorrhagic risk of oral anticoagulant therapy using acenocoumarol versus warfarin]. *Med Clin (Barc).* 2008;131(3):96-7.

- [24] Kulo A, Kusturica J, Kapić E, et al. Better stability of acenocoumarol compared to warfarin treatment in one-year observational, clinical study in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Med Glas (Zenica)*. 2011;8(1):9-14.
- [25] Vivencio Barrios A, Carlos Escobar B, Luis Prieto C, et al. Control de la anticoagulación con warfarina o acenocoumarol en España. ¿Hay diferencias?. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:1181-2.
- [26] Mark L, Dani G, Vendrey R, et al. Oral anticoagulant therapy and bleeding events with vitamin K antagonists in patients with atrial fibrillation in a Hungarian county hospital. *Med Sci Monit*. 2015;21:518-25.
- [27] Bryk AH, Plens K, Undas A. Prediction of unstable anticoagulation with acenocoumarol versus warfarin in atrial fibrillation. *Cardiol J*. 2017;24(5):477-483.
- [28] Sawicka-Powierza J, Buczkowski K, Chlabicz S, et al. Quality control of oral anticoagulation with vitamin K antagonists in primary care patients in Poland: a multi-centre study. *Kardiol Pol*. 2018;76(4):764-769.
- [29] Korenstra J, Wijtvliet EP, Veeger NJ, et al. Effectiveness and safety of dabigatran versus acenocoumarol in 'real-world' patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2016;18(9):1319-27.
- [30] Sterne JA, Bodalia PN, Bryden PA, et al. Oral anticoagulants for primary prevention, treatment and secondary prevention of venous thromboembolic disease, and for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*. 2017;21(9):1-386.
- [31] Almutairi AR, Zhou L, Gellad WF, et al. Effectiveness and Safety of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analyses. *Clin Ther*. 2017;39(7):1456-1478.
- [32] Cohen AT, Hamilton M, Mitchell SA, et al. Comparison of the Novel Oral Anticoagulants Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, and Rivaroxaban in the Initial and Long-Term Treatment and Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(12):e0144856.
- [33] Cohen AT, Hamilton M, Bird A, et al. Comparison of the Non-VKA Oral Anticoagulants Apixaban, Dabigatran, and Rivaroxaban in the Extended Treatment and Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(8):e0160064.
- [34] Ntaios G, Papavasileiou V, Makaritsis K, et al. Real-World Setting Comparison of Nonvitamin-K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Vitamin-K Antagonists for Stroke

Prevention in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2017;48(9):2494-503.

[35] Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N, et al. Rivaroxaban vs. warfarin in Japanese patients with atrial fibrillation – the J-ROCKET AF study –. *Circ J*. 2012;76:2104-11.

[36] Mao L, Li C, Li T, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in Chinese patients with atrial fibrillation. *Vascular*. 2014;22:252–58.

[37] Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009; 361:2342–52.

[38] Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, et al. RE-COVER II Trial Investigators. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation*. 2014;129:764-72.

[39] Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369:799–808.

[40] Hokusai-VTE Investigators. Buller HR, Decousus H, Grosso MA, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369:1406–15.

[41] The EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010;363:2499–510.

[42] EINSTEIN–PE Investigators. Buller HR, Prins MH, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012;366:1287-97.

[43] Schulman SK, Kakkar AK, Schellong S, et al., RE-MEDY Trial Investigators; RE-SONATE Trial Investigators. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368(8):709–18.

[44] Liberato NL, Marchetti M. Cost-effectiveness of nonvitamin K antagonist oral anticoagulants for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation: a systematic and qualitative review. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, 2016; DOI: 10.1586/14737167.2016.1147351.

[45] Thirugnanam S, Pinto R, Cook DJ, et al. Economic analyses of venous thromboembolism prevention strategies in hospitalized patients: a systematic review. *Critical Care*. 2012;16(2):R43.

[46] McCullagh L, Tilson L, Walsh C et al. A Cost-Effectiveness Model Comparing Rivaroxaban and Dabigatran Etexilate with Enoxaparin Sodium as Thromboprophylaxis

after Total Hip and Total Knee Replacement in the Irish Healthcare Setting. *Pharmacoeconomics*, 2009;27:829.

[47] González-Juanatey JR, Álvarez-Sabin J, Lobos JM, et al. Análisis coste-efectividad de dabigatrán para la prevención de ictus y embolia sistémica en fibrilación auricular no valvular en España / Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation in Spain. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65(10): 901-10.

[48] Monreal-Bosch M, Soulard S, Crespo C, et al. Comparison of the cost-utility of direct oral anticoagulants for the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation in Spain. *Revista de Neurología*, 2017;64(6):247-56.

[49] Barón Esquivias G, Albaladejo GE, Zamorano JL, et al. Cost-effectiveness Analysis Comparing Apixaban and Acenocoumarol in the Prevention of Stroke in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation in Spain. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:680-90.

[50] Elías I, Oyagüez I, Álvarez-Sala LA, et al. Coste-efectividad de apixaban versus heparinas y antagonistas de la vitamina k para el tratamiento y la prevención secundaria del tromboembolismo venoso. *Farm Hosp*. [Internet]. 2016 Jun [citado 2018 Mayo 02];40(3):185-208.

[51] Carles M, Brosa M, Souto JC, et al. Cost-effectiveness analysis of dabigatran and anticoagulation monitoring strategies of vitamin K antagonist. *BMC Health Serv Res*. 2015;15:289.

[52] Jiménez D, Jiménez S, Martínez-López I, et al. Análisis coste-efectividad de rivaroxabán en el tratamiento del tromboembolismo venoso en España. *Pharmacoecon Span Res Artic*. DOI 10.1007/s40277-015-0040-8.

[53] Monreal M, Folkerts K, Diamantopoulos A, et al. Cost-effectiveness impact of rivaroxaban versus new and existing prophylaxis for the prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement surgery in France, Italy and Spain. *Thromb Haemost* 2013;110(05):987-94.

[54] FEASAN 2014. <http://aepovac.es/posicionamiento-sectorial-en-relacion-al-acceso-a-los-nuevos-anticoagulantes-orales-y-a-su-equidad-territorial/>.

[55] Bonet Pla A, Gosalbes Sóler V, Ridao-López M, et al. Dabigatran versus acenocoumarol for the prevention of stroke in atrial fibrillation: budget impact analysis in one health department in Spain. *Rev Esp Salud Publica*. 2013;87(4):331-42.

[56] de Solà-Morales Serra O, Elorza Ricart JM. Coagulómetros portátiles: una revisión sistemática de la evidencia científica del autocontrol del tratamiento anticoagulante oral. *Med Clin (Barc)*. 2005;124(9):321-5.

[57] Cinza-Sanjurjo S, et al. Evaluación del grado de anticoagulación de pacientes con fibrilación auricular en el ámbito de atención primaria de Galicia. Estudio ANFAGAL. Rev Esp Cardiol. 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2014.04.020>

[58] Agencia Española del Medicamento (AEMPS). INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT-IDARUCIZUMAB/V1/20062016 Informe de Posicionamiento Terapéutico de idarucizumab (Praxbind®) como antídoto específico para revertir el efecto anticoagulante de dabigatrán en situaciones de urgencia Fecha de publicación: 20 de junio de 2016

REVISORES EXTERNOS

Este informe ha sido revisado por la Dra. Eva Elisa Álvarez León, Facultativo Especialista de Área en el Servicio de Medicina Preventiva del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil (CHUIMI) de Gran Canaria.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores y revisores externos declaran que no tienen conflicto de interés en relación con el tema evaluado en este informe.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece la colaboración de los revisores externos, así como a Estefanía Herrera Ramos y Carlos González Rodríguez por su apoyo en el diseño y ejecución de la búsqueda bibliográfica y la obtención de artículos de la revisión sistemática.

ANEXOS

ANEXO I. Ejemplo de Estrategia de búsqueda (Embalse)

| No. | Query | Results | Date |
|-----|---|---------|-------------|
| #1 | 'new oral anticoagulant'/exp OR 'new oral anticoagulant' OR 'direct oral anticoagulant'/exp OR 'direct oral anticoagulant' OR 'new oral anticoagulant*':ab,ti OR 'noac':ab,ti OR 'noacs':ab,ti OR 'new direct oral anticoagulant*':ab,ti OR 'doacs':ab,ti OR 'doac':ab,ti OR 'dabigatran'/exp OR 'dabigatran' OR 'bibr 953':ab,ti OR 'bibr953':ab,ti OR 'dabigatran':ab,ti OR 'n [[2 [(4 amidinoanilino) methyl] 1 methyl 5 benzimidazolyl] carbonyl] n (2 pyridyl) beta alanine':ab,ti OR 'n [[2 [[[4 (aminoiminomethyl) phenyl] amino] methyl] 1 methyl 1h benzimidazol 5 yl] carbonyl] n (2 pyridyl) beta alanine':ab,ti OR 'apixaban'/exp OR 'apixaban' OR '1 (4 methoxyphenyl) 7 oxo 6 [4 (2 oxopiperidin 1 yl) phenyl] 4, 5, 6, 7 tetrahydro 1h pyrazolo [3, 4 c] pyridine 3 carboxamide':ab,ti OR '4, 5, 6, 7 tetrahydro 1 (4 methoxyphenyl) 7 oxo 6 [4 (2 oxo 1 piperidinyl) phenyl] 1h pyrazolo [3, 4 c] pyridine 3 carboxamide':ab,ti OR 'apixaban':ab,ti OR 'bms 562247':ab,ti OR 'bms 562247 01':ab,ti OR 'bms 562247-01':ab,ti OR 'bms562247':ab,ti OR 'bms562247 01':ab,ti OR 'bms562247-01':ab,ti OR 'eliquis':ab,ti OR 'rivaroxaban'/exp OR 'rivaroxaban' OR '5 chloro n [[2 oxo 3 [4 (3 oxomorpholin 4 yl) phenyl] 1, 3 oxazolidin 5 yl] methyl] thiophene 2 carboxamide':ab,ti OR '5 chloro n [[2 oxo 3 [4 (3 oxomorpholin 4 yl) phenyl] oxazolidin 5 yl] methyl] thiophene 2 carboxamide':ab,ti OR '5 chloro n [[2 oxo 3 [4 (3 oxomorpholino) phenyl] 5 oxazolidinyl] methyl] 2 thiophenecarboxamide':ab,ti OR 'bay 59 7939':ab,ti OR 'bay 59-7939':ab,ti OR 'bay 597939':ab,ti OR 'bay59 7939':ab,ti OR 'bay59-7939':ab,ti OR 'bay597939':ab,ti OR 'rivaroxaban':ab,ti OR 'xarelto':ab,ti OR 'edoxaban'/exp OR 'edoxaban' OR 'du 176':ab,ti OR 'du 176b':ab,ti OR 'du176':ab,ti OR 'du176b':ab,ti OR 'edoxaban':ab,ti OR 'edoxaban tosylate':ab,ti OR 'edoxaban tosylate hydrate':ab,ti OR 'edoxaban tosylate':ab,ti OR 'edoxaban tosylate hydrate':ab,ti OR 'endoxaban':ab,ti OR 'lixiana':ab,ti OR 'n (5 chloro 2 pyridinyl) n` [4 (n, n dimethylcarbamoyl) 2 (5 methyl 4, 5, 6, 7 tetrahydrothiazolo [5, 4 c] pyridine 2 carboxamido) cyclohexyl] oxamide':ab,ti OR 'roteas':ab,ti OR 'savaysa':ab,ti OR 'betrixaban'/exp OR 'betrixaban' OR 'betrixaban':ab,ti OR 'beyyxa':ab,ti OR 'n (5 chloro 2 pyridinyl) 2 [4 (n, n dimethylcarbamimidoyl) benzamido] 5 methoxybenzamide':ab,ti OR 'n (5 chloropyridin 2 yl) 2 [[4 (n, n dimethylcarbamimidoyl) benzoyl] amino] 5 methoxybenzamide':ab,ti OR 'prt 054021':ab,ti OR 'prt054021':ab,ti | 19997 | 23 Jan 2018 |
| #2 | 'acenocoumarol'/exp OR '3 (alpha acetyl 4 nitrobenzyl) 4 hydroxycoumarin':ab,ti OR '3 (alpha acetyl para nitrobenzyl) 4 hydroxycoumarin':ab,ti OR '3 (alpha para nitrophenyl beta acetyethyl) 4 hydroxycoumarin':ab,ti OR '3 [2 acetyl 1 (para nitrophenyl) ethyl] 4 hydroxycoumarin':ab,ti OR '3 [alpha (4 nitrophenyl) beta acetyethyl] 4 hydroxycoumarin':ab,ti OR '3alpha (4 nitrophenyl) beta (acetyethyl) 4 oxycoumarine':ab,ti OR 'acenocoumarin':ab,ti OR 'acenocoumarine':ab,ti OR 'acenocoumarol':ab,ti OR 'acenocoumarole':ab,ti OR 'acenocoumarolum':ab,ti OR 'acenocoumarol':ab,ti OR 'acenocoumarolo':ab,ti OR 'acenocumerol':ab,ti OR 'acenokumarin':ab,ti OR 'acitrom':ab,ti OR 'ascumar':ab,ti OR 'coumarin g 23350':ab,ti OR 'g 23, 350':ab,ti OR 'g 23350':ab,ti OR 'g-23, 350':ab,ti OR 'g-23350':ab,ti OR 'g23, 350':ab,ti OR 'g2335':ab,ti OR 'g23350':ab,ti OR 'neo sintrom':ab,ti OR 'neo-sintrom':ab,ti OR 'neosintrom':ab,ti OR 'neositron':ab,ti OR 'nicoumalone':ab,ti OR 'nicumalon':ab,ti OR 'niffcoumar':ab,ti OR 'nitrovarfarin':ab,ti OR 'nitrowarfarin':ab,ti OR 'sincoumar':ab,ti OR 'sincumar':ab,ti OR 'sinkumar':ab,ti OR 'sintrom':ab,ti OR 'sintrome':ab,ti OR 'sintrom':ab,ti OR 'sintroma':ab,ti OR 'sintron':ab,ti OR 'syncoumar':ab,ti OR 'syncumar':ab,ti OR 'syntrom':ab,ti OR 'trombostop':ab,ti OR 'zotil':ab,ti OR 'warfarin'/exp OR '1 (4' hydroxy 3' coumarinyl) 1 phenyl 3 butanone':ab,ti OR '3 (alpha acetylbenzyl) 4 hydroxycoumarin':ab,ti OR '3 acetylbenzoyl 4 hydroxy coumarinedimethylaminoethanol':ab,ti OR '3 alpha phenyl beta acetyethyl 4 hydroxycoumarin':ab,ti OR 'acetylbenzylhydroxycoumarin':ab,ti OR 'adoisine':ab,ti OR 'aldocumar':ab,ti OR 'alpha acetylbenzyl 4 hydroxycoumarin dimethylaminoethanol':ab,ti OR 'antrombin k':ab,ti OR 'athrombin':ab,ti OR 'athrombin k':ab,ti OR 'athrombin-k':ab,ti OR 'athrombine k':ab,ti OR 'athrombinek':ab,ti OR 'befarin':ab,ti OR 'carfin':ab,ti OR 'circuvit':ab,ti OR 'compound 42':ab,ti OR 'coumadan':ab,ti OR 'coumadan sodico':ab,ti OR 'coumadin':ab,ti OR 'coumadin sodium':ab,ti OR 'coumadine':ab,ti OR 'coumafene':ab,ti OR 'coumaphene':ab,ti OR 'd warfarin':ab,ti OR 'dagonal':ab,ti OR 'dextro warfarin':ab,ti OR 'farin':ab,ti OR 'jantoven':ab,ti OR 'kumatox':ab,ti OR 'l warfarin':ab,ti OR 'levo warfarin':ab,ti OR 'maforan':ab,ti OR 'marevan':ab,ti OR 'orfarin':ab,ti OR 'panwarfarin':ab,ti OR 'panwarfin':ab,ti OR 'potassium warfarin':ab,ti OR 'prothromadin':ab,ti OR 'r warfarin':ab,ti OR 'simarc-2':ab,ti OR 'sodium warfarin':ab,ti OR 'sodium warfarinum':ab,ti OR 'sofarin':ab,ti OR 'tintorane':ab,ti OR 'uniwarfin':ab,ti OR 'warfarin':ab,ti OR 'waran':ab,ti OR 'warf compound 42':ab,ti OR 'warfar':ab,ti OR 'warfarin':ab,ti OR 'warfarin 2 (dimethylamino) ethanol':ab,ti OR 'warfarin potassium':ab,ti | 88634 | 23 Jan 2018 |

| | | | | |
|-----|--|---------|-------------|-----|
| | OR 'warfarin sodium':ab,ti OR 'warfarine':ab,ti OR 'warfarinum sodium':ab,ti OR 'warfil 5':ab,ti OR 'warfilone':ab,ti OR 'warnerin':ab,ti | | | |
| #3 | #1 AND #2 | 9873 | 23 Jan 2018 | |
| #4 | ('clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'multicenter study'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/de OR 'prospective study'/de OR rct:ti,ab OR ((random* NEAR/2 allocat*):ti,ab) OR 'single blind*':ti,ab OR 'double blind*':ti,ab OR (((treble OR triple) NEAR/1 blind*):ti,ab) OR placebo*:ti,ab OR 'double blind procedure'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'placebo'/de OR 'randomi*ed controlled trial*':ti,ab) NOT ('case study'/de OR 'case report':ti,ab OR 'abstract report'/de OR 'letter'/de OR 'conference paper'/it OR 'conference abstract'/it OR 'conference proceeding'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) | 1444061 | 23 Jan 2018 | |
| #5 | #3 AND #4 AND [2016-2018]/py | 417 | 23 Jan 2018 | ECA |
| #6 | ('clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR ('prospective study'/de NOT 'randomized controlled trial'/de) OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ti,ab,de) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ti,ab,de) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ti,ab,de) OR (('observational' NEAR/1 (study OR studies)):ti,ab,de) OR (('epidemiologic*' NEAR/1 (study OR studies)):ti,ab,de) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ti,ab,de) NOT ('case study'/de OR 'case report':ti,ab OR 'abstract report'/de OR 'letter'/de OR 'conference paper'/it OR 'conference abstract'/it OR 'conference proceeding'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) | 1554927 | 23 Jan 2018 | |
| #7 | #3 AND #6 AND [2016-2018]/py | 524 | 23 Jan 2018 | EO |
| #8 | 'systematic* literature review*':ti,ab OR 'systematic review':ti,ab OR 'systematic review (topic)':ti,ab | 129589 | 23 Jan 2018 | |
| #9 | ((synthes* NEAR/3 literature):ti,ab) OR ((synthes* NEAR/3 evidence):ti,ab) OR ((synthes* NEAR/2 qualitative):ti,ab) OR 'integrative review':ti,ab OR 'data synthesis':ti,ab OR 'research synthesis':ti,ab OR 'narrative synthesis':ti,ab OR 'systematic study':ti,ab OR 'systematic studies':ti,ab OR 'systematic comparison*':ti,ab OR 'systematic overview*':ti,ab OR ((systematic NEAR/2 search*):ti,ab) OR 'systematic* literature research*':ti,ab OR ((review NEAR/3 'scientific literature'):ti,ab) OR (('literature review' NEAR/2 'side effect*'):ti,ab) OR (('literature review' NEAR/2 'adverse effect*'):ti,ab) OR (('literature review' NEAR/2 'adverse event'):ti,ab) OR (('evidence-based' NEAR/2 'review'):ti,ab) OR 'comprehensive review':ti,ab OR 'critical review':ti,ab OR 'critical analysis':ti,ab OR 'quantitative review':ti,ab OR 'structured review':ti,ab OR 'realist review':ti,ab OR 'realist synthesis':ti,ab OR ((pooled NEAR/2 analysis):ti,ab) OR (('pooled data' NEAR/6 (studies OR trials)):ti,ab) | 109642 | 23 Jan 2018 | |
| #10 | 'meta analysis (topic)':ti,ab OR 'meta analytic*':ti,ab OR 'metanalysis':ti,ab OR 'metaanalysis':ti,ab OR 'meta analysis':ti,ab OR 'metasynthesis':ti,ab OR 'meta synthesis':ti,ab OR 'metaregression':ti,ab OR 'meta regression':ti,ab | 139500 | 23 Jan 2018 | |
| #11 | (medline:ab OR pubmed:ab OR cochrane:ab OR embase:ab OR cinahl:ab OR psyc*lit:ab OR psyc*info:ab OR 'lilacs':ab OR ((literature NEAR/3 search*):ab) OR ((database* NEAR/3 search*):ab) OR ((bibliographic NEAR/3 search*):ab) OR ((electronic NEAR/3 search*):ab) OR ((electronic NEAR/3 database*):ab) OR ((computeri*ed NEAR/3 search*):ab) OR (('internet' NEAR/3 search*):ab) OR 'included studies':ab OR ((inclusion NEAR/3 studies):ab) OR 'inclusion criteria':ab OR 'selection criteria':ab OR 'predefined criteria':ab OR 'predetermined criteria':ab OR ((assess* NEAR/3 (quality OR validity)):ab) OR ((select* NEAR/3 (study OR studies)):ab) OR ((data NEAR/3 extract*):ab) OR 'extracted data':ab OR ((data NEAR/2 abstracted):ab) OR ((data NEAR/3 abstraction):ab) OR 'published intervention*':ab OR (((study OR studies) NEAR/2 evaluat*):ab) OR ((intervention* NEAR/2 evaluat*):ab) OR 'confidence interval*':ab OR 'heterogeneity':ab OR 'pooled':ab OR 'pooling':ab OR 'odds ratio*':ab OR 'jadam':ab OR 'coding':ab OR 'evidence based':ti,ab) AND review:it OR ((medline:ab OR pubmed:ab OR cochrane:ab OR embase:ab OR cinahl:ab OR psyc*lit:ab OR psyc*info:ab OR 'lilacs':ab OR ((literature NEAR/3 search*):ab) OR ((database* NEAR/3 search*):ab) OR ((bibliographic NEAR/3 search*):ab) OR ((electronic NEAR/3 search*):ab) OR ((electronic NEAR/3 database*):ab) OR ((computeri*ed NEAR/3 search*):ab) OR (('internet' NEAR/3 search*):ab) OR 'included studies':ab OR ((inclusion NEAR/3 studies):ab) OR 'inclusion criteria':ab OR 'selection criteria':ab OR 'predefined criteria':ab OR 'predetermined criteria':ab OR ((assess* NEAR/3 (quality OR validity)):ab) OR ((select* NEAR/3 (study OR studies)):ab) OR ((data NEAR/3 extract*):ab) OR 'extracted data':ab OR ((data NEAR/2 abstracted):ab) OR ((data NEAR/3 abstraction):ab) OR 'published intervention*':ab OR (((study OR studies) NEAR/2 evaluat*):ab) OR ((intervention* NEAR/2 evaluat*):ab) OR 'confidence interval*':ab OR 'heterogeneity':ab OR 'pooled':ab OR 'pooling':ab OR 'odds ratio*':ab OR 'jadam':ab OR 'coding':ab OR 'evidence based':ti,ab) AND review:ti) | 247939 | 23 Jan 2018 | |
| #12 | ((review* NEAR/10 (papers OR trials OR 'trial data' OR studies OR evidence OR intervention* OR evaluation* OR outcome* OR findings)):ti,ab) OR ((retriev* NEAR/10 (papers OR trials OR 'trial data' OR studies OR evidence OR intervention* OR evaluation* OR outcome* OR findings)):ti,ab) | 452006 | 23 Jan 2018 | |

| | | | | |
|-----|---|---------|-------------|----|
| #13 | #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 | 734863 | 23 Jan 2018 | |
| #14 | #3 AND #13 AND [2016-2018]/py | 401 | 23 Jan 2018 | |
| #15 | letter/it OR editorial/it OR ((animal OR nonhuman) NOT 'human'/exp) | 7349863 | 23 Jan 2018 | |
| #16 | #14 NOT #15 | 399 | 23 Jan 2018 | RS |

ANEXO II. Estudios que compararon acenocumarol con warfarina

El ECA de Laporte et al. (2003) [19] fue realizado en un centro de Francia en pacientes con TEV o cardiopatía embólica (n = 85), con un seguimiento de 3 meses. Se usó un diseño factorial 2x2, donde además del AVK se aleatorizó a los pacientes a educación estándar o intensiva (no hubo interacción significativa entre ambas variables independientes). No se observaron diferencias significativas en el % de controles o tiempo en rango terapéutico, pero sí en la variabilidad (definida como la media de las diferencias en INR, en valor absoluto, entre dos mediciones sucesivas), con un peor resultado en el grupo de acenocumarol (0.28 vs. 0.18, $p < 0.001$). De los 9 estudios observacionales, 6 observaron diferencias significativas en al menos un índice de calidad de la terapia anticoagulante (4 a favor de la warfarina y 2 del acenocumarol), si bien en conjunto una mayoría de los índices analizados no ofrecieron diferencias significativas (tabla 14).

En cuanto a las variables clínicas finales, el ECA de Laporte et al. [20] sólo observó un caso de recurrencia de tromboembolismo en el grupo de acenocumarol ($p = 0.51$) y ningún caso de hemorragia. Entre los estudios observacionales, 4 ofrecen datos sobre resultados de salud; como se ve en la tabla 3, solo Amián et al. (1996) [21] encontró una diferencia significativa, en la tasa de hemorragia no grave, con un mejor resultado para el acenocumarol (1.5 vs. 3 eventos/año, $p < 0.001$).

| Tabla 14. Estudios que compararon acenocumarol y warfarina | | | | | |
|--|--|------------------------|--|--------------------------|---|
| Estudio (año) País | Características | Seguimiento (meses) | Control de la coagulación | Eventos trombo-embólicos | Eventos hemorrágicos |
| Laporte (2003) Francia [19] | ECA 1 centro N = 86 (TEV) Acen: 51% | 3 | Warfarina mejor en Variabilidad*** N.S. en % INR totales en RT, % tiempo en RT y cambio de dosis | n.s. | Ninguno |
| Pattacini (1994) Italia [20] | Retrospectivo N = 284 Acen: 50% (FANV, TEV, otros) | 18.5 (media) | Warfarina mejor en (salvo INR: 2-3.5): % INR totales en RT*** % última INR mensual en RT*** % INR individuales en RT** % INR que obliga a cambiar dosis*** | - | Grave: n.s. Menor: n.s. |
| Amián (1996) España [21] | Retrospectivo 1 centro N = 106 Acen: 50% | 12 | Warfarina mejor en % INR totales en RT (3-4.5)*** N.S. en cambio de dosis | Ninguno | Grave: n.s. Menores: Menor tasa en Acen*** |
| Palareti (2005) Italia [22] | Caso-control Multicéntrico N = 157 Acen: 25% | 4 | Warfarina mejor en estabilidad* (>90% INR en RT, y <10% cambio de dosis) | - | - |
| Oliva-Berini (2008) España [23] | Retrospectivo 1 centro N = 240 (FANV) Warf: 120 (50%) | 12 (mínimo) | Warfarina mejor en % INR>6/paciente/año** N.S. en % INR totales en RT, pacientes con >75% de INR en RT, días y visitas para conseguir 2 INR en RT | - | Ninguno |
| Kulo (2011) Bosnia-Herzegovina [24] | Retrospec/prospec 1 centro N = 117 (FANV) Acen: 48.7% | 12 | Acenocumarol mejor en % de tiempo con INR estable*** N.S. en % INR totales en RT, % INR individuales en RT, pacientes con >25, 50 o 75% de INR en RT | - | - |

| | | | | | |
|--|---|-----------------|--|------|------|
| Barrios (2015) España [25] | Retrospectivo multicéntrico N = 1524 (FANV) Acen: 94.8% | 12 | N.S. en % tiempo en RT | n.s. | n.s. |
| Mark (2015) Hungría [26] | Retrospectivo 1 centro N = 272 (FANV) Acen: 92.7% | 33.6 (media) | N.S. en % INR totales en RT, % tiempo en RT | - | - |
| Bryk (2017) Polonia [27] | Retrospectivo 1 centro N = 320 (FANV) Acen: 63% | 6 (mínimo) | N.S. en % tiempo en RT | - | - |
| Sawicka-Powierza (2018) [28] Polonia | Transversal multicéntrico N =430 (FANV, TEV, otros) Acen: 78.8% | - | Warfarina mejor en % INR en RT en un punto temporal dado*** | - | - |
| *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 Acen: acenocumarol; FA: fibrilación auricular; N.S.: diferencia no significativa; INR: ratio normalizado internacional; RT: rango terapéutico; TEV: tromboembolismo venoso. | | | | | |

ANEXO III. Resultados de la revisión sistemática de Liberato et al. (2015) [44]

Los análisis de sensibilidad de los diferentes estudios mostraron que los resultados obtenidos en el caso base son totalmente robustos en un 35% de los casos. Los 35 estudios restantes fueron sensibles a cambios en variables tales como el riesgo de sufrir un derrame cerebral isquémico (18 estudios), el coste de los ACOD (11 estudios), el horizonte temporal utilizado (12 estudios) o el porcentaje del tiempo en el que el paciente se encuentra entre los valores recomendados de anticoagulación (7 estudios).

ACOD vs. warfarina

De los 54 estudios incluidos en la RS de Liberato et al. [44], 51 estudiaron el coste-efectividad de los diferentes ACOD frente a la warfarina/acenocumarol. De estos estudios, 27 no fueron financiados por la industria farmacéutica y comprenden un total de 72 comparaciones entre ACOD y warfarina. En más del 70% de los casos los ACOD resultaron ser coste-efectivos, en dos casos el apixabán resultó ser dominante frente a la warfarina, y en un caso el dabigatrán secuencial (150 mg dos veces al día hasta los 80 años, 110 mg dos veces al día después de los 80 años = Dseq) fue dominante, mientras que en un único caso la warfarina resultó ser dominante frente al dabigatrán. Por otro lado, 24 de los 51 estudios fueron financiados por la industria y comprenden un total de 37 comparaciones de ACOD frente a warfarina/acenocumarol. Todas las comparaciones resultaron a favor del ACOD evaluado, es decir, el ACOD fue coste efectivo o incluso dominante (rivaroxabán y Dseq).

En general, el apixabán fue el ACOD que presentó valores más favorables de coste-efectividad en aquellos estudios en los que se compararon diferentes ACOD frente a la warfarina, mientras que el D110 fue el que presentó valores menos favorables.

ACOD vs. ACOD

Un total de 6 estudios, de los presentados en la Tabla 15, hicieron comparaciones entre los ACOD, de los cuales la mitad no fue financiada por la industria. En el caso de los estudios no financiados, de las 11 comparaciones comprendidas, el rivaroxabán resultó ser dominado por el D150 (2 casos) y por el apixabán (2 casos), el D110 resultó ser dominado por el D150 (3 casos) y por el apixabán (2 casos), mientras que el D150 fue dominado por el apixabán en un caso pero resultó ser dominante frente al apixabán en otro. En los estudios que fueron financiados por la industria, el ACOD coste-efectivo o

dominante en cada comparación, resultó ser siempre el que era financiado por la industria fabricante.

Tabla 15. Resumen de los estudios identificados por Liberato et al. 2015 [47] (ref.) que incluyen estudios de coste-efectividad de ACOD frente a warfarina o ACOD frente a ACOD.

| Estudio (País) | Financiado Industria | ACOD | Comparación | RCEI | ¿Coste-efectivo? |
|--|----------------------|------|------------------------------------|----------------|------------------|
| Freeman et al. 2011 (EEUU) | N | D110 | D110 vs W | \$US 51,229 | N |
| | | D150 | D150 vs W | \$US 45,372 | S |
| Pink et al. 2011 (Reino Unido) | N | D110 | D110 vs W | £ 43,074 | N |
| | | D150 | D150 vs W | £ 23,082 | S* |
| | | Dseq | Dseq vs W | £ 24,340 | S* |
| Shah et al. 2011 (EEUU) | N | D110 | D110 vs W | \$US 150,000 | N |
| | | D150 | D150 vs W | \$US 86,000 | N |
| Sorensen et al. 2011 (Canadá) | S | Dseq | Dseq vs W | \$CAD 10,440 | S |
| Gonzalez-Juanatey et al. 2012 (España) | S | Dseq | Dseq vs W | € 17,58 | S |
| Kamel et al. 2012a (EEUU) | N | Apix | Apix vs W | \$US 11,400 | S |
| Kamel et al. (2012b) (EEUU) | N | D150 | D150 vs W | \$25,000 | S |
| Kansal et al. 2012a (Canadá) | S | Dseq | Dseq vs Riva | Dseq dominante | dominante |
| Kansal et al. 2012b (Reino Unido) | S | Dseq | Edad inicial tratamiento < 80 años | | |
| | | | Dseq vs W | £ 4,831 | S |
| | | | Dseq vs no aplicar terapia | Dseq dominante | S dominante |
| | | | Edad inicial tratamiento ≥ 80 años | | |
| Dseq vs W | £ 7,090 | S | | | |
| Langkilde et al. 2012 (Dinamarca) | S | Dseq | Dseq vs W | € 6,95 | S |
| Lee et al. 2012b (EEUU) | N | Riva | Riva vs W | \$US 27,498 | S |
| Lee et al. 2012c (EEUU) | N | Apix | Apix vs W | Apix dominante | dominante |
| You et al. 2012 (China) | N | D110 | D110 vs D150 | D110 dominado | dominado |
| | | D150 | D150 vs Wgg | \$US 13,810 | S |
| | | | W vs Wgg | W dominado | dominado |

| Estudio (País) | Financiado Industria | ACOD | Comparación | RCEI | ¿Coste-efectivo? |
|--------------------------------------|----------------------|------------------------------|--|--|------------------|
| Ademi et al. 2013 (Australia) | S | Apix | Apix vs W | \$AUD 13,344 | S |
| Andrikopoulos et al. 2013 (Grecia) | S | D110 D150 | D110 vs W D150 vs W | € 16,65 € 11,40 | S S |
| Bergh et al. 2013 (Sudáfrica) | S | Dseq | Dseq vs W | ZAR 93,290 | ¿? |
| Canestaro et al. 2013 (EEUU) | N | Apix D150 Riva | Apix vs W D150 vs W Riva vs W | \$US 93,063 \$US 140,557 \$US 111,465 | S N N |
| Coyle et al. 2013 (Canadá) | N | Apix D110 D150 Riva | Apix vs W D110 vs W D150 vs W Riva vs W | \$CAD 24,312 \$CAD 66,354 \$CAD 20,797 \$CAD 55,757 | S N S N |
| Davidson et al. 2013 (Suecia) | S | Dseq | Dseq vs W | € 7,74 | S |
| Harrington et al. 2013 (EEUU) | N | Apix D150 Riva | Apix vs W D150 vs W Riva vs W | \$US 15,026 \$US 11,150 \$US 3,190 | S S S |
| Kleintjens et al. 2013 (Bélgica) | S | Riva | Riva vs W | € 8,81 | S |
| Nshimyumukiza et al. 2013 (Canadá) | N | D150 | D150 vs W Wgg vs W | \$CAD 4,765 Wgg dominado | S dominado |
| Pletscher et al. 2013 (Suiza) | S | D110 D150 Dseq | D110 vs W D150 vs W Dseq vs W | CHF 25,108 CHF 9,702 CHF 10,215 | S S S |
| Singh et al. 2013 (Canadá) | N | Dseq | Dseq vs W LAA vs W | \$CAD 46,560 \$CAD 41,565 | S S |
| Wouters et al. 2013 (Bélgica) | S | Dseq | Dseq vs W | € 2,81 | S |
| Baron Esquivias et al. 2014 (España) | S | Apix | Apix vs Acenocumarol | € 12,83 | S |
| Chang et al. 2014 (Taiwán) | S | Dseq | Dseq vs W | \$US 10,551 | S |
| Chevalier et al. 2014 (Francia) | S | Dseq | Dseq vs W | € 15,84 | S |
| Clemens et al. 2014 (EEUU) | S | D150 | Edad <75 años | | |
| | | | D150 vs W | \$US 52,773 | S |
| | | | Edad ≥75 años | | |

| Estudio (País) | Financiado Industria | ACOD | Comparación | RCEI | ¿Coste-efectivo? |
|-----------------------------------|----------------------|----------|--------------|----------------|------------------|
| | | | D150 vs W | \$US 65,946 | S |
| Dorian et al. 2014 (Reino Unido) | S | Apix | Apix vs W | £ 11,909 | S |
| Janzic et al. 2014 (Reino Unido) | N | Apix | Apix vs W | € 15,68 | S |
| | | D150 | D150 vs W | € 16,96 | S |
| | | Edox | Edox vs W | € 18,99 | S |
| | | Riva | Riva vs W | € 66,33 | N |
| | | Wgg vs W | € 6,96 | S | |
| Kongnakorn et al. 2014a (Bélgica) | S | Apix | Apix vs W | € 7,33 | S |
| Kongnakorn et al. 2014b (Bélgica) | S | Apix | Apix vs W | € 7,21 | S |
| | | D110 | D110 vs W | € 13,56 | S |
| | | Dseq | Dseq vs W | € 7,59 | S |
| | | Riva | Riva vs W | € 7,77 | S |
| Kourlaba et al. 2014 (Grecia) | S | Riva | Riva vs W | Riva dominante | Dominante |
| Krejczy et al. 2014 (Alemania) | N | Apix | Apix vs W | € 57,25 | N |
| | | D110 | D110 vs W | € 294,35 | N |
| | | D150 | D150 vs W | € 163,18 | N |
| | | Riva | Riva vs W | € 133,93 | N |
| Lanitis et al. 2014a (Suecia) | S | Apix | Apix vs W | SEK 33,458 | S |
| Lanitis et al. 2014b (Francia) | S | Apix | Apix vs W | € 12,23 | S |
| | | D110 | D110 vs W | € 30,83 | S |
| | | D150 | D150 vs W | € 18,98 | S |
| | | Dseq | Dseq vs W | € 19,21 | S |
| | | Riva | Riva vs W | € 17,53 | S |
| Lip et al. 2014 (Reino Unido) | S | Apix | Apix vs D110 | £ 4,497 | S |
| | | | Apix vs Dseq | £ 9,611 | S |
| | | | Apix vs Riva | £ 5,305 | S |
| Mensch et al. 2014 (Alemania) | N | Riva | Riva vs W | € 15,03 | S |
| Morais et al. 2014 (Portugal) | S | Riva | Riva vs W | € 3,90 | S |
| Pink et al. 2014 (Reino Unido) | N | Apix | Apix vs Wgg | £ 19,858 | S |
| | | D150 | Riva vs D150 | Riva dominado | dominado |
| | | Riva | Riva vs Apix | Riva dominado | dominado |
| | | | D150 vs Apix | D150 dominado | dominado |

| Estudio (País) | Financiado Industria | ACOD | Comparación | RCEI | ¿Coste-efectivo? |
|---|----------------------|------------------------------|--------------------------|----------------|------------------|
| Rognoni et al. 2014a (Italia) | N | Apix D150 Riva | CHADS2≤1 | | |
| | | | Apix vs W | € 9,63 | S |
| | | | D150 vs W | € 7,32 | S |
| | | | CHADS2=2 | | |
| | | | Apix vs W | € 9,66 | S |
| | | | D150 vs W | € 7,61 | S |
| Riva vs W | € 20,09 | S | | | |
| | | | CHADS2≥3 | | |
| | | | Apix vs W | € 4,72 | S |
| | | | D150 vs W | € 12,03 | S |
| | | | Riva vs W | € 13,06 | S |
| Rognoni et al. 2014b (Italia) | N | Edox | Edox vs W | € 7,71 | S |
| Stevanovic et al. 2014 (Países Bajos) | S | Apix | Apix vs W | € 10,58 | S |
| Verhoef et al. 2014 (Países Bajos, Reino Unido) | N | Apix D150 Riva | Países Bajos | | |
| | | | Apix vs W | € 13,02 | S |
| | | | D150 vs W | € 14,63 | S |
| | | | Riva vs W | € 34,25 | N |
| | | | Reino Unido | | |
| | | | Apix vs W | € 11,47 | S |
| | | | D150 vs W | € 11,17 | S |
| | | | Riva vs W | € 16,95 | S |
| Wang et al. 2014 (Singapur) | N | D110 | D110 vs W | D110 dominado | dominado |
| | | D150 | D150 vs W | \$SG 218,762 | N |
| | | Riva | Riva vs W | \$SG 29,697 | S |
| Wisloff et al. 2014 (Noruega) | N | Apix D110 Dseq Riva | Medium risk ² | | |
| | | | Apix vs W | € 19,00 | S |
| | | | D110 vs W | € 66,12 | S |
| | | | Dseq vs W | € 15,92 | S |
| | | | Riva vs W | € 29,99 | S |
| | | | High risk ³ | | |
| | | | Apix vs W | Apix dominante | dominante |
| | | | D110 vs W | € 37,25 | S |
| | | | Dseq vs W | Dseq dominante | dominante |
| | | | Riva vs W | € 20,49 | S |
| Wu et al. 2014 (China) | N | Riva | Riva vs W | \$US 153,944 | N |

| Estudio (País) | Financiado Industria | ACOD | Comparación | RCEI | ¿Coste-efectivo? |
|---------------------------------|----------------------|------------------------------|--|--|--|
| Zheng et al. 2014 (Reino Unido) | S | Apix Dseq Riva | Dseq vs W Dseq vs Apix Dseq vs Riva | Dseq dominante Dseq dominante Dseq dominante | dominante dominante dominante |
| CADTH 2013 (Canadá) | N | Apix D110 D150 Riva | CHADS2<2 | | |
| | | | D150 vs W D150 vs Apix D110 vs Apix D110 vs D150 | \$CAD 20,845 D150 dominante D110 dominado D110 dominado | S dominante dominado dominado |
| | | | CHADS2≥2 | | |
| | | | D150 vs W Apix vs W D110 vs D150 D110 vs Apix Riva vs D150 Riva vs Apix | \$CAD 17,795 \$CAD 17,799 D110 dominado D110 dominado Riva dominado Riva dominado | S S dominado dominado dominado dominado |
| NICE 2012 (Reino Unido) | N ^a | D110 D150 Dseq | D110 vs W D150 vs W Dseq vs W (edad inicial < 80 años) Dseq vs W (edad inicial ≥ 80 años) | £ 18,691 £ 6,264 £ 7,314 £ 7,873 | S S S S |
| NICE 2012 (Reino Unido) | N ^a | Riva | Riva vs W | £ 18,883 | S |
| NICE 2013 (Reino Unido) | N ^a | Apix | Apix vs W | £ 18,691 | S |

* El estudio presenta dos valores límites del RCEI £20,000 y £30,000, por lo que los dos estudios son coste-efectivos si se considera el segundo valor límite.

¿? El estudio no da información sobre cual el límite superior para que la comparación se considere coste-efectiva.

^a Según la metodología NICE, el modelo fue propuesto por las industria farmacéutica pero fue sometido a una revisión extensiva por personas/expertos independientes.

Apix: apixabán 5mg dos veces al día; D110: dabigatrán 110 mg dos veces al día; D150: dabigatrán 150 mg dos veces al día; Dseq: dabigatrán secuencial (150 mg dos veces al día hasta los 80 años, 110 mg dos veces al día después de los 80 años); Edox: edoxabán 60 mg una vez al día; Riva: rivaroxabán 20 mg una vez al día; W: warfarina; Wgg: warfarina (dosis guiada por genotipo)

ANEXO IV. Estudios económicos a partir del 2015 – fibrilación auricular

Tabla 16. Resumen de los estudios identificados que tratan la AF (actualización de Liberato et al. 2015 [44]).

| Estudio (País) | Financiado Industria | ACOD | Comparación | RCEI | ¿Coste-efectivo? |
|--|----------------------|------|---------------|--|------------------|
| van Hulst et al. 2018 (Holanda) | S | Dseq | Dseq vs Ace* | Dabi dominante | Dominante |
| Athanasakis et al. 2017 (Grecia) | S | Apix | Apix vs War | 14.478 € | S |
| Cowper et al. 2017 (EEUU) | S | Apix | Apix vs War | USD 53.925 | S |
| Hernández et al. 2017 (EEUU) | N | Edox | Edox vs War | \$US 77.565 | S |
| | | Apix | Apix vs Edox | \$US 108.631 | N |
| | | D150 | Apix vs War | \$US 84.128 | S |
| | | D110 | Riva vs Apix | Riva dominado | Dominado |
| | | Riva | D110 vs Apix | D110 dominado | Dominado |
| | | | D150 vs Apix | D150 dominado | Dominado |
| | | | Riva vs Dabi | Riva dominado | Dominado |
| Liu et al. 2017 (Taiwán) | S | Apix | Apix vs War | USD 39.351 | S |
| | | D110 | D110 vs Apix | USD 27.039 | S |
| | | D150 | D150 vs Apix | USD 41.298 | S |
| | | Riva | Riva vs Apix | USD 48.896 | S* |
| Monreal-Bosch et al. 2017 (España) | S | Apix | Apix vs Aceno | 8.039 € | S |
| | | Dseq | Dseq vs Aceno | 6.397 € | S |
| | | Riva | Riva vs Aceno | 29.957 € | S |
| | | | Dseq vs Apix | Dseq dominante | Dominante |
| | | | Dseq vs Riva | Dseq dominante | Dominante |
| Sterne et al. 2017 (Reino Unido) y López-López et al. 2017 (Reino Unido) | CI | Apix | Apix vs War | Diferencia de costes: £ -1.078. Diferencia de AVAC: 0.323 | Dominante |
| | | D150 | D150 vs War | Diferencia de costes: £ -1.354. Diferencia de AVAC: 0.251 | Dominante |
| | | Riva | Edox vs War | Diferencia de costes: £ -433. Diferencia de AVAC: 0.239 | Dominante |
| | | Edox | Riva vs War | Diferencia de costes: £ 422. Diferencia de AVAC: 0.285 | S |
| Vilain et al 2017 (Taiwán) | N | Edox | Edox vs War | | |
| | | | CHADS2 >=2 | USD 12.902 | S |
| | | | CHADS2 2-3 | USD 13.241 | S |

| Estudio (País) | Financiado Industria | ACOD | Comparación | RCEI | ¿Coste-efectivo? | |
|----------------------------------|----------------------|------------|----------------------------|----------------------------|------------------|--|
| van Hulst et al. 2018 (Holanda) | S | Dseq | Dseq vs Ace* | Dabi dominante | Dominante | |
| | | | CHADS2 4-6 | USD 12.745 | S | |
| | | | AVK-paciente inexperto | USD 11.167 | S | |
| | | | AVK-paciente experto | USD 14.387 | S | |
| Hallinen et al. 2016 (Finlandia) | S | Apix | Apix vs War | 1.824 € | S | |
| Li et al 2016 (China) | S | Apix | Apix vs War | USD 7.057 | S | |
| Nguyen et al. 2016 (EEUU) | N | Edox | Edox (60 mg al día) vs War | Edox Dominante | Dominante | |
| Salata et al. 2016 (EEUU) | CI | D150 | D150 vs War | \$35.311 (Part D coverage) | S | |
| Shah et al. 2016 (EEUU) | N | Edox | Edox vs War | \$27.643 | S | |
| | | Apix | Apix vs War | \$25.816 | S | |
| | | D150 | D150 vs War | \$31.435 | S | |
| | | Riva | Riva vs War | \$57.434 | S | |
| Silva et al. 2016 (Portugal) | N | Dabi | Dabi vs Riva | Dabi dominante | Dominante | |
| | | Riva | | | | |
| Triana et al. 2016 (Colombia) | S | D110 | D110 vs War | COP 34.186.731 | S | |
| | S | D150 | D150 vs War | COP 23.078.506 | S | |
| Zhao et al. 2016 (Singapur) | N | Apix | Apix vs War | USD 24.476 | S | |
| | | D110 | D110 vs War | USD 129.246 | N | |
| | | D150 | D150 vs War | USD 41.448 | S | |
| | | Edox | Edox vs War | USD 28.808 | S | |
| | | Riva | Riva vs War | USD 26.824 | S | |
| | | | Edad 65-74 años | | | |
| | | | Apix vs War | USD 23,386 | S | |
| | | | D110 vs War | USD 74.167 | N | |
| | | | D150 vs War | USD 49.737 | S | |
| | | | Edox vs War | USD 24.891 | S | |
| | | | Riva vs War | USD 25.331 | S | |
| | | | Edad 75-84 años | | | |
| | | | Apix vs War | USD 18.751 | S | |
| | | | D110 vs War | USD 113.400 | N | |
| | D150 vs War | USD 65.731 | N | | | |
| | Edox vs War | USD 24.913 | S | | | |
| | Riva vs War | USD 28.514 | S | | | |
| Ademi et al. 2015 (Australia) | CI | Apix | Apix vs War | AUD 13.679 | S | |
| Athanasakis et al. 2015 (Grecia) | S | Apix | Apix vs D110 | 9.907 € | S | |
| | | D110 | Apix vs D150 | 13.727 € | S | |
| | | D150 | Apix vs Riva | 6.936 € | S | |
| | | Riva | | | | |

| Estudio (País) | Financiado Industria | ACOD | Comparación | RCEI | ¿Coste-efectivo? |
|--|----------------------|------|-----------------------------|----------------|------------------|
| van Hulst et al. 2018 (Holanda) | S | Dseq | Dseq vs Ace* | Dabi dominante | Dominante |
| Barón et al. 2015 (España) | S | Apix | Apix vs Aceno | 12.825 € | S |
| Costa et al. 2015 (Portugal) | S | Apix | Apix vs War | € 5.529 | S |
| | | Dabi | Apix vs Dabi | € 9.163 | S |
| | | Riva | Apix vs Riva | Apix dominante | Dominante |
| de Souza et al. 2015 (Brasil) | S | D150 | D150 vs War | USD 14.837 | S |
| Giorgi et al. 2015 (Argentina) | S | Apix | Apix vs War | USD 786 | S |
| Janzic et al. 2015 (Eslovenia) | N | Dabi | Dabi vs War | 16.959 € | S |
| | | Riva | Riva vs War | 66.328 € | N |
| | | Apix | Apix vs War | 15.679 € | S |
| | | Edox | Edox vs War | 18.994 € | S |
| Kamae et al. 2015 (Japón) | S | Apix | Apix vs War | USD 21.357 | S |
| Krejczy et al. 2015 (Alemania) | CI | Edox | Edox (30 mg al día) vs War | 68.275 € | N |
| | | D110 | Edox (60 mg al día) vs War | 50.411 € | S** |
| | | D150 | D110 vs War | 294.349 € | N |
| | | Riva | D150 vs War | 163.184 € | N |
| | | Apix | Riva vs War | 133.926 € | N |
| | | | Apix vs War | 57.245 € | N |
| Lip et al. 2015 (Reino Unido) | S | Apix | Apix vs Edox (30 mg al día) | Apix dominante | Dominante |
| | | Edox | Apix vs Edox (60 mg al día) | £ 6.703 | S |
| Magnuson et al. 2015 (EEUU) | S | Edox | Edox vs War | | |
| | | | War (CrCl ≤95 ml/min) | USD 36.862 | S |
| | | | CHADS2 2-3 | USD 37.277 | S |
| | | | CHADS2 4-6 | USD 35.776 | S |
| | | | AVK-paciente inexperto | USD 30.964 | S |
| | | | AVK-paciente experto | USD 50.332 | S |
| Mensch et al. 2015 (Alemania) | N | Riva | Riva vs War | 15.207 € | S |
| Rognoni et al. 2015 (Italia) | N | Edox | Edox vs War | 7.713 € | S |
| González-Juanatey et al. 2012 (España) | CI | Dseq | Dseq vs War | 17.581 € | S |

S*: en el estudio considera varios valores límites del RCEI. La comparación entre el rivaroxabán y el apixabán sería coste-efectivo considerando el límite de USD 50.000/AVAC.

S**: hemos considerado que el resultado es coste-efectivo si excede en menos de un 5% el límite establecido del RCEI (50.000€/AVAC en este caso).

Ace*: en el estudio el coste del AVK se calcula como la media pesada de los costes del acenocumarol y el fenprocumon (77.5% y 22.5% respectivamente).

CI: estudios que no declaran estar financiados por la industria pero sí que existen conflictos de interés por parte de los autores.

Ace: acenocumarol; Apix: apixabán 5mg dos veces al día; D110: dabigatrán 110 mg dos veces al día; D150: dabigatrán 150 mg dos veces al día; Dabi: dabigatrán (dosis utilizada no informada); Dseq: dabigatrán Secuencial (150 mg dos veces al día hasta los 80 años, 110 mg dos veces al día después de los 80 años); Edox: edoxabán 60 mg una vez al día; Riva: rivaroxabán 20 mg una vez al día; War: warfarina;

Nota: en Sterne et al. 2017 no se calcula el RCEI como medida de coste-efectividad sino que utilizan el "Incremental Net Benefit".

ANEXO V. Evaluaciones económicas en VTE

De los 6 estudios donde la warfarina está involucrada, 4 evaluaron el coste efectividad de la estrategia de utilizar ACOD frente a la de utilizar warfarina. Estos 4 estudios comprenden un total de 10 comparaciones. En 7 de ellas los ACOD resultaron ser coste-efectivos frente a la warfarina, en un caso el eivaroxabán resultó ser dominante, y tanto el dabigatrán (150 mg dos veces al día) como el edoxabán resultaron estar dominados por la warfarina. Uno de los estudios evaluó la ratio de coste efectividad del dabigatrán frente a la warfarina pero cuando esta última es monitorizada por el propio paciente. En este caso el dabigatrán resultó dominado. Por otro lado, un estudio consideró la estrategia de administrar enoxaparina seguida de warfarina (Enox/War) frente a la de utilizar apixabán. En este caso, el apixabán resultó ser una alternativa coste-efectiva. Un total de 4 estudios consideraron la comparación entre una estrategia de administrar enoxaparina seguida de acenocumarol (Enox/Ace) frente a la administración de ACOD. En 2 de ellos el ACOD comparado fue el rivaroxabán y se distinguió entre TVP y EP, haciendo un total de 4 comparaciones. En 3 de estas comparaciones, el rivaroxabán resultó ser una alternativa dominante frente al Enox/Ace, mientras que el rivaroxabán resultó ser coste efectivo en el otro caso. En los otros 2 estudios, se consideró el apixabán frente al Enox/Ace, resultando el primero ser dominante. Otro estudio analizó la estrategia de utilizar el dabigatrán frente al acenocumarol siendo el dabigatrán dominante.

Tabla 17. Resumen de los estudios económicos identificados que tratan la VTE.

| Estudio (País) | Financiado Industria | ACOD | Comparación | RCEI | ¿Coste-efectivo? |
|-----------------------------------|----------------------|------|------------------------|--|------------------|
| De Jong et al. 2017 (Holanda) | S | Apix | Apix vs Nad/Ace* | Apix dominante | Dominante |
| Gourzoulidis et al. 2017 (Grecia) | S | Riva | Riva vs Enox/Ace (TVP) | Riva dominante | Dominante |
| | | | Riva vs Enox/Ace (EP) | 177 | S |
| Sterne et al. 2017 (Reino Unido) | CI | Apix | VTE (acute treatment) | | |
| | | D150 | D150 vs War | Diferencia de costes: £ 12. Diferencia de AVAC: 0.0 | Dominado* |

| Estudio (País) | Financiado Industria | ACOD | Comparación | RCEI | ¿Coste-efectivo? |
|----------------------------------|----------------------|------|--|--|------------------|
| | | Riba | Riva vs War | Diferencia de costes: £ 102. Diferencia de AVAC: 0.01 | S |
| | | Edox | Apix vs War | Diferencia de costes: £ 31. Diferencia de AVAC: 0.04 | S |
| | | | Edox vs War | Diferencia de costes: £ 24. Diferencia de AVAC: -0.01 | Dominado |
| Quon et al. 2016 (Canadá) | S | Apix | Apix vs Enox/War | CAD 4.828 | S* |
| | | | Apix vs Riva | Apix dominante | Dominante |
| | | | Apix vs D150 | Apix dominante | Dominante |
| Jugrin et al. 2016 (Reino Unido) | S | Dabi | Dabi vs Riva | Dabi dominante en todos los casos | Dominante |
| | | Riva | | | |
| Elías et al. 2016 (España) | S | Apix | Apix vs Enox/Ace | Apix dominante | Dominante |
| Carles et al. 2015 (España) | S | Dabi | Dabi vs War* (monitorizada por paciente) | Dabi dominado | Dominado |
| Van Leent et al. 2015 (Holanda) | N | D150 | D150 vs Ace** | Dabi dominante | Dominante |
| Preblich et al. 2015 (EEUU) | S | Edox | Edox vs War | USD 22.057 | S |
| Jugrin et al. 2015 (Reino Unido) | S | Dabi | Dabi vs War (VTE tratamiento hasta 6 meses) | 767 | S |
| | | | Dabi vs War (VTE tratamiento hasta 24 meses (anticoagulación extendida)) | 7877 | S |
| | | | Dabi vs War (DVT) | 533 | S |
| | | | Dabi vs War (PE) | 1191 | S |
| Jiménez et al. 2015 (España) | S | Riva | Riva vs Enox/Ace (TVP) | Riva dominante | Dominante |
| | | | Riva vs Enox/Ace (EP) | Riva dominante | Dominante |

| Estudio (País) | Financiado Industria | ACOD | Comparación | RCEI | ¿Coste-efectivo? |
|---|----------------------|------|------------------|---|------------------|
| Santos et al. 2014 (Portugal) | S | Riva | Riva vs Enox/War | Riva dominante | Dominante |
| Monreal et al. 2013 (España, Francia, Italia) | S | Riva | Riva vs D220 | Riva dominante (en los 3 países y tanto para THR como para TKR) | Dominante |
| Seaman et al. 2013 (EEUU) | N | Riva | Riva vs War | Riva dominante | Dominante |

Ace*: en el estudio el coste del AVK se calcula como la media pesada de los costes del acenocumarol y el fenprocumon (77.1% y 22.9% respectivamente).

Ace**: en el estudio el coste del AVK se calcula como la media pesada de los costes del acenocumarol y el fenprocumon (80% y 20% respectivamente).

War*: el coste utilizado en los cálculos es el del acenocumarol.

CI: estudios que no declaran estar financiados por la industria pero sí que existen conflictos de interés por parte de los autores.

Ace: acenocumarol; Apix: apixabán 5mg dos veces al día; D110: dabigatrán 110 mg dos veces al día; D150: dabigatrán 150 mg dos veces al día; D220: dabigatrán 220 mg una vez al día; Dabi: dabigatrán (dosis utilizada no informada); Dseq: dabigatrán Secuencial (150 mg dos veces al día hasta los 80 años, 110 mg dos veces al día después de los 80 años); Edox: edoxabán 60 mg una vez al día; Riva: rivaroxabán 20 mg una vez al día; Nad: nadroparin; W: warfarina.

Nota: en Sterne et al. 2017 no se calcula el RCEI como medida de coste-efectividad sino que utilizan el "Incremental Net Benefit".