



**Análisis de Costo Utilidad Apixaban, Dabigatrán, Rivaroxabán, Comparado con Warfarina para el Tratamiento de la Fibrilación Auricular No Valvular en Pacientes Adultos Mayores de 60 años en Colombia**

Gustavo Alberto Salazar Arias

Margarita Maria Piedrahita Correa

Monografía presentada para optar al título de Especialista en Evaluación Económica en Salud

Asesor

Oscar Andrés Gamboa Garay

Universidad de Antioquia  
Facultad de Ciencias Económicas

Especialización en Evaluación Económica en Salud

Medellín, Antioquia, Colombia

2022

<b>Cita</b>	(Salazar Arias & Piedrahita Correa, 2022)
<b>Referencia</b> <b>Estilo APA 7</b> <b>(2020)</b>	Salazar Arias, G.A, & Piedrahita Correa, M. M. (2022). <i>Análisis de Costo utilidad Apixaban, Dabigatrán, Rivaroxabán, Comparado con Warfarina para el Tratamiento de la Fibrilación Auricular No Valvular en Pacientes Adultos Mayores de 60 años en Colombia</i> [Trabajo de grado especialización]. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.



Especialización en Evaluación Económica en Salud, Cohorte II.



Centro de Documentación Economía

**Repositorio Institucional:** <http://bibliotecadigital.udea.edu.co>

Universidad de Antioquia - [www.udea.edu.co](http://www.udea.edu.co)

**Rector:** John Jairo Arboleda Céspedes.

**Decano/Director:** Sergio Iván Restrepo Ochoa.

**Jefe departamento:** Wilman Arturo Gómez Muñoz.

El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Antioquia ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por los derechos de autor y conexos.

## **Agradecimientos**

Agradecemos al Dr. Oscar Andrés Gamboa Garay por el apoyo que nos brindó durante la realización de esta evaluación económica

# Contenido

Resumen.....	7
Abstract .....	8
Introducción .....	10
Metodología.....	12
Análisis .....	21
Resultados.....	23
Discusión .....	26
Conclusión .....	27
Referencias .....	29

# Lista de tablas

Tabla 1. Probabilidades de Transición para Warfarina .....	16
Tabla 2. Probabilidades de Transición para Apixaban .....	16
Tabla 3. Probabilidades Transición Dabigatran .....	17
Tabla 4. Probabiliades de Transición para Rivaroxaban .....	18
Tabla 5. Utilidades.....	19
Tabla 6. Costos .....	21
Tabla 7. Costos Estados de Salud .....	21
Tabla 8. Resultados del Caso Base .....	24
Tabla 9. Resultados Caso Base con Descuento en AVAC.....	24

# Lista de Figuras

Figura 1. Modelo de Markov 1 .....	14
Figura 2. Curva de Aceptabilidad 1 .....	25
Figura 3. Frontera de Aceptabilidad 1 .....	26

## Resumen

**Introducción:** La fibrilación auricular no valvular (FANV) es el tipo más común de arritmia cardíaca (Cubillos, Haddad, Kuznik, & Mould-Quevedo, 2014); siendo la complicación más frecuente los fenómenos trombo embólicos, para lo cual el principal abordaje es la anticoagulación, apareciendo la Warfarina como la primera opción y posteriormente los DOAC (Direct Oral Anti-Coagulants). En dos análisis de costo efectividad realizados por el Instituto de Evaluaciones en Tecnologías en Salud (IETS) se concluyó la no costo efectividad de apixaban, dabigatrán y rivaroxabán (DOAC) frente a Warfarina, sin embargo, en la circular 12 de agosto del 2021 de la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos (Ministerio de Salud y Protección Social, 2021), se regularon los precios de los DOAC, lo que hace relevante un nuevo análisis.

**Objetivos:** Determinar la costo utilidad de apixaban, dabigatrán y rivaroxabán Vs Warfarina para la prevención de eventos tromboembólicos asociados a la FANV en mayores de 60 años en Colombia.

**Materiales y métodos:** Se desarrollo un estudio de costo utilidad desde la perspectiva del tercer pagador. Para el estudio se construyó un modelo de Markov de la historia natural de la FANV estimando los años de vida ajustados por calidad (AVAC), y los costos médicos directos de la Warfarina y los DOAC para un horizonte temporal de 20 años. Se calcularon razones de costo efectividad incremental y se realizaron análisis de sensibilidad determinísticos y probabilísticos. Un umbral de \$ 17.908.453 se usó para definir si una alternativa era costo efectiva. Se aplico tasa de descuento del 5% a los costos y resultados en salud.

**Resultados:** Los DOAC vs Warfarina no son costo efectivos con un umbral de disposición a pagar igual o menor a \$ 17.908.453 al aumentar este umbral alrededor de 35 millones de pesos, el dabigatrán y apixaban comienzan a ser costo efectivos.

**Conclusión:** Los DOAC son más seguros frente a la Warfarina en prevenir fenómenos hemorrágicos, pero a los precios actuales no son costos efectivos desde la perspectiva del Sistema General de Seguridad Social de Colombia

*Palabras clave:* Fibrilación atrial, apixaban, dabigatrán, rivaroxabán, Warfarina, análisis de costo efectividad, evaluación económica



## Abstract

**Introduction:** non-valvular atrial fibrillation (NVAf) is the most common type of cardiac arrhythmia (1). Its main approach is anticoagulation, being Warfarin the first option, and later, DOAC (Direct Oral Anti-Coagulants) were available. Two cost-effectiveness analyzes carried out by the Institute for Health Technology Assessments (IETS) concluded the non-cost effectiveness of apixaban, dabigatran and rivaroxaban (DOAC) compared to Warfarin, however, in the circular dated August 12, 2021, DOAC prices were regulated, which makes a new analysis relevant.

**Objectives:** determining the cost utility of apixaban, dabigatran and rivaroxaban Vs Warfarin for the prevention of thromboembolic events associated with NVAf in people over 60 years of age in Colombia.

**Materials and methods:** using a Markov model, health outcomes were estimated in quality-adjusted life years (QALYs), and direct medical costs of warfarin and DOAC.

**Results:** the DOAC Vs Warfarin are not cost effective with a willingness to pay a threshold equal to or less than \$17,908,453. By increasing this threshold around 35 million pesos, apixaban and dabigatran becomes the cost effective options.

**Conclusion:** DOACs are safer than Warfarin in preventing hemorrhagic phenomena, but at current prices they are not cost effective. from the perspective of the General Social Security System of Colombia

*Keywords:* atrial fibrillation, apixaban, dabigatran, rivaroxaban, warfarine, Cost-Benefit Analysis, Economic evaluation

## Introducción

La fibrilación auricular (FA) es el tipo más común de arritmia cardíaca, en su clasificación no valvular, es la que se da en ausencia de valvulopatía mitral reumática, presencia de válvula cardíaca protésica o reparación de la válvula mitral (Colegio Colombiano de Electrofisiología Cardiovascular, 2016).

Su prevalencia aumenta con la edad, afectando alrededor del 3% de los hombres y el 2% de las mujeres con edades entre 65 y 69 años y aproximadamente el 10% de los adultos de 85 años o más. La fibrilación auricular aumenta 5 veces el riesgo de accidente cerebrovascular, 3 a 4 veces el riesgo de desarrollar falla cardíaca y dos veces el riesgo de morir respecto a los pacientes que tienen ritmo sinusal (Colegio Colombiano de Electrofisiología Cardiovascular, 2016).

Para Colombia se calcula una prevalencia de 0.4% en el grupo poblacional de 40 a 49 años, 0,72% de 50 a 59 años, 2.26% de 60 a 69 años, 4,94% de 70 a 79 años y 8.17% en mayores de 80 años (Cubillos, Haddad, Kuznik, & Mould-Quevedo, 2014).

Dado el fenómeno de transición demográfica que experimentamos en nuestro país, se prevé un aumento en la prevalencia de esta patología con una mayor carga de morbilidad y de impacto económico sobre el sistema de salud.

La importancia de la fibrilación auricular radica en su asociación con desenlaces que afectan la supervivencia y la calidad de vida como son la muerte, accidentes cerebrovasculares, infarto agudo de miocardio y hospitalización entre otros (Colegio Colombiano de Electrofisiología Cardiovascular, 2016). Cuando se presentan este tipo de desenlaces se asocia a mayor impacto en el costo de la enfermedad, según un estudio de carga económica de la FA, realizado sobre una población de pacientes de una aseguradora colombiana; el costo anual de un paciente con fibrilación auricular diagnosticada correctamente es de \$6.218.179, el de un paciente con evento tromboembólico agudo o signos inespecíficos como primera manifestación de la enfermedad es de \$23.665.300, y el de un paciente con un infarto previo al diagnóstico de fibrilación auricular es de \$37.493.968 (Mendoza, Romero, Lancheros, Alfonso, & Huérfano, 2020).

Uno de los principales abordajes terapéuticos en los pacientes con fibrilación auricular es la anticoagulación para la prevención de eventos tromboembólicos; la primera opción que apareció fue la Warfarina, la cual es altamente efectiva, pero con un mayor riesgo de sangrado, no es fácil de controlar su margen terapéutico y requiere controles casi de manera semanal con INR con los costos e interferencias que esto implica para la calidad de vida del paciente. Mas recientemente aparece una nueva clase de anticoagulantes orales no vitamina K dependientes, denominados DOAC por su sigla en inglés (Direct Oral Anti-Coagulants), los cuales no requieren monitorización con INR y tienen un menor riesgo de hemorragia (European Society of Cardiology, 2021).

Los anticoagulantes orales directos, fueron incluidos en el Plan de Beneficios en Salud en la Resolución 2292 de 2021 (Ministerio de Salud y Protección Social, 2021).

En el año 2016 el Instituto de Evaluaciones en Tecnologías en Salud realizó un análisis de costo efectividad de estos medicamentos, en el cual concluyen “Los nuevos anticoagulantes orales son más costosos, pero más efectivos que el tratamiento con Warfarina. La relación de costo-efectividad incremental oscila entre \$ 74.462.000 para dabigatrán 150 mg, \$ 97.501.541 para apixaban y 72.107.742 para dabigatrán 110 mg; es decir, a los precios actuales, estas no serían alternativas costo-efectivas para un umbral equivalente a 3 veces el PIB per cápita” (Instituto de Evaluación Económica en Salud, 2016).

Dado que en la circular 12 de agosto de 2021, se regularon los precios de los inhibidores directos de la coagulación en Colombia (Ministerio de Salud y Protección Social, 2021), es relevante realizar nuevamente este análisis, desde la perspectiva del tercer pagador, la cual en el contexto colombiano es el Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS).

El presente estudio tuvo como objetivo realizar un análisis de Costo utilidad de apixaban, dabigatrán y rivaroxabán, comparado con Warfarina para el tratamiento de la fibrilación auricular no valvular en pacientes adultos mayores de 60 años en Colombia donde se evaluaron los costos médicos directos con un horizonte temporal de 20 años y una tasa de descuento equivalente al 5% anual tanto para los costos como para los desenlaces en salud atendiendo a las recomendaciones del Manual de Evaluación de Tecnológica en Salud del IETS (Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, 2014).

## Metodología

**Tipo de evaluación económica propuesta:** Análisis de Costo utilidad

**Población objetivo:** adultos mayores de 60 años con fibrilación auricular no valvular con indicación médica de anticoagulación

En el presente análisis se evalúa el uso de anticoagulantes en prevención de fenómenos tromboembólicos, la indicación de anticoagulación se da a través del score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc, el cual calcula el riesgo de accidente cerebrovascular en el próximo año, a partir de factores de riesgo como la edad, historia de insuficiencia cardiaca, hipertensión arterial, antecedente de accidentes cerebrovasculares, trombo embolismo pulmonar o isquemia cerebral transitoria previa, historia de enfermedad vascular, diabetes y género femenino (European Society of Cardiology, 2021).

**Intervención:** Apixaban, dabigatrán y rivaroxabán

**Comparador:** Warfarina.

**Perspectiva:** La perspectiva de esta evaluación económica es la de tercer pagador, la cual en el contexto colombiano es el Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS).

**Horizonte temporal:** para evaluar los costos y los resultados en salud derivados de las intervenciones, se usó un horizonte temporal de 20 años, dado que la población seleccionada es mayor a 60 años se considera este horizonte hasta cumplir su expectativa de vida.

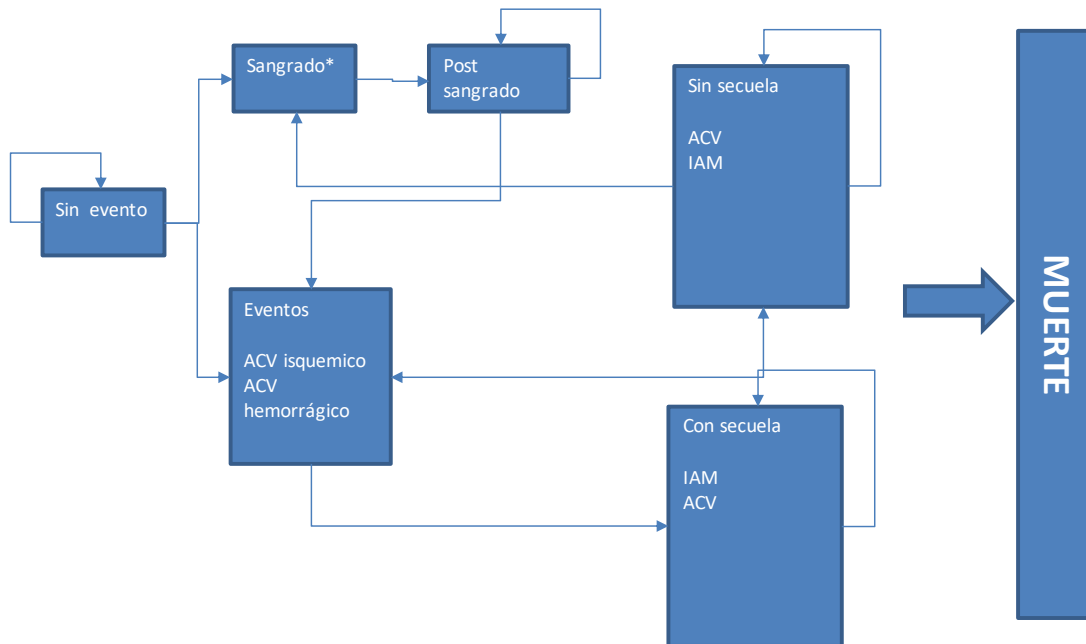
**Tasa de descuento:** En el caso base se asume una tasa de descuento común tanto a los costos como a los desenlaces en salud, equivalente al 5% anual atendiendo a las recomendaciones del Manual metodológico del IETS (Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, 2014).

**Desenlace:** Se evaluaron años de vida ajustados por calidad (AVAC) de acuerdo a la recomendación del Manual de Evaluación de Tecnológica en Salud del IETS (Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, 2014).

**Efectividad:** La efectividad clínica se evaluó a través de una revisión de literatura que incluyó revisiones sistemáticas, metaanálisis y ensayos clínicos aleatorizados con búsquedas realizadas a través de Pubmed, Universidad de York y Cochrane Library, con términos MesH y libres asociados a la población y las intervenciones analizadas.

**Modelo de decisión:** El modelo de decisión se realizó a través de un modelo de Markov, el cual incluye todos los desenlaces esperados y los desenlaces primarios con el reporte de efectividad y seguridad, reflejando la historia natural de la enfermedad.

FIGURA 1. MODELO DE MARKOV 1



Nota: \* En los pacientes con sangrado mayor se cambia el tratamiento a antiagregante

El estado de inicio de los pacientes es “sin evento”, de allí puede pasar a diferentes estados en ciclos de un año, dentro de los cuales se considera el accidente cerebrovascular isquémico, accidente cerebrovascular hemorrágico, infarto agudo de miocardio; para los estados “sangrado mayor” y “hemorragia intracraneana”. De cada uno de estos estados puede transitar a la muerte que es el estado absorbente

Los estados “ACV isquémico”, ACV Hemorrágico, IAM se subdividieron en grupos de acuerdo a si presentaban secuelas o no con unos costos y utilidades diferentes.

### Supuestos del modelo:

- La probabilidad de muerte depende del evento, no de los antecedentes de eventos previos que se tengan
- Los pacientes pueden pasar a estados post evento después de sufrir algún desenlace y en estos casos tienen utilidades diferentes y costos basados en su segundo año de rehabilitación. En los pacientes sin evento y con evento sin

secuela la probabilidad de morir es igual a la estimada para todas las causas para la población colombiana

- El modelo permite la presentación de más de un evento para los estados sin secuela, una vez el paciente desarrolla una secuela, este permanece en el estado post-secuela hasta la muerte
- Se asumió que las probabilidades de los eventos no aumentan por el antecedente de eventos previos
- Cuando el paciente presenta un evento de sangrado mayor se suspende el anticoagulante y pasa a manejo con antiagregante
- Cuando se presenta los eventos IAM, ACV y tromboembolismo pulmonar el paciente continua con el anticoagulante.
- En el estado post sangrado el paciente puede presentar los eventos simulados usando las probabilidades estimadas para los antiagregantes

#### **Insumos del Modelo:**

**Probabilidades:** Para las probabilidades de transición entre estados y las razones de Odds se tomaron de Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis (López-López, Sterne, & Thom, 2017). Las probabilidades de presentación de secuelas posterior a ACV isquémico, hemorrágico se tomaron de Population-based study of acute- and long-term care costs after stroke in patients with AF (Luengo-Fernandez, 2013). La probabilidad de presentación de secuelas posterior a infarto agudo de miocardio se tomó de Determinants and Prognostic Impact of Heart Failure Complicating Acute Coronary Syndromes (Step, Dabbous, & Feldman, 2004).

En el cálculo de las probabilidades se estimaron estas para la warfarina usando la información agregada de los estudios pivotaes (Connolly SJ, 2009) (Granger CB, 2011). A partir de las probabilidades para la Warfarina se estimaron las probabilidades de los DOAC, usando las razones de Odds estimadas para cada anticoagulante en el estudio de López – Lopez y col analysis (López-López, Sterne, & Thom, 2017) como se muestra a continuación:

Probabilidad = probabilidad de Warfarina \* OR del evento para el anticoagulante X

En la **tabla 1, 2, 3 y 4** se muestran las probabilidades de transición usadas en el modelo.



TABLA 1. PROBABILIDADES DE TRANSICIÓN PARA WARFARINA

<b>Probabilidades de transición para Warfarina</b>	<b>Valor esperado</b>	<b>Mín.</b>	<b>Máx.</b>	<b>Distribución</b>	<b>Fuente</b>
ACV isquémico	1,69%	1,52%	1,86%	Beta	(Connolly SJ, 2009)
ACV Hemorrágico	0,38%	0,3%	0,46%	Beta	(Connolly SJ, 2009)
IAM	0,53%	0,44%	0,62%	Beta	(Connolly SJ, 2009)
Sangrado Mayor	18.15%	17.65%	18.65%	Beta	(Connolly SJ, 2009)
Embolismo Sistémico	1,69%	1,52%	1,86%	Beta	(Connolly SJ, 2009)
Hemorragia Intracraneana	0,74%	0,63%	0,85%	Beta	(Connolly SJ, 2009)

TABLA 2. PROBABILIDADES DE TRANSICIÓN PARA APIXABAN

<b>Probabilidades de transición para Apixaban OR</b>	<b>Valor esperado</b>	<b>Mín.</b>	<b>Máx.</b>	<b>Distribución</b>	<b>Fuente</b>
ACV isquémico	0,92	0,74	1,14	Lognormal	(López-López, Sterne, & Thom, 2017)
ACV Hemorrágico	0,42	0,3	0,58	Lognormal	(López-López, Sterne, & Thom, 2017)
IAM	1,02	0,64	1,64	Lognormal	(López-López, Sterne, & Thom, 2017)
Sangrado Mayor	0,71	0,61	0,81	Lognormal	(López-López, Sterne, & Thom, 2017)
Embolismo Sistémico	0,79	0,66	0,94	Lognormal	(López-López, Sterne, & Thom, 2017)
Hemorragia Intracraneana	0,42	0,3	0,58	Lognormal	(López-López, Sterne, & Thom, 2017)

TABLA 3. PROBABILIDADES TRANSICIÓN DABIGATRAN

Probabilidades de transición para Dabigatran OR	Valor esperado	Mín.	Máy.	Distribución	Fuente
<b>ACV isquémico</b>	0,76	0,58	0,98	Lognormal	(López-López, Sterne, & Thom, 2017)
<b>ACV Hemorrágico</b>	0,4	0,27	0,59	Lognormal	(López-López, Sterne, & Thom, 2017)
<b>IAM</b>	1,29	0,96	1,75	Lognormal	(López-López, Sterne, & Thom, 2017)
<b>Sangrado Mayor</b>	0,94	0,81	1,06	Lognormal	(López-López, Sterne, & Thom, 2017)
<b>Embolismo Sistémico</b>	0,65	0,52	0,81	Lognormal	(López-López, Sterne, & Thom, 2017)
<b>Hemorragia Intracraneana</b>	0,4	0,27	0,59	Lognormal	(López-López, Sterne, & Thom, 2017)

TABLA 4. PROBABILIDADES DE TRANSICIÓN PARA RIVAROXABAN

<i>Probabilidades de transición para Rivaroxaban OR</i>	<i>Valor esperado</i>	<i>Mín.</i>	<i>Máx.</i>	<i>Distribución</i>	<i>Fuente</i>
<i>ACV isquémico</i>	0,93	0,74	1,16	Lognormal	(López-López, Sterne, & Thom, 2017)
<i>ACV Hemorrágico</i>	0,65	0,46	0,91	Lognormal	(López-López, Sterne, & Thom, 2017)
<i>IAM</i>	0,8	0,61	1,04	Lognormal	(López-López, Sterne, & Thom, 2017)
<i>Sangrado Mayor</i>	1,03	0,89	1,18	Lognormal	(López-López, Sterne, & Thom, 2017)
<i>Embolismo Sistémico</i>	0,88	0,74	1,03	Lognormal	(López-López, Sterne, & Thom, 2017)
<i>Hemorragia Intracraneana</i>	0,65	0,46	0,91	Lognormal	(López-López, Sterne, & Thom, 2017)

**Ponderación de utilidad:**

Las utilidades se tomaron de Cost-Effectiveness of Rivaroxaban Versus Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation in the Belgian Healthcare Setting (Kleintjens J, 2013), las cuales se muestran en la **tabla 5**.

**TABLA 5. UTILIDADES**

<b>Estado de Salud</b>	<b>Valor Esperado</b>	<b>Min.</b>	<b>Máx.</b>	<b>Distribución</b>	<b>Fuente</b>
<i>Sin evento</i>	0,799	0,635	1	Beta	(Kleintjens J, 2013)
<i>IAM sin secuela</i>	0,799	0,635	1	Beta	(Kleintjens J, 2013)
<i>IAM con secuela</i>	0,667	0,501	0,799	Beta	(Kleintjens J, 2013)
<i>Sangrado</i>	0,618	0,590	0,645	Beta	(Kleintjens J, 2013)
<i>ACV sin secuela</i>	0,641	0,55	0,66	Beta	(Kleintjens J, 2013)
<i>ACV con secuela</i>	0,189	0,142	0,236	Beta	(Kleintjens J, 2013)
<i>HIC</i>	0,6	0,02	0,635	Beta	(Kleintjens J, 2013)
<i>Embolismo</i>	0,679	0,66	0,692	Beta	(Kleintjens J, 2013)

**Costos:**

Los costos evaluados fueron los costos médicos directos; el proceso de identificación, cuantificación y valoración se desarrolló a partir de la combinación de estrategias de microcosteo y macrocosteo, para la identificación se tomaron en cuenta la Guía de Práctica clínica del Colegio Colombiano de Electrofisiología (Colegio Colombiano de Electrofisiología Cardiovascular, 2016) y la Guía de la Sociedad Europea de Cardiología (European Society of Cardiology, 2021).

Para los costos de medicamentos, se realizó consulta de la base de datos reportados en el Sistema de Información de Precios de Medicamentos (SISMED) (Ministerio de Salud y Protección Social, 2022) realizando extracción del periodo enero diciembre de 2021 y filtrando por principio activo (apixaban, dabigatrán, rivaroxabán, Warfarina), se aplicaron filtros en la columna E Rol Actor Reportante: 1. Elabora o importa el medicamento; columna G Tipo de operación: Operación de venta, Columna I Tipo de transacción: Transacción Primaria Institucional; se calculó el precio mínimo por unidad de dispensación (miligramos) y estos valores se ponderaron por el porcentaje de participación en el mercado de acuerdo al total de miligramos vendido, el valor mínimo y

máximo fue obtenido de lo reportado en SISMED, el valor base corresponde al valor total facturado dividido sobre el total de unidades facturadas; se realizó validación de que los precios obtenidos estuvieron dentro de los límites de regulación de la Circular 12 de la Comisión de Regulación de Precios de Medicamentos y Dispositivos Medicos (Ministerio de Salud y Protección Social, 2021) para apixaban, dabigatrán y rivaroxabán, el precio de la Warfarina no se encuentra regulado.

En el proceso de medición de laboratorios (INR) y consultas médicas se tuvo en cuenta lo reportado para el año 2021 a nivel país en el cubo de registros individuales de prestación de servicios (RIPS) del Sistema de Información para la Protección Social (SISPRO) (Ministerio de Salud y Protección Social, 2022), para diagnóstico principal fibrilación auricular; para la valoración se tomaron datos de los estudios de suficiencia de la unidad de pago por capitación del año 2021 (UPC) (Ministerio de Salud y Protección Social, 2022).

Para la valoración de los diferentes estados de salud se tomaron datos del Análisis de Costo Efectividad realizado por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) (Instituto de Evaluación Económica en Salud, 2016). Trayéndolos a valor presente neto de acuerdo con los índices de precios al consumidor reportados por el Departamento Administrativo Nacional de Estadística para el periodo 2016 a 2021. (Departamento Administrativo Nacional de Estadística, 2022).

**TABLA 6. COSTOS**

<b>Nombre</b>	<b>Dosis (mg diarios)</b>	<b>Cantidad anual mg</b>	<b>Vlr mín ponderado mg</b>	<b>Vlr prom ponderado mg</b>	<b>Vlr máx ponderado mg</b>	<b>Circular (si aplica)</b>	<b>Vlr mín anual</b>	<b>Vlr prom anual</b>	<b>Vlr máx anual</b>
Apixaban	10	3650	653	732	1031	12	\$ 2.382.883	\$ 2.671.311	\$ 3.762.436
Dabigatran	300	109500	19.8	20.9	21.4	12	\$ 2.166.301	\$ 2.285.812	\$ 2.343.923
Rivaroxabán	20	7300	332.8	333	334.4	12	\$ 2.429.699	\$ 2.431.221	\$ 2.440.868
Warfarina	5	1825	13.31	18.81	44.37	NA	\$ 24.284	\$ 34.334	\$ 80.982

**TABLA 7. COSTOS ESTADOS DE SALUD**

<b>Estado de Salud</b>	<b>Costo total año</b>
<i>Accidente Cerebrovascular Isquémico</i>	\$ 14.005.169,77
<i>Accidente Cerebrovascular Hemorrágico</i>	\$ 16.255.471,60
<i>Infarto Agudo de Miocardio</i>	\$ 5.342.395,17
<i>Embolismo Sistémico</i>	\$ 9.396.160,56
<i>Sangrado Mayor</i>	\$ 3.281.731,16
<i>Hemorragia Intracraneana</i>	\$ 11.189.529,07
<i>Cambio de tratamiento</i>	\$ 5.765,52
<i>Post ACV isquémico primer año</i>	\$ 3.229.234,43
<i>Post ACV isquémico segundo año</i>	\$ 548.244,84
<i>Post ACV Hemorrágico primer año</i>	\$ 3.985.771,31
<i>Post ACV Hemorrágico segundo año</i>	\$ 828.951,32
<i>Post embolismo sistémico primer año</i>	\$ 1.465.548,14
<i>Post embolismo sistémico segundo año</i>	\$ 790.495,38
<i>Post Infarto Agudo de Miocardio primer año</i>	\$ 3.501.096,19
<i>Post Infarto Agudo de Miocardio segundo año</i>	\$ 750.070,19

## Análisis

Se estimaron razones de costo efectividad incremental (RICE) calculada como la diferencia entre los costos sobre la diferencia de los efectos, los costos fueron los asociados con las intervenciones, el comparador y los diferentes estados de salud. Estos costos fueron tomados en pesos colombianos.

El valor de efectividad asociado a la intervención y al comparador se midió en años de vida ajustados por calidad (AVAC).

Se consideró que una estrategia es dominada absoluta cuando esta era más costosa y menos efectiva y como dominada extendida cuando la RICE era mayor que la siguiente estrategia más efectiva.

Para el análisis de la RICE se considera costo efectivo si el valor de los años de vida ajustados por calidad (AVAC) era igual o inferior a \$ 17.908.453 COP\* (Espinosa, y otros, 2021).

Se realizaron análisis de sensibilidad determinísticos de una vía para observar el impacto en el análisis con descuento en los años de vida ajustados por calidad tomando los escenarios de valores mínimos y máximos para las probabilidades de transición de la Warfarina (Connolly SJ, 2009), para las medidas de efecto y descuento se tomaron los OR e intervalos de confianza (López-López, Sterne, & Thom, 2017) y las utilidades (Kleintjens J, 2013).

Se tomaron las probabilidades de transición de la Warfarina para los estados de sangrado, embolismo, hipertensión intra craneana (HIC) y eventos con y sin secuelas de accidente cerebrovascular isquémico (ACV isquémico), accidente cerebrovascular hemorrágico (ACV hemorrágico) e IAM (infarto agudo de miocardio).

Para la estructura de costos se tomaron los costos de los estados de salud (Instituto de Evaluación Económica en Salud, 2016), para el valor mínimo se le restó el 25 % al valor base para el máximo se le sumó el 25%. Los estados de salud que se consideraron fueron: ACV isquémico (ACV – IS), ACV hemorrágico (ACV – HE), IAM, embolismo sistémico (ES), sangrado mayor, HIC, cambio de tratamiento y para el primer y segundo año los costos de ACV isquémico y hemorrágico, embolismo sistémico e IAM, trayéndolos a valor presente neto.

Para los costos de los medicamentos se realizó una consulta en el sistema de información de precios de medicamentos (SISMED) tanto de las intervenciones (apixaban, dabigatrán y rivaroxabán) como del comparador (Warfarina). Los precios mínimo y máximo fueron tomados de lo reportado en la base de datos del SISMED el valor base fue el resultado de dividir el valor total facturado sobre el total de unidades facturadas.

En las medidas de efecto y descuento se tomaron los OR con sus intervalos de confianza de las intervenciones para los estados de sangrado, IAM, ACV isquémico, ACV hemorrágico, embolismo e HIC para cada una de las intervenciones y para el antiagregante (López-López, Sterne, & Thom, 2017). Se tomaron las probabilidades de la tasa de descuento de los costos y resultados en salud según las recomendaciones del manual metodológico del IETS (Instituto de Evaluación Económica en Salud, 2016)

En las utilidades se tomaron las probabilidades de los estados sin evento, IAM sin secuela y con secuela, sangrado, ACV sin secuela y con secuela, HIC y embolismo (Kleintjens J, 2013)

Se hizo análisis de sensibilidad probabilístico calculando la curva y frontera de aceptabilidad usando simulación de Montecarlo (1000 interacciones). Las distribuciones usadas dependieron de la naturaleza de la variable, para las probabilidades y utilidades se usaron distribuciones beta que garantizan que el valor que toma de la distribución esta entre 0 y 1. Para los costos y los OR se usaron lognormal, la cual está definida en el rango de los números enteros positivos, con eso se garantiza que ningún costo ni OR va a ser negativo.

**Regla de decisión:** Se considera costo efectivo si el valor de los años de vida ajustados por calidad (AVAC) es igual o inferior a \$ 17.908.453 COP\* de acuerdo con lo estipulado por el IETS (Espinosa, y otros, 2021).

## Resultados

Los resultados del caso base, son presentados en la **tabla 8**, para el resultado de interés que son los AVAC (años de vida ajustados por calidad) tanto en el análisis con descuento como sin descuento las estrategias de comparación no son costo efectivas, en el caso del dabigatrán por tener una dominancia extendida, el rivaroxabán por ser una alternativa dominada y el apixaban por superar el umbral de disposición a pagar (\$ 17.908.453) (Espinosa, y otros, 2021).



**TABLA 8. RESULTADOS DEL CASO BASE**

***Análisis sin descuento años de vida ajustados por calidad***

<b><i>Estrategia</i></b>	<b>Costos</b>	<b>Resultados</b>	<b>Diferencia Costos</b>	<b>Diferencia efectos</b>	<b>RICE</b>
<i>Warfarina</i>	5.461.435	5,62			
<i>Dabigatran</i>	21.223.298	6,06	15.761.863	0,44	Dominancia extendida
<i>Rivaroxaban</i>	21.936.365	5,78	713.066	-0,28	Dominado
<i>Apixaban</i>	24.724.866	6,21	2.788.502	0,43	33.082.412

**TABLA 9. RESULTADOS CASO BASE CON DESCUENTO EN AVAC**

***Análisis con descuento años de vida ajustados por calidad***

<b><i>Estrategia</i></b>	<b>Costos</b>	<b>Resultados</b>	<b>Diferencia Costos</b>	<b>Diferencia efectos</b>	<b>RICE</b>
<i>Warfarina</i>	3.876.484	5,62			
<i>Dabigatran</i>	15.394.731	6,06	11.518.247	0,44	Dominancia extendida
<i>Rivaroxaban</i>	16.036.049	5,78	641.318	-0,28	Dominado
<i>Apixaban</i>	17.938.882	6,21	1.902.834	0,43	24.150.322

**Análisis de sensibilidad determinísticos:**

En todos los escenarios la Warfarina es la opción costo efectiva, el dabigatrán y rivaroxabán son alternativas dominadas y el apixaban no es una alternativa costo efectiva.

**Análisis de sensibilidad probabilísticos**

Los resultados observados en la curva y frontera de aceptabilidad muestran que para un umbral de disposición a pagar de 17.908.453 COP\* ninguna de las intervenciones evaluadas es costo efectiva a los precios actuales. El dabigatrán se convierte en la alternativa costo efectiva a partir de los 43.517.540 de acuerdo a lo observado en la curva de aceptabilidad. (**figura 2**)

En la frontera de aceptabilidad el dabigatrán empieza a ser costo efectiva alrededor de los 37 millones (**figura 3**)

FIGURA 2. CURVA DE ACEPTABILIDAD 1

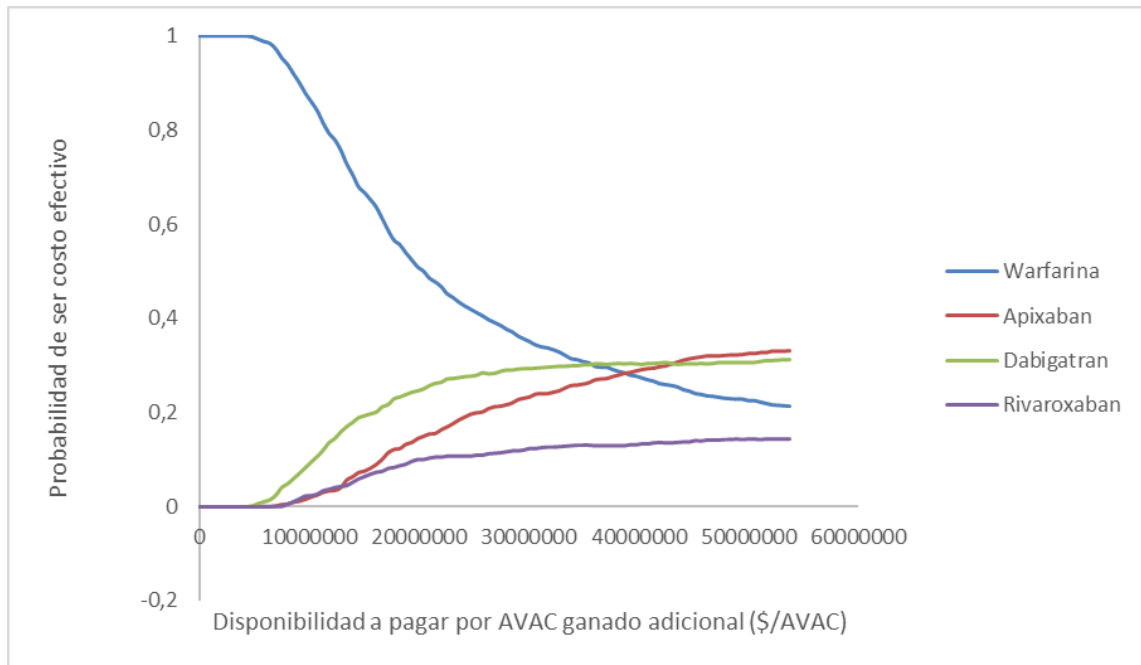
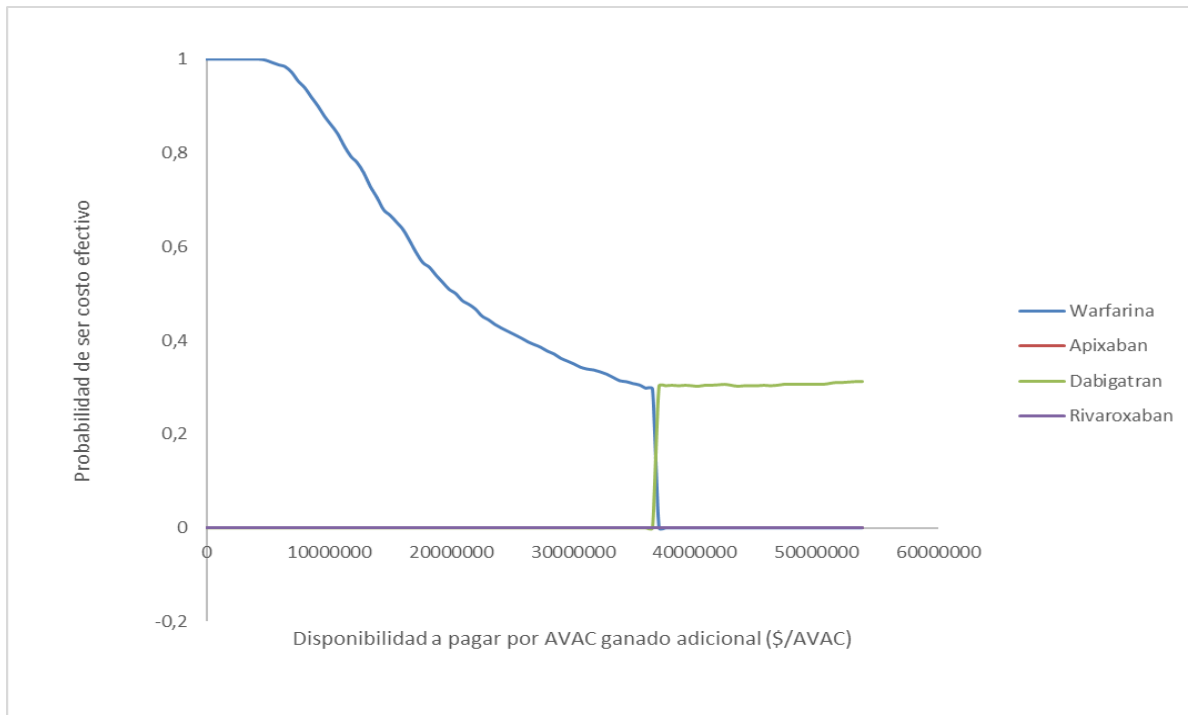


FIGURA 3. FRONTERA DE ACEPTABILIDAD 1



## Discusión

La fibrilación auricular no valvular (FANV) es el tipo más común de arritmia cardíaca (Cubillos, Haddad, Kuznik, & Mould-Quevedo, 2014); siendo la complicación más frecuente los fenómenos trombo embólicos, para lo cual el principal abordaje es la anticoagulación, apareciendo la Warfarina como la primera opción y posteriormente los DOAC (Direct Oral Anti-Coagulants). En un análisis de costo efectividad realizado en el año 2016, por el Instituto de Evaluaciones en Tecnologías en Salud (IETS) se concluyó la no costo efectividad de apixaban, dabigatrán y rivaroxabán (DOAC) frente a Warfarina (Instituto de Evaluación Económica en Salud, 2016).

Los precios del dabigatrán, rivaroxabán, apixaban fueron regulados en la circular 12 de agosto del 2021 de la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos (Ministerio de Salud y Protección Social, 2021), a pesar de haber sido regulados, el presente análisis muestra que no son alternativas costo efectivas frente a la Warfarina para el resultado de interés AVAC (años de vida ajustados por calidad) con un umbral de

disposición a pagar de \$ 17.908.453 (Espinosa, y otros, 2021). El dabigatrán se convierte en la alternativa costo efectiva por encima de los 43 millones de acuerdo a lo observado en la curva de aceptabilidad (**figura 2**) y en la frontera de aceptabilidad alrededor de los 37 millones (**figura 3**).

Nuestros resultados son consistentes con los encontrados en el análisis de costo efectividad realizado en el contexto colombiano por el Instituto de Evaluaciones en Tecnologías en Salud (IETS) (Instituto de Evaluación Económica en Salud, 2016). En un metaanálisis en red y desde la perspectiva del Servicio Nacional de Salud (NHS) del Reino Unido) (López-López, Sterne, & Thom, 2017) todos los DOAC tienen un beneficio neto incremental esperado positivo en comparación con la Warfarina. Desde la perspectiva del sistema de salud belga, el rivaroxabán es costo efectivo comparado con Warfarina (Kleintjens J, 2013).

En la práctica los anticoagulantes orales directos cada vez son más utilizados en el país, dado su mejor perfil de seguridad, adicionalmente se han presentado problemas de desabastecimiento de Warfarina, además ya se encuentran dentro del plan de beneficios en salud para ambos regímenes en el 2022 (Ministerio de Salud y Protección Social, 2021).

Es importante aclarar que el umbral de disposición a pagar ha cambiado, en el momento del análisis del IETS se tenía 1 a 3 PIB per cápita, a partir del 2019 se modificó a \$ 17.908.453 (Espinosa, y otros, 2021).

Limitaciones: No se realizó análisis de subgrupo para pacientes con daño renal con dabigatran a 110 mg/día.

## Conclusión

Desde la perspectiva del Sistema General de Seguridad Social en Salud de Colombia, los nuevos anticoagulantes orales presentan un mejor perfil de seguridad frente a la Warfarina, especialmente en la incidencia de fenómenos hemorrágicos, en pacientes adultos mayores a los 60 años de edad con diagnóstico de fibrilación auricular no valvular, pero a los precios de comercialización actuales, pese a haber sido regulados, continúan siendo no costo efectivos, desde el año 2022 ya se encuentran incluidos dentro del Plan de Beneficios en Salud (Ministerio de Salud y Protección Social, 2021).

Para conseguir que estos medicamentos sean costo efectivos, se requeriría ajustar el precio actual. Dado que todos los estudios fuente de efectividad clínica fueron realizados en poblaciones diferentes a la de Colombia, sería importante realizar estudios de evidencia de vida real en la población de nuestro país.

**Declaración de originalidad, conflictos de interés y financiación.**

Los autores del presente manuscrito declaramos que este es un trabajo original, que se ha desarrollado como parte de la especialización en Evaluación Económica de la Salud de la Universidad de Antioquia.

No declaramos conflictos de interés y la financiación del presente trabajo fue con recursos propios de los autores.

## Referencias

- Colegio Colombiano de Electrofisiología Cardiovascular. (Diciembre de 2016). Guías de Tratamiento de la Fibrilación Auricular. *Revista Colombiana de Cardiología*, 23(5).
- Connolly SJ, E. M. (Septiembre de 2009). Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*, 361(12).
- Cubillos, L., Haddad, A., Kuznik, A., & Mould-Quevedo, j. (Julio de 2014). Burden of disease from atrial fibrillation in adults. *International Journal of General Medicine*, 7.
- Departamento Administrativo Nacional de Estadística. (10 de 2 de 2022). *Departamento Administrativo Nacional de Estadística*. Obtenido de DANE: <https://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/precios-y-costos/indice-de-precios-al-consumidor-ipc>
- Espinosa, O., Rodríguez-Lesmes, P., Orozco, L., Ávila, D., Enríquez, H., Romano, G., & Ceballos, M. (Diciembre de 2021). Estimating cost-effectiveness thresholds under a managed healthcare system: experiences from Colombia. *Health Policy and Planning*.
- European Society of Cardiology. (Febrero de 2021). Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation. *European Heart Journal*, 5.
- Granger CB, A. J. (Septiembre de 2011). Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 365(11).
- Instituto de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. (2021). Recuperado el 10 de 11 de 2021, de Consulta de Registro Sanitario INVIMA: [https://consultaregistro.invima.gov.co/Consultas/consultas/consreg\\_encabcum.jsp](https://consultaregistro.invima.gov.co/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp)
- Instituto de Evaluación Económica en Salud. (2016). *Análisis de costo-efectividad de dabigatran, rivaroxaban y apixaban comparado con warfarina para prevención de fenómenos tromboembólicos e isquémicos en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular en Colombia*. Instituto de Evaluación Económica en Salud, Bogotá.
- Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. (2014). *Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud*. IETS, Bogotá.
- Kleintjens J, L. X. (Septiembre de 2013). Cost-effectiveness of rivaroxaban versus warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation in the Belgian healthcare setting. *Pharmacoeconomics*, 31.

López-López, J., Sterne, J., & Thom, H. e. (Noviembre de 2017). Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis. *British Medical Journal*.

Luengo-Fernandez, R. Y. (Julio de 2013). Population-based study of acute- and long-term care costs after stroke in patients with AF. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society*.

Mendoza, F., Romero, M., Lancheros, J., Alfonso, P., & Huérfano, L. (marzo de 2020). Carga económica de la fibrilación auricular en Colombia. *Revista Colombiana de Cardiología*, 27(6).

Ministerio de Salud y Protección Social. (2021). Recuperado el 9 de 11 de 2021, de Regulación de Precios de Medicamentos: <https://www.minsalud.gov.co/salud/MT/Paginas/medicamentos-regulacion-precios.aspx>

Ministerio de Salud y Protección Social. (2021). Recuperado el 10 de 02 de 2022, de Resolución 2292 : [https://www.minsalud.gov.co/Normatividad\\_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No.%202292%20de%202021.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No.%202292%20de%202021.pdf)

Ministerio de Salud y Protección Social. (2022). Recuperado el 10 de 11 de 2021, de Sistema de Información para la Protección Social: <https://www.sispro.gov.co/Pages/Home.aspx>

Ministerio de Salud y Protección Social. (2022). Recuperado el 10 de 02 de 2022, de Sistema de Información de Precios de Medicamentos: <https://www.sispro.gov.co/central-prestadores-de-servicios/Pages/SISMED-Sistema-de-Informacion-de-Precios-de-Medicamentos.aspx>

Ministerio de Salud y Protección Social. (2022). Recuperado el 10 de 02 de 2022, de Unidad de Pago por Capitación (UPC): <https://www.minsalud.gov.co/salud/POS/Paginas/unidad-de-pago-por-capitacion-upc.aspx>

Patel MR, M. K. (Septiembre de 2011). Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 365(10).

Step, P. G., Dabbous, O., & Feldman, L. e. (Febrero de 2004). Determinants and Prognostic Impact of Heart Failure Complicating Acute Coronary Syndromes. *Circulation*.

