

# *Análisis de coste-efectividad de apixaban frente a enoxaparina en la prevención del tromboembolismo venoso en la artroplastia total de rodilla o cadera*

**Carmen Suárez Fernández, Jorge F. Gómez Cerezo, Inmaculada Gómez Arrayás, Lourdes Betegón Nicolás, Marina de Salas-**

**Pharmacoeconomics Spanish  
Research Articles**

ISSN 1695-405X  
Volume 10  
Number 4

Pharmacoecon Span Res Artic (2013)  
10:107-118  
DOI 10.1007/s40277-013-0015-6



**Your article is protected by copyright and all rights are held exclusively by Springer International Publishing Switzerland. This e-offprint is for personal use only and shall not be self-archived in electronic repositories. If you wish to self-archive your article, please use the accepted manuscript version for posting on your own website. You may further deposit the accepted manuscript version in any repository, provided it is only made publicly available 12 months after official publication or later and provided acknowledgement is given to the original source of publication and a link is inserted to the published article on Springer's website. The link must be accompanied by the following text: "The final publication is available at [link.springer.com](http://link.springer.com)".**

## Análisis de coste-efectividad de apixaban frente a enoxaparina en la prevención del tromboembolismo venoso en la artroplastia total de rodilla o cadera

Carmen Suárez Fernández · Jorge F. Gómez Cerezo ·  
Inmaculada Gómez Arrayás · Lourdes Betegón Nicolás ·  
Marina de Salas-Cansado · Carlos Rubio-Terrés

Published online: 16 April 2013

© Springer International Publishing Switzerland 2013

**Resumen** *Objetivo* Realizar un análisis de coste-efectividad de apixaban frente a enoxaparina en la prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en la artroplastia total de rodilla (ATR) o cadera (ATC).

*Métodos* Modelo de análisis de decisiones, con un periodo post prevención de 90 días (corto plazo) y un modelo de Markov con un horizonte temporal de 5 años. Se incluyeron las complicaciones del TEV a corto plazo y a 5 años (trombosis venosa profunda [TVP] distal y proximal, embolismo pulmonar [EP], sangrados y síndrome posttrombótico [SPT]). La eficacia de los fármacos comparados se obtuvo de dos ensayos clínicos aleatorizados (ADVANCE-2 en ATR y ADVANCE-3 en ATC). El coste de los medicamentos se calculó según las dosis recomendadas en sus fichas técnicas (2,5 mg 2 veces al día de apixaban; 40 mg/día de enoxaparina). El coste de las complicaciones del TEV se obtuvo de fuentes españolas. Se aplicó una tasa de descuento del 3,5 % anual para costes y beneficios.

*Resultados* Los ensayos clínicos aleatorizados mostraron una mayor eficacia de apixaban en la prevención del TEV. La tasa de episodios de TEV totales y muertes por cualquier causa fue menor con apixaban (17,4 % en ATR; 1,9 % en ATC) que con enoxaparina (27,4 % y 5,4 %, respectivamente). Los episodios de sangrados también fueron menores con apixaban (5,6 % en ATR y 8,7 % en ATC) que con enoxaparina (7,2 % y 9,4 %, respectivamente). En consecuencia, en el análisis a corto plazo, con apixaban se obtendrían más años de vida y más años de vida ajustados por calidad por paciente, tanto en ATR (0,2037; 0,1908) como en ATC (0,2417; 0,1921) que con enoxaparina (0,1791; 0,1900 y 0,2331; 0,1918, respectivamente). Asimismo, con apixaban se generarían menos costes por paciente que con enoxaparina (−88 € en ATR; −57 € en ATC), por lo que apixaban sería el tratamiento dominante. En el análisis a 5 años apixaban también fue dominante. Los análisis de sensibilidad confirmaron la estabilidad del caso base.

*Conclusiones* De acuerdo con el presente estudio, se puede concluir que apixaban es un tratamiento coste-efectivo en comparación con enoxaparina en la prevención del TEV, tanto en ATR como en ATC.

**Palabras clave** Apixaban · Enoxaparina · Coste-efectividad · Tromboembolismo venoso

**Abstract** *Objective* To conduct a cost-effectiveness analysis of apixaban vs. enoxaparin in preventing venous thromboembolism (VTE) in total knee (TKR) or hip (THR) replacement.

*Methods* A decision analysis model with a post-prophylaxis period of 90 days (short term), and a Markov model with a five-year time horizon was performed. VTE complications in the short term and after 5 years (distal and proximal deep vein thrombosis [DVT], pulmonary embolism

---

C. Suárez Fernández  
Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

J.F. Gómez Cerezo  
Hospital Universitario Infanta Sofía, Madrid, España

I. Gómez Arrayás  
Hospital Ruber Internacional, Madrid, España

L. Betegón Nicolás  
Bristol-Myers Squibb España, Madrid, España

M. de Salas-Cansado  
Pfizer España, Madrid, España

C. Rubio-Terrés (✉)  
Health Value, C/ Virgen de Aránzazu, 21. 5ºB, 28034, Madrid,  
España  
e-mail: [crubioterres@healthvalue.org](mailto:crubioterres@healthvalue.org)

[PE], bleeding and post-thrombotic syndrome [PTS]) were included. The comparative drug efficacy data were obtained from two randomized clinical trials (ADVANCE-2 in TKR and ADVANCE-3 in THR). The cost of drugs was calculated based on the doses recommended in each summary of product characteristics (2.5 mg twice a day for apixaban, 40 mg/day for enoxaparin). The cost of VTE complications was obtained from Spanish sources. An annual discount rate of 3.5 % for costs and benefits was applied.

**Results** Randomized clinical trials showed a higher efficacy of apixaban in the prevention of VTE. The event rate of total VTE and death from any cause was lower with apixaban (17.4 % in TKR, 1.9 % in THR) than with enoxaparin (27.4 % and 5.4 %, respectively). Bleeding episodes were also lower with apixaban (5.6 % in TKR and 8.7 % in THR) than with enoxaparin (7.2 % and 9.4 %, respectively). Consequently, in the short term analysis, with apixaban more life years and more quality-adjusted life years (QALY) per patient in TKR (0.2037; 0.1908) and THR (0.2417; 0.1921) than with enoxaparin (0.1791; 0.1900 and 0.2331; 0.1919, respectively) were obtained. Also, with apixaban lower costs per patient than with enoxaparin (−88 € on TKR; −57 € on THR) were generated, so apixaban was the dominant treatment. In the 5-year analysis apixaban was also dominant. Sensitivity analysis confirmed the robustness of base case.

**Conclusions** According to this study, apixaban was shown to be a cost-effective treatment compared with enoxaparin for VTE prevention for both TKR and THR.

**Keywords** Apixaban · Enoxaparin · Cost-effectiveness · Venous thromboembolism

## Introducción

La trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar (EP) son dos manifestaciones del tromboembolismo venoso (TEV) [1]. A pesar de que la mayoría de estas trombosis son asintomáticas, constituyen un serio peligro para la vida del paciente y son la primera causa de mortalidad hospitalaria prevenible [2]. Uno de los factores de riesgo más frecuentemente relacionados con el TEV es la cirugía mayor ortopédica, como la artroplastia total de rodilla (ATR) y la de cadera (ATC) [3].

Hay una serie de razones objetivas que explican la necesidad de una prevención tromboembólica en la cirugía mayor ortopédica: la prevalencia del TEV sin prevención es alta (40 %–80 % de TVP distal, 10 %–20 % de TVP proximal, 4 %–10 % de EP y 1 %–5 % de EP mortal) [4, 5]; la clínica del TEV puede ser silente o asintomática, y su primera manifestación podría ser un EP mortal; las técnicas incruentas de diagnóstico (eco-Doppler) son poco sensibles en las TVP asintomáticas; y, finalmente, la TVP no tratada conlleva una

alta morbilidad a largo plazo por síndrome posttrombótico (SPT) y TVP recurrentes. Con la prevención con anticoagulantes se consigue una reducción del riesgo de tromboembolismo del 50 % al 75 % [4].

En España, el 96 % de la prevención del TEV se realiza con heparinas de bajo peso molecular (HBPM), mayoritariamente enoxaparina [6], que ha resultado muy efectiva en esa indicación [7]. Pero las HBPM presentan tres problemas importantes, como son el efecto acumulativo en la insuficiencia renal, la no disponibilidad de un antídoto plenamente eficaz y, aunque con menor frecuencia que las heparinas no fraccionadas, su implicación en la trombocitopenia inmune inducida por heparina [8, 9]. Por otra parte, la enoxaparina se administra mediante inyección subcutánea, lo que constituye un considerable inconveniente para el paciente, principalmente durante el tratamiento ambulatorio, siendo necesario formar a los pacientes en su autoadministración o, en su caso, recurrir a la administración por una enfermera mediante visitas domiciliarias o en el centro de salud [9]. Finalmente, otro posible inconveniente de la enoxaparina se debe a la recomendación de administrar la primera inyección 12 horas antes de la intervención quirúrgica [10], lo que obligaría (en algunos casos, según la práctica clínica) al ingreso hospitalario del paciente con una considerable antelación.

Los nuevos anticoagulantes orales tienen ciertas ventajas de índole práctica sobre las HBPM, en la prevención del TEV: se administran por vía oral, no deben administrarse antes de la intervención quirúrgica, no requieren una monitorización rutinaria (pruebas de la coagulación o recuento de plaquetas) y no precisan de ajustes de dosis [7, 8].

Apixaban es un nuevo anticoagulante oral, inhibidor de la propagación de la cascada de la coagulación, que ejerce una inhibición directa sobre el factor Xa [8] y está indicado en la prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes adultos a los que se practica una ATC o ATR.

En el ensayo clínico ADVANCE-3, en ATC, con apixaban se produjeron menos TEV y muertes por cualquier causa que con enoxaparina [11]. En el ensayo clínico ADVANCE-2, en ATR, con apixaban se produjeron menos TEV, TVP (todos los tipos) y TVP proximales, así como menos sangrados mayores y menores, que con enoxaparina [12]. Por otra parte, recientemente se han publicado los resultados de un metaanálisis que compara los efectos de apixaban frente a enoxaparina en pacientes sometidos a ATR, obteniéndose un *odds ratio* (OR) de TVP proximal de 0,47 (IC del 95 % 0,27 a 0,82; 0,6 % frente a 1,2 %). Además, la tasa de sangrados mayores fue menor con apixaban que con enoxaparina (OR, 0,55; IC del 95 % 0,32 a 0,96) [13].

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

Tanto las diferencias mencionadas de índole práctica, como las posibles diferencias de eficacia y tolerabilidad entre apixaban y enoxaparina, podrían tener un cierto impacto tanto sobre los resultados como sobre el gasto sanitario que se producen en la prevención del TEV. En consecuencia, el presente estudio tiene como objetivo realizar un análisis de coste-efectividad de la prevención del TEV con apixaban o enoxaparina en pacientes a los que se practica una ATC o ATR.

## Métodos

El análisis de coste-efectividad es un instrumento de especial relevancia para la toma de decisiones del Sistema Nacional de Salud. Se realizó este tipo de análisis con el objetivo de valorar la eficiencia de la introducción de apixaban para la prevención del TEV en los pacientes a los que se practica una ATC o ATR.

El modelo económico recoge la evolución de un paciente al que se practica una ATC o una ATR [14]. Está integrado por un árbol de decisiones, que simula la evolución a corto plazo (fase de prevención y hasta 90 días después), y por un modelo de Markov [15], que simula la evolución a 5 años (Fig. 1). A corto plazo, se producen o no los TEV (TVP sintomática o asintomática, EP) y la mortalidad asociada o debida a otras causas (Fig. 1a), así como acontecimientos adversos como los posibles sangrados, mortales o no, que se clasifican como hemorragia intracraneal, otros sangrados mayores, sangrados menores clínicamente relevantes y sangrados menores (Fig. 1b). A 5 años, se consideran nueve estados de Markov (Fig. 1c): (i) ausencia de TEV; (ii) TEV no tratado (con TVP asintomática que no se convierte en sintomática en el corto plazo); (iii) TEV tratado (con TVP sintomática o EP no mortal en el corto plazo); (iv) discapacidad (ocasionada por una hemorragia intracraneal en el corto plazo); (v) SPT de leve a moderado (pacientes que entran en la fase a 5 años con TEV tratada o no, que sufren un episodio de SPT leve o moderado; este estado se subdivide en el primer año, debido a su mayor coste, y a partir del segundo año); (vi) SPT grave; (vii) TVP que se produce en el periodo de 5 años; (viii) EP que se produce durante 5 años; y, finalmente, (ix) muerte por todas las causas [14].

La variable de eficacia considerada en el análisis fue la combinación de TVP sintomática y asintomática, EP no mortal y muerte por cualquier causa durante el tratamiento [11, 12]. La eficacia de la prevención con los fármacos comparados (apixaban y enoxaparina) se estimó a partir del ensayo clínico ADVANCE-3 [11] en el caso de las ATC (con apixaban se produjeron menos TEV y muertes por cualquier causa que con enoxaparina [RR, 0,36; IC del 95 % 0,22–0,54]) y del ensayo clínico ADVANCE-2 [12] respecto a las ATR (con apixaban se produjeron menos TEV y muertes

por cualquier causa que con enoxaparina [RR, 0,62; IC del 95 % 0,51–0,74]). La variable de seguridad considerada en el estudio fueron todas las hemorragias observadas durante el tratamiento [11, 12]. La diferencia en el riesgo absoluto fue favorable a apixaban, tanto en ATC (–0,9; IC del 95 % –2,6 a 0,9) [11] como en ATR (–1,39; IC del 95 % –3,29 a 0,51) [12], aunque sin diferencias estadísticamente significativas. En el modelo económico no se consideraron los resultados del estudio ADVANCE-1, que también comparó apixaban y enoxaparina en ATR [16] debido a que la dosis administrada de enoxaparina (30 mg 2 veces al día, 60 mg diarios) no es la aprobada en España (40 mg/día) [17].

Las características de la cohorte simulada en el modelo se ajustaron a las de la población española, siempre que se dispuso de datos. Se consideró que un 36,1 % de los pacientes sometidos a ATC y un 26,2 % de los sometidos a ATR serían varones [18], siendo la edad de la cohorte al inicio de la simulación de 73,3 y 71,9 años, respectivamente [18]. La mortalidad relacionada con la edad se obtuvo del Instituto Nacional de Estadística [19].

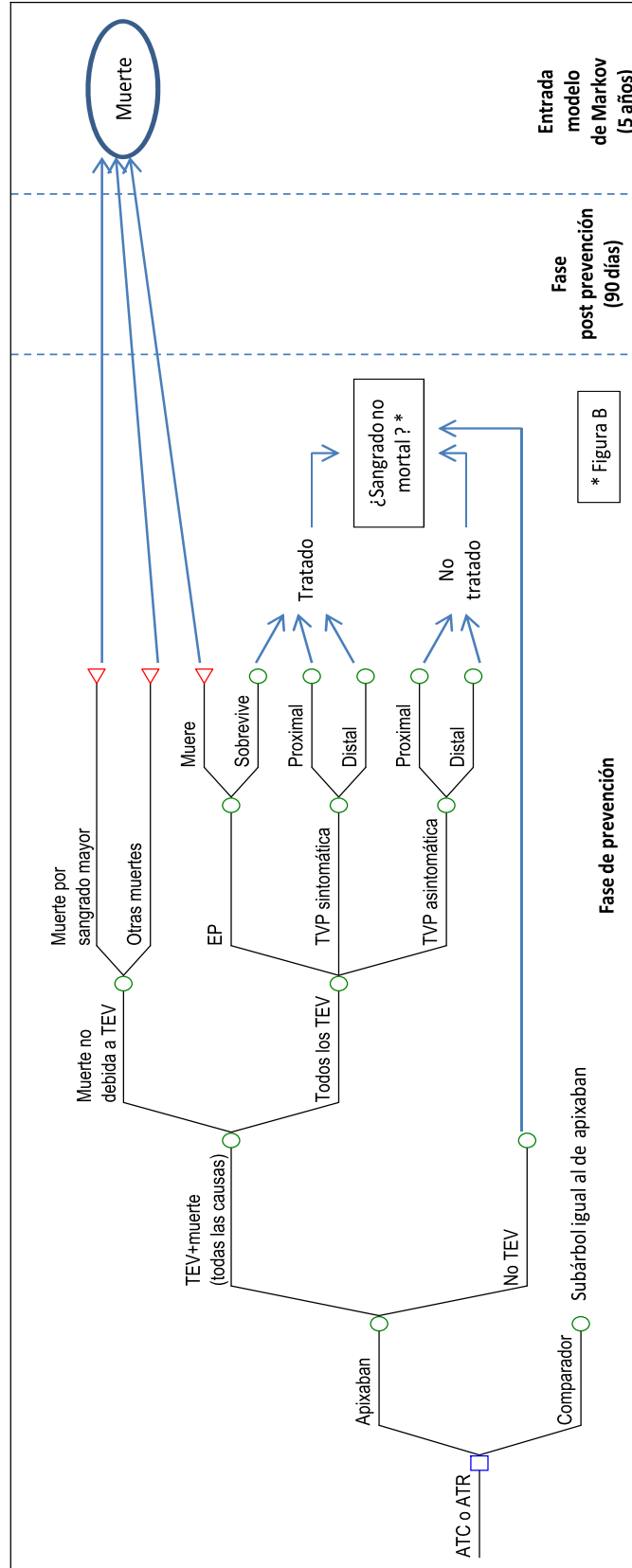
Las probabilidades de los acontecimientos posteriores al TEV o a los sangrados se obtuvieron de los ensayos clínicos ADVANCE-2 [12] y ADVANCE-3 [11] (Tabla 1).

La efectividad de los tratamientos se midió como años de vida ganados (AVG) y como años de vida ajustados por calidad de vida (AVAC) ganados con el tratamiento más efectivo [14]. Los AVAC se estimaron, tanto a corto plazo como a 5 años, partiendo de la utilidad basal de la población general en varones y mujeres (0,78 en una escala de 0 a 1, siendo cero la muerte o el peor estado de salud imaginable y 1 la salud perfecta) [20] y aplicando a esta la pérdida de utilidades asociada a cada episodio de TEV o de sangrado [21–26]: –0,08 para el EP y la TVP sintomática proximal o distal; –0,49 para la hemorragia intracraneal; –0,03 para otras hemorragias mayores; –0,00029 para el impacto anual del envejecimiento; –0,01 para el TEV tratado; –0,02 para el SPT leve a moderado en el primer año o en los años siguientes; y, finalmente, –0,07 para el SPT grave en el primer año o en los años siguientes.

Se consideraron tanto los costes de adquisición de los fármacos comparados (apixaban y enoxaparina) como los de las posibles complicaciones del TEV a corto plazo y a 5 años (TVP distal y proximal, EP, sangrados intracraneales, otros sangrados mayores, menores clínicamente relevantes, sin relevancia clínica y el SPT).

Se incluyeron las siguientes pautas de tratamiento, aprobadas en España para la trombopreención [17]: 2,5 mg 2 veces al día por vía oral de apixaban (35 días en ATC y 12 días en ATR) y 40 mg diarios en inyección subcutánea de enoxaparina (35 días en ATC y 14 días en ATR). En el caso base del análisis se consideró que el coste de los fármacos está incluido en el coste de la hospitalización durante la estancia hospitalaria. El coste farmacológico se contabilizó aparte después del alta.

A) Corto plazo: TEV y muerte.



**Figura 1** Modelo económico de la prevención del tromboembolismo venoso. ATC: artroplastia total de cadera; ATR: artroplastia total de rodilla; EP: embolismo pulmonar; SPT: síndrome postrombótico; TEV: tromboembolismo venoso; TVP: trombosis venosa profunda

B) Corto plazo: sangrados.

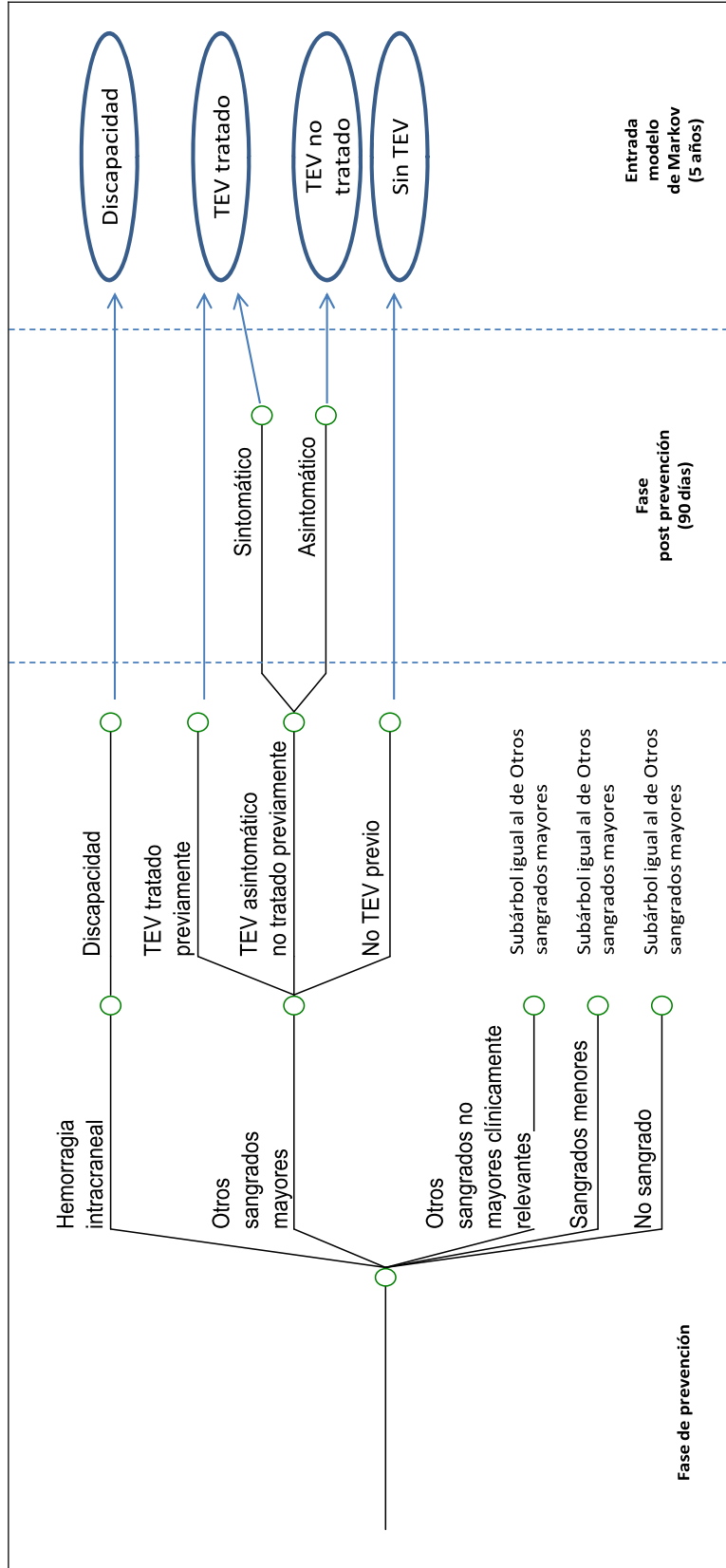


Figura 1 (Continuación)

C) A 5 años: proceso de Markov.

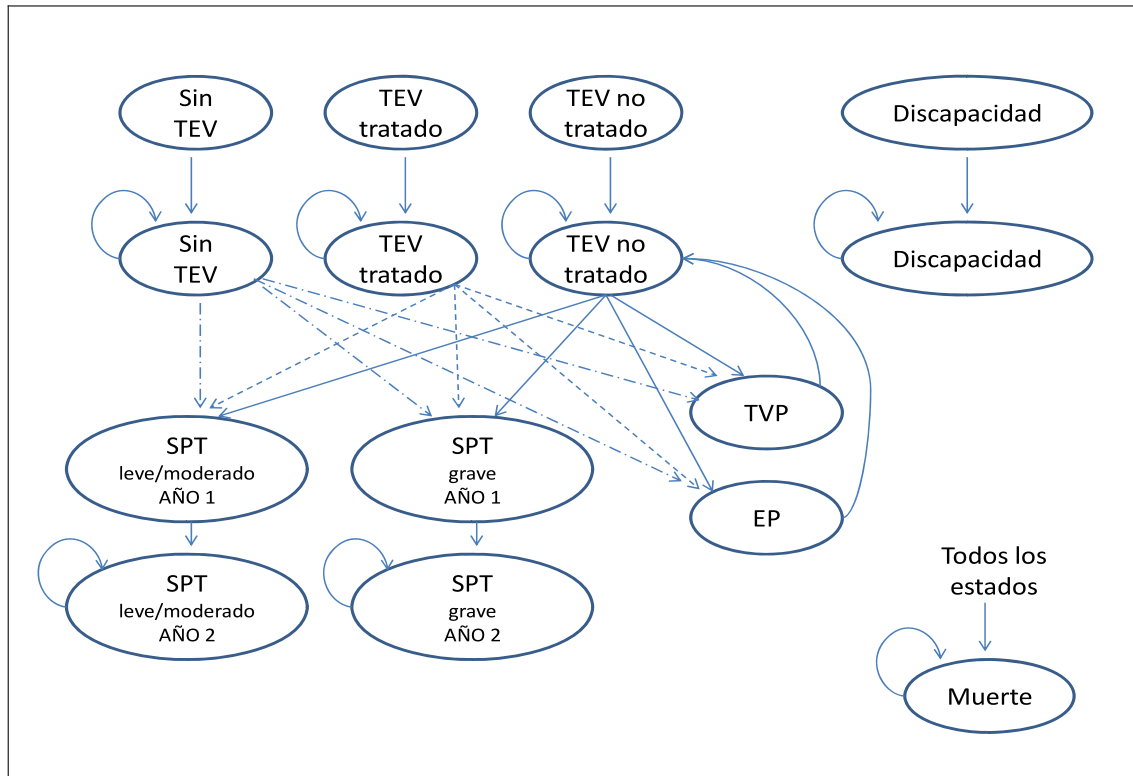


Figura 1 (Continuación)

Tabla 1 Probabilidades de los acontecimientos posteriores al TEV o al sangrado, adoptadas en el modelo económico [11, 12]

Ítem	Episodios de TEV y muerte		Episodios de sangrados	
	ATC	ATR	ATC	ATR
TEV (todos)	96,5 %	96,5 %	ND	ND
EP	3,6 %	3,6 %	ND	ND
Muerte por EP	12,5 %	25,0 %	ND	ND
TVP sintomática	2,6 %	4,5 %	ND	ND
TVP sintomática proximal	83,3 %	20,0 %	ND	ND
TVP asintomática	93,8 %	91,4 %	ND	ND
TVP asintomática proximal	26,2 %	8,8 %	ND	ND
Muerte no debida a TEV	3,5 %	3,5 %	ND	ND
Sangrado intracraneal	ND	ND	0,0 %	0,0 %
Otros sangrados mayores	ND	ND	7,5 %	7,5 %
SMECR	ND	ND	34,1 %	34,1 %
Sangrados menores	ND	ND	58,3 %	58,3 %

ATC: artroplastia total de cadera; ATR: artroplastia total de rodilla; EP: embolismo pulmonar; ND: estos acontecimientos no se describieron en los ensayos clínicos incluidos en el metaanálisis; SMECR: sangrados menores clínicamente relevantes; TEV: tromboembolismo venoso; TVP: trombosis venosa profunda

La duración media del ingreso hospitalario (11,5 días en la ATC y 7,8 días en la ATR) se obtuvo de las estancias medias de los grupos relacionados por el diagnóstico (GRD)

818 y 219, recogidos en las estadísticas del Ministerio de Sanidad y Consumo [27]. El coste sanitario del EP, la TVP distal y la TVP proximal se estimó mediante un panel Delphi



**Tabla 2** Costes unitarios considerados en el modelo económico

Recurso	Coste (€)	Referencias
Coste diario de los fármacos (PVL con descuento del 7,5 %) <sup>a</sup>		
Apixaban (2,5 mg dos veces al día)	2,85	[28]
Enoxaparina (40 mg/día)	2,42	[28]
Coste de administración de enoxaparina, después del alta	25,80	Panel <sup>b</sup>
Costes de los procesos		
ATC (GRD 818)	7.421	[27]
ATR (GRD 209)	6.665	[27]
EP	4.330	Panel <sup>b</sup>
TVP distal	430	Panel <sup>b</sup>
TVP proximal	2.269	Panel <sup>b</sup>
Sangrado mayor	3.495	[9]
SMECR	2.347	[9]
Sangrado menor	67	[9]
Costes después del alta		
Rehospitalización (100 %) por EP	4.652	[9]
Rehospitalización (62 %) por TVP distal o proximal	546	[9]
Tratamiento ambulatorio por TVP distal o proximal	144	[29]
Episodio de sangrado intracraneal	16.555	[30]
Episodio de otros sangrados mayores	3.495	[9]

ATC: artroplastia total de cadera; ATR: artroplastia total de rodilla; EP: embolismo pulmonar; SMECR: sangrados menores clínicamente relevantes; PVL: precio de venta del laboratorio; TVP: trombosis venosa profunda

<sup>a</sup>En el caso base del análisis se consideró que el coste de los fármacos está incluido en el coste de la hospitalización

<sup>b</sup>Panel de expertos clínicos españoles

compuesto por tres expertos clínicos españoles (dos especialistas en medicina interna y un especialista en traumatología).

Se analizó el coste-efectividad incremental de apixaban frente a enoxaparina respecto a dos horizontes temporales (a corto plazo, hasta 90 días después de la artroplastia, y hasta 5 años). Se aplicó a todos los costes (euros de 2.010 para las complicaciones; los precios de los medicamentos se actualizaron al mes de noviembre de 2011) una tasa de descuento anual del 3,5 %.

Los costes unitarios (medicamentos, administración de estos, ATC, ATR, EP, TVP, sangrados, rehospitalización) considerados en el modelo se resumen en la Tabla 2 y provienen de fuentes españolas. Se consideró el precio de venta del laboratorio (PVL) de los medicamentos, con un descuento del 7,5 % [28]. Los costes de los GRD de la ATC y la ATR, así como los del TEV o los sangrados se obtuvieron de otras fuentes españolas [27, 29, 30].

Se efectuaron análisis separados para pacientes sometidos a ATC y ATR. Se analizó un caso base, con los valores medios de todos los parámetros, a corto plazo y a 5 años. También se realizaron varios análisis de sensibilidad simples univariantes para las siguientes variables: (i) costes de los episodios de TEV ( $\pm 20$  %); (ii) costes de los sangrados

( $\pm 20$  %); (iii) pérdida de utilidades asociada a los episodios de TEV o de sangrados ( $\pm 10$  %); (iv) tasa de descuento anual para costes, años de vida y utilidades (0 % y 6 %) en el escenario a 5 años; (v) coste de enoxaparina en el hospital (0 €) (en el caso base, se estimó un coste de 44,61 € por paciente, considerando que tan solo el 36 % de los pacientes inician la prevención antes de la artroplastia, conforme a la opinión del panel de expertos); y, por último, (vi) coste ambulatorio de la administración de enoxaparina (0 €) (en el caso base, se estimó un coste de 25,08 €, estimando que el 10 % de los pacientes requieren la ayuda de la enfermera del centro de salud, conforme a la opinión más restrictiva del panel de expertos; el análisis de sensibilidad considera, sin embargo, un coste cero por la administración subcutánea después del alta).

Finalmente, se efectuó un análisis probabilístico (simulación de Monte Carlo, 2.000 simulaciones) del modelo de Markov, que incluyó las variables siguientes: (i) eficacia de los tratamientos; (ii) riesgo de TEV a 5 años; (iii) costes; y (iv) utilidades. Las distribuciones estadísticas empleadas para las distintas variables fueron las siguientes: (i) beta para la eficacia de los tratamientos, las probabilidades de transición y las utilidades a corto plazo; (ii) gamma para los costes y la pérdida de utilidades a 5 años [14].

**Tabla 3** Episodios esperados en una cohorte de 1.000 pacientes sometidos a ATC o ATR y tratados preventivamente con apixaban o enoxaparina. Corto plazo y a 5 años

Episodios (por 1.000 pacientes)	Apixaban	Enoxaparina	Diferencia <sup>a</sup>
<i>ATR</i>			
A corto plazo			
TVE totales	<b>172</b>	<b>271</b>	<b>-99</b>
TEV sintomáticos	12,6	19,8	-7,2
TVP asintomáticas	153,5	241,9	-88,4
EP	6,1	9,6	-3,5
Hemorragias totales	<b>56</b>	<b>72</b>	<b>-16</b>
Hemorragias intracraneales	0,0	0,0	0,0
Hemorragias mayores	4,2	5,4	-1,2
Hemorragias menores clínicamente relevantes	19,2	24,6	-5,4
Hemorragias menores	32,9	42,1	-9,3
Muertes (por TEV o hemorragias)	7,5	11,9	-4,3
A 5 años			
TEV repetitivos	50,9	80,1	-29,3
SPT	46,4	73,0	-26,7
<i>ATC</i>			
A corto plazo			
TVE totales	<b>19</b>	<b>54</b>	<b>-35</b>
TEV sintomáticos	1,1	3,0	-1,9
TVP asintomáticas	17,5	48,9	-31,4
EP	0,7	1,9	-1,2
Hemorragias totales	<b>87</b>	<b>94</b>	<b>-7</b>
Hemorragias intracraneales	0,0	0,0	0,0
Hemorragias mayores	6,5	7,1	-0,5
Hemorragias menores clínicamente relevantes	29,6	31,9	-2,3
Hemorragias menores	50,6	54,6	-4,0
Muertes (por TEV o hemorragias)	0,8	2,1	-1,4
A 5 años			
TEV repetitivos	5,7	16,0	-10,3
SPT	5,2	14,6	-9,4

<sup>a</sup>Episodios evitados con apixaban

ATC: artroplastia total de cadera; ATR: artroplastia total de rodilla; EP: embolismo pulmonar; SPT: síndrome postrombótico; TVE: tromboembolismo venoso; TVP: trombosis venosa profunda

Los resultados de la comparación de apixaban y enoxaparina se presentan como sigue: (i) número de episodios obtenidos con uno y otro fármaco; (ii) diferencia de costes por paciente; (iii) diferencia de utilidades por paciente; y, finalmente, (iv) razón coste-efectividad incremental (RCEI, coste de ganar un año de vida y coste de ganar un AVAC con el tratamiento más eficaz).

## Resultados

### Episodios evitados de TEV

Los ensayos clínicos aleatorizados mostraron una mayor eficacia de apixaban en la prevención del TEV en comparación con enoxaparina. La tasa de episodios de TEV totales y muertes por cualquier causa fue menor con apixaban (1,9 %

en ATC; 17,4 % en ATR) que con enoxaparina (5,4 % y 27,4 %, respectivamente).

A corto plazo, en una cohorte de 1.000 pacientes sometidos a ATR, con apixaban se evitarían 99 episodios de TEV en comparación con enoxaparina. Los casos evitados en pacientes sometidos a ATC serían 35. A 5 años, se evitarían 29 TEV repetitivos y 27 casos de SPT en ATR; 10 y 9 casos, respectivamente, en ATC (Tabla 3).

### Episodios evitados de hemorragias

Los episodios de sangrados también fueron menores con apixaban (8,7 % en ATC y 5,6 % en ATR) que con enoxaparina (9,4 % y 7,2 %, respectivamente).

A corto plazo, en una cohorte de 1.000 pacientes tratados con ATR, con apixaban se evitarían 16 episodios de hemo-

**Tabla 4** Resultados del análisis de coste-efectividad de apixaban frente a enoxaparina

(a) A corto plazo			
	Apixaban	Enoxaparina	Diferencia
<i>ATR</i>			
Años de vida ganados (AVG)	0,2037	0,1791	0,0246
Años de vida ajustados por calidad (AVAC)	0,1908	0,1900	0,0008
Costes totales	105 €	193 €	-88 €
Coste por AVG	Domina apixaban <sup>a</sup>		
Coste de ganar un AVAC	Domina apixaban <sup>a</sup>		
<i>ATC</i>			
Años de vida ganados (AVG)	0,2417	0,2331	0,0086
Años de vida ajustados por calidad (AVAC)	0,1921	0,1918	0,0003
Costes totales	162 €	219 €	-57 €
Coste por AVG	Domina apixaban <sup>a</sup>		
Coste de ganar un AVAC	Domina apixaban <sup>a</sup>		
(b) A 5 años			
	Apixaban	Enoxaparina	Diferencia
<i>ATR</i>			
Años de vida ganados (AVG)	4,4701	4,4269	0,0432
Años de vida ajustados por calidad (AVAC)	3,5086	3,4896	0,0190
Costes totales	313 €	524 €	-211 €
Coste por AVG	Domina apixaban <sup>a</sup>		
Coste de ganar un AVAC	Domina apixaban <sup>a</sup>		
<i>ATC</i>			
Años de vida ganados (AVG)	4,4619	4,4477	0,0142
Años de vida ajustados por calidad (AVAC)	3,4796	3,4736	0,0060
Costes totales	224 €	329 €	-105 €
Coste por AVG	Domina apixaban <sup>a</sup>		
Coste de ganar un AVAC	Domina apixaban <sup>a</sup>		

<sup>a</sup>Apixaban domina a enoxaparina porque es más eficaz y genera menos costes que esta

ATC: artroplastia total de cadera; ATR: artroplastia total de rodilla; AVAC: año de vida ajustado por calidad; AVG: año de vida ganado

rragias en comparación con enoxaparina. Los casos evitados en pacientes tratados con ATC serían 7 (Tabla 3).

#### Coste-efectividad

Como consecuencia de los episodios evitados de TEV y hemorragias con apixaban en comparación con enoxaparina, en el análisis a corto plazo, con apixaban se obtendrían más años de vida y más AVAC por paciente, tanto en ATR (0,2037; 0,1908) como en ATC (0,2417; 0,1921) en comparación con enoxaparina (0,1791; 0,1900 y 0,2331; 0,1918, respectivamente). Asimismo, con apixaban se generarían menos costes por paciente que con enoxaparina (-88 € en ATR; -57 € en ATC), por lo que apixaban sería el trata-

miento dominante (Tabla 4a). En el análisis a 5 años, apixaban fue también dominante (Tabla 4b).

#### Análisis de sensibilidad simples univariantes

Los análisis de sensibilidad confirmaron la estabilidad del caso base. Como se observa en la Tabla 5, apixaban fue el tratamiento dominante (más eficaz, con menos costes) en todos los análisis efectuados, tanto a corto plazo como a 5 años, con una sola excepción: cuando se consideró que el coste de la administración subcutánea de enoxaparina en atención primaria es nulo, en cuyo caso el coste de ganar un AVAC sería de 573 € (muy por debajo de la disponibilidad a pagar de 30.000 € por AVAC ganado, considerada como aceptable en España) [31].

**Tabla 5** Resultados del análisis de coste-efectividad de apixaban frente a enoxaparina. Análisis de sensibilidad simples univariantes

Variable	Análisis de sensibilidad	RCEI ATR (coste/AVAC)	RCEI ATC (coste/AVAC)
<i>(a) A corto plazo</i>			
Costes de los episodios de TEV	-20 %	Domina apixaban <sup>b</sup>	Domina apixaban <sup>b</sup>
	+20 %	Domina apixaban <sup>b</sup>	Domina apixaban <sup>b</sup>
Costes de los sangrados	-20 %	Domina apixaban <sup>b</sup>	Domina apixaban <sup>b</sup>
	+20 %	Domina apixaban <sup>b</sup>	Domina apixaban <sup>b</sup>
Pérdida de utilidades por TEV o sangrados	-10 %	Domina apixaban <sup>b</sup>	Domina apixaban <sup>b</sup>
	+10 %	Domina apixaban <sup>b</sup>	Domina apixaban <sup>b</sup>
Coste de enoxaparina en el hospital <sup>a</sup>	0 €	Domina apixaban <sup>b</sup>	Domina apixaban <sup>b</sup>
Administración de enoxaparina en AP <sup>c</sup>	0 €	Domina apixaban <sup>b</sup>	573 €
<i>(b) A 5 años</i>			
Costes de los episodios de TEV	-20 %	Domina apixaban <sup>b</sup>	Domina apixaban <sup>b</sup>
	+20 %	Domina apixaban <sup>b</sup>	Domina apixaban <sup>b</sup>
Costes de los sangrados	-20 %	Domina apixaban <sup>b</sup>	Domina apixaban <sup>b</sup>
	+20 %	Domina apixaban <sup>b</sup>	Domina apixaban <sup>b</sup>
Pérdida de utilidades por TEV o sangrados	-10 %	Domina apixaban <sup>b</sup>	Domina apixaban <sup>b</sup>
	+10 %	Domina apixaban <sup>b</sup>	Domina apixaban <sup>b</sup>
Tasa de descuento anual (costes y utilidades)	0 %	Domina apixaban <sup>b</sup>	Domina apixaban <sup>b</sup>
	6 %	Domina apixaban <sup>b</sup>	Domina apixaban <sup>b</sup>
Coste de enoxaparina en el hospital <sup>a</sup>	0 €	Domina apixaban <sup>b</sup>	Domina apixaban <sup>b</sup>
Administración de enoxaparina en AP <sup>c</sup>	0 €	Domina apixaban <sup>b</sup>	Domina apixaban <sup>b</sup>

<sup>a</sup>En el caso base, se estimó un coste de 44,61 € por paciente, considerando que tan solo el 36 % de los pacientes inician la prevención antes de la artroplastia, conforme a la opinión del panel de expertos

<sup>b</sup>Apixaban domina a enoxaparina porque es más eficaz y genera menos costes que esta

<sup>c</sup>En el caso base, se estimó un coste de 25,08 €, considerando que algunos pacientes requieren la ayuda de la enfermera del centro de salud, conforme a la opinión del panel de expertos. El análisis de sensibilidad considera un coste cero tanto en el hospital como por la administración subcutánea después del alta. AP: atención primaria; ATC: artroplastia total de cadera; ATR: artroplastia total de rodilla; AVAC: año de vida ajustado por calidad; TEV: tromboembolismo venoso

### Análisis de sensibilidad probabilístico

El análisis de sensibilidad probabilístico en la simulación durante un periodo de 5 años confirmó que apixaban es coste-efectivo (en realidad, dominante) en el 100 % de los análisis realizados, para una disponibilidad a pagar de 30.000 € (Fig. 2).

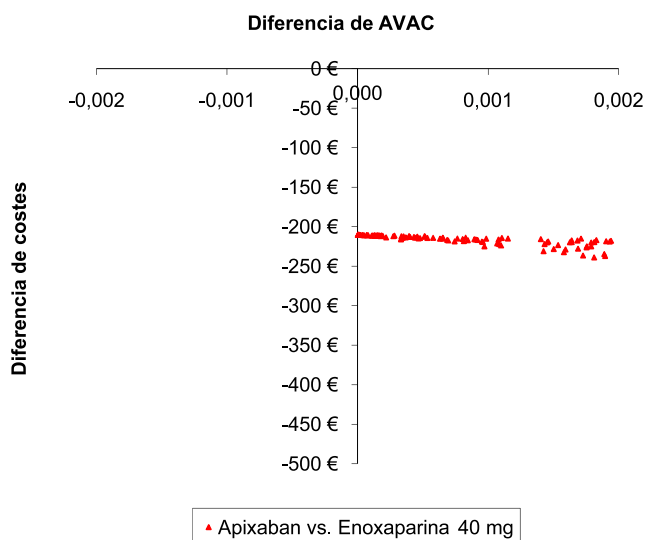
### Discusión

De acuerdo con el presente modelo, apixaban es un tratamiento coste-efectivo en comparación con enoxaparina en la prevención del TEV, tanto en ATR como en ATC.

En la valoración de los resultados del estudio debemos tener en cuenta tanto las posibles limitaciones como las consistencias del mismo. En primer lugar, debe recordarse que se trata de un modelo teórico que es, por definición, una simulación simplificada de la realidad. No obstante, los datos

de eficacia y de efectos adversos se han obtenido de ensayos clínicos aleatorizados, lo que proporciona un alto nivel de evidencia a ese respecto. Además, la mayor eficacia de apixaban respecto a enoxaparina se ha confirmado en un reciente metaanálisis [32]. La prevención de la combinación de todos los TEV y todas las causas de muerte durante el tratamiento fue mayor con apixaban, tanto en ATR (OR, 0,55; IC del 95 % 0,438–0,691) como en ATC (OR, 0,35; IC del 95 % 0,224–0,546). En un análisis combinado, recientemente publicado, de los estudios ADVANCE-2 y ADVANCE-3 [33] se confirmó una mayor reducción del riesgo de TEV con apixaban en comparación con enoxaparina (-0,8 %; IC del 95 % -1,2 a -0,3 %;  $p = 0,001$ ).

Por otra parte, los costes de los diferentes episodios del TEV y de los sangrados relacionados con la tromboprolifaxis se obtuvieron en su totalidad de fuentes españolas y fueron contrastados con un panel de expertos clínicos.



**Figura 2** Análisis de sensibilidad probabilístico a 5 años (cohorte de 1.000 pacientes, 2.000 simulaciones). Apixaban fue coste-efectivo (y dominante) frente a enoxaparina en el 100 % de las simulaciones para una disponibilidad a pagar de 30.000 € por AVAC ganado (ATC)

Respecto a las diferencias de efectividad entre apixaban y enoxaparina, estas son lógicamente mayores con un horizonte temporal de 5 años que a corto plazo (90 días). En el seguimiento a 5 años, con apixaban en vez de enoxaparina, cada paciente ganaría 0,0432 años de vida y 0,0190 AVAC en ATR, y 0,0142 años de vida y 0,0060 AVAC en ATC. Sin embargo, en el corto plazo con apixaban se ganarían, frente a dabigatran, 0,0246 años de vida y 0,0008 AVAC en ATR, así como 0,0086 años de vida y 0,0003 AVAC en ATC, por paciente. En el caso de que las pequeñas diferencias en AVAC obtenidas a corto plazo, favorables a apixaban, no se considerasen clínicamente relevantes, se concluiría que el tratamiento con apixaban genera menos costes en los pacientes con ATR tanto a corto plazo como a 5 años, con un ahorro por paciente de 88 € y 211 €, respectivamente. Por lo que se refiere a la indicación en ATC, también se produciría un ahorro con apixaban tanto a corto plazo como a 5 años (57 € y 105 € por paciente, respectivamente).

El presente análisis económico, adaptado al sistema sanitario español, está basado en un modelo previamente publicado para el sistema sanitario del Reino Unido [34]. Los resultados obtenidos en ese país no se refieren a la comparación con enoxaparina, aunque indican que apixaban y rivaroxaban son los tratamientos más eficientes en la prevención del TEV en los pacientes de cirugía mayor ortopédica.

No se dispone de ningún otro análisis del coste-efectividad de apixaban realizado en España. Sin embargo, sí hay un análisis del coste-efectividad de la prevención primaria del TEV tras ATR y ATC con dabigatran frente a enoxaparina [9]. Este estudio modelizó una fase aguda de 10 semanas de duración y una fase crónica a largo plazo de 60 años posteriores a la intervención. En el presente estudio, optamos

por una fase aguda de 90 días y una crónica con un seguimiento de menor duración (5 años) porque la modelización a muy largo plazo (de por vida) de procesos agudos genera incertidumbres difíciles de controlar y debido a que la edad media de los pacientes (72–73 años) hace innecesarias simulaciones más prolongadas, de acuerdo con la esperanza de vida en España (82 años en promedio para hombres y mujeres) [35]. En el estudio de Monreal y cols. [9] el tratamiento con dabigatran en comparación con enoxaparina fue coste-efectivo (<30.000 € por AVAC ganado) en el 99 % de las simulaciones en pacientes con ATC y en el 87 % en los pacientes con ATR. En el presente estudio, apixaban fue coste-efectivo frente a enoxaparina en el 100 % de las simulaciones, tanto en ATC como en ATR.

De acuerdo con las premisas del estudio, puede concluirse que la introducción de apixaban podría reducir la tasa sometidos a TEV y sangrados en comparación con enoxaparina, reduciéndose asimismo el gasto del SNS en la tromboprofilaxis de los pacientes de cirugía mayor ortopédica.

**Reconocimientos** Los autores del estudio quieren agradecer al Dr. Emilio J. Alegre del Rey, Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Puerto Real de Cádiz, la revisión del manuscrito y sus útiles comentarios.

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

## Bibliografía

1. Páramo JA, Feliu J, Iglesias R, Ruiz de Gaona E, Lecumberri R. Profilaxis del tromboembolismo venoso: recomendaciones en pacientes médicos y sistema de alarma electrónica en pacientes hospitalizados. *Rev Med Univ Navarra*. 2006;50:17–23.
2. Thomas M. Venous thromboembolism—manifestations and diagnosis. *Hosp Pharm*. 2006;13:199–204.
3. Grupo Multidisciplinar para el Estudio de la Enfermedad Tromboembólica en España. Estudio sobre la enfermedad tromboembólica venosa en España. Madrid: Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI); 2006.
4. Gutiérrez J. Profilaxis tromboembólica en cirugía ortopédica. Disponible en URL. [http://www.fesemi.org/grupos/e\\_tromboembolica/publicaciones/protocolos\\_etv/CAP.06.pdf](http://www.fesemi.org/grupos/e_tromboembolica/publicaciones/protocolos_etv/CAP.06.pdf) (consulta: diciembre de 2011).
5. Samama CM, Ravaud P, Parent F, Barré J, Mertl P, Mismetti P. Epidemiology of venous thromboembolism after lower limb arthroplasty: the FOTO study. *J Thromb Haemost*. 2007;5:2360–7.
6. Arcelus JI, Monreal M, Caprini JA, Guisado JG, Soto MJ, Núñez MJ, Álvarez JC. RIETE investigators. Clinical presentation and time-course of postoperative venous thromboembolism: results from the RIETE registry. *Thromb Haemost*. 2008;99:546–51.
7. Becattini C, Lignani A, Agnelli G. New anticoagulants for the prevention of venous thromboembolism. *Drug Des Dev Ther* 2010;4:49–60.
8. Lozano FS, Arcelus JI, Monreal M. Nuevos anticoagulantes orales. *Angiología*. 2010;62:26–32.

9. Monreal M, González-Rojas N, Vieta A, Wolowacz SE. Análisis económico de dabigatrán etexilato en prevención primaria del tromboembolismo venoso tras artroplastia de cadera o rodilla. *PharmacoEconomics Spa Res Art*. 2009;6:126–45.
10. Ficha técnica. Clexane 40 mg (4000 UI) solución inyectable en jeringa precargada. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en URL: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=58503&formato=pdf&formulario=FICHAS> (consulta: diciembre de 2011).
11. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM, ADVANCE-3 Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med*. 2010;363:2487–98.
12. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P, The ADVANCE-2 investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet*. 2010;375:807–15.
13. Huang J, Cao Y, Liao C, Wu L, Gao F. Apixaban versus enoxaparin in patients with total knee arthroplasty. A meta-analysis of randomised trials. *Thromb Haemost*. 2011;105:245–53.
14. Migliaccio-Walle K. VTEp economic model final report. Lexington: United BioSource Corporation, December 16, 2010.
15. Rubio-Terrés C, Echevarría A. La herramienta clave: modelos de Markov. *Pharmacoeconom Span Res Art*. 2006;3 Suppl 2:71–8.
16. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Portman RJ. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Engl J Med*. 2009;361:594–604.
17. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS—CIMA. Disponible en URL: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm&version=new> (consulta: diciembre de 2011).
18. Allepuz A, Serra-Sutton V, Martínez O, Espallargues M, Pons JMV, Sandín M. Desarrollo de la metodología e implementación piloto de registros de implantes protéticos en el Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2007.
19. Instituto Nacional de Estadística. Tablas de mortalidad de la población de España por año, sexo, edad y funciones. INEbase. Disponible en URL: <http://www.ine.es/jaxi/tabla.do> (consulta: 7 de noviembre de 2010).
20. Kind P. Variations in population health status: results from a United Kingdom national questionnaire survey. *BMJ, Br Med J*. 1998;316:736–41.
21. Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in inpatients undergoing surgery. London: National Collaborating Centre for Acute Care; 2007.
22. Hedner E, Carlsson J, Kulich KR, Stigendal L, Ingelgard A, Wiklund I. An instrument for measuring health-related quality of life in patients with Deep Venous Thrombosis (DVT): development and validation of Deep Venous Thrombosis Quality of Life (DVT-QOL) questionnaire. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;2:30.
23. Robinson A. How patients with atrial fibrillation value different health outcomes: a standard gamble study. *J Health Serv Res Policy*. 2001;6:92–8.
24. Sullivan PW. A National Catalog of Preference-Based Scores for Chronic Conditions in the United States. *Med Care*. 2005;43:736–49.
25. Sullivan PW. The cost effectiveness of anticoagulation management services for patients with atrial fibrillation and at high risk of stroke in the US. *Pharmacoeconomics*. 2006;24:1021–33.
26. Lenert LA. Automated computer interviews to elicit utilities: potential applications in the treatment of deep venous thrombosis. *J Am Med Inform Assoc*. 1997;4:49–56.
27. Ministerio de Sanidad y Consumo. Norma estatal de los AP GRD V23 por cluster. Año 2009. Disponible en URL: [http://www.msp.es/estadEstudios/estadisticas/docs/NormaGRD2009/NORMA\\_2009\\_AP\\_GRD\\_V23\\_CLUSTER.xls](http://www.msp.es/estadEstudios/estadisticas/docs/NormaGRD2009/NORMA_2009_AP_GRD_V23_CLUSTER.xls) (consulta: 10 de junio de 2011).
28. Base de datos de medicamentos. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Disponible en URL: <http://www.portalfarma.com/home.nsf> (consulta: noviembre de 2011).
29. Montes J, González L, Amador L, Novo A, Enero M, Rey G, et al. Tratamiento domiciliario de la trombosis venosa profunda. Comparación de costes con la hospitalización convencional. *An Med Intern*. 2005;22:369–72.
30. Navarrete-Navarro P, Hart WM, Lopez-Bastida J, Christensen MC. The societal costs of intracerebral hemorrhage in Spain. *Eur J Neurol*. 2007;14:556–62.
31. Sacristán JA, Oliva J, Del Llano J, Prieto L, Pinto JL. ¿Qué es una tecnología eficiente en España? *Gac Sanit*. 2002;16:334–43.
32. Cohen A, Drost P, Marchant N, Mitchell S, Orme M, Rublee D, et al. The efficacy and safety of pharmacological prophylaxis of Venous Thromboembolism following elective knee or hip replacement: systematic review and network meta-analysis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2012;18:611–27.
33. Raskob GE, Gallus AS, Pineo GF, Chen D, Ramirez LM, Wright RT, Lassen MR. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip or knee replacement: pooled analysis of major venous thromboembolism and bleeding in 8464 patients from the ADVANCE-2 and ADVANCE-3 trials. *J Bone Jt Surg Br* 2012;94:257–64.
34. Migliaccio-Walle K, Rublee D, Simon TA. Anticoagulation prophylaxis in orthopedic surgery: an efficiency frontier approach. *Postgrad Med*. 2012;124:41–9.
35. Esperanza de vida al nacimiento. Ambos sexos. Enero/Diciembre de 2010. Instituto Nacional de Estadística. Disponible en URL: <http://www.ine.es> (consulta: diciembre de 2011).