

Serie

Utilidad Clínica del Rivaroxabán

Rentabilidad del Rivaroxabán en Comparación con la Warfarina para la Prevención de los Accidentes Cerebrovasculares en la Fibrilación Auricular

American Journal of Cardiology
110(6): 845-851, Sep 2012

Comentario crítico
Dr. Marcelo Trivi

Rentabilidad del Rivaroxabán en Comparación con la Warfarina para la Prevención de los Accidentes Cerebrovasculares en la Fibrilación Auricular

El rivaroxabán podría ser una alternativa rentable a la warfarina en dosis ajustadas para evitar el accidente cerebrovascular isquémico en pacientes con fibrilación auricular.

Introducción

El estudio *Rivaroxaban Once-daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation* (ROCKET-AF) demostró la no inferioridad del rivaroxabán frente a la warfarina para evitar el accidente cerebrovascular (ACV) o el embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular (FA), y comprobó que redujo significativamente los *hazard ratio* (HR) de hemorragia intracerebral (HIC) en un 33%. El objetivo del siguiente análisis fue estimar los costos, los años de vida ajustados por calidad de vida (AVAC) y la rentabilidad del rivaroxabán frente a la warfarina para evitar el ACV en casos de FA.

Métodos

Los autores aplicaron un modelo de cohortes de Markov para evaluar la rentabilidad de 20 mg/día de rivaroxabán (15 mg/día en pacientes con depuración de creatinina de entre 15 y 50 ml/min) frente a dosis ajustadas de warfarina en pacientes con FA. Los análisis contemplaron una cohorte de pacientes de 65 años con FA y alto riesgo de ACV (insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión arterial, edad, diabetes, puntaje de ACV de CHADS₂ de 3) y sin contraindicaciones para la anticoagulación. Los estados de salud del modelo incluyeron FA sin eventos asociados, ACV isquémico, HIC, hemorragia extracerebral, infarto de miocardio (IAM), hemorragia menor y muerte. Todos los pacientes ingresaban al modelo como casos de FA y podían pasar entre los distintos estados de salud según las probabilidades de transición derivadas principalmente del estudio ROCKET-AF. Otras fuentes incluyeron estudios publicados sobre anticoagulación identificados mediante búsquedas en MEDLINE y el *Tufts Cost-Effectiveness Analysis Registry*. Se utilizaron ciclos de un mes, una perspectiva de Estados Unidos como pagador (según costos del programa Medicare), y un horizonte de tiempo de 35 años (para asegurarse que los pacientes tuvieran la oportunidad de ser seguidos de por vida). Los resultados evaluados incluyeron los costos totales del tratamiento de la FA en dólares estadounidenses (US\$) en 2011, los AVAC y la relación de rentabilidad incremental (ICER, por sus siglas en inglés). Todos los costos y los resultados de salud se calcularon a una tasa del 3% anual.

Las tasas de ACV del modelo para warfarina se basaron en las históricas observadas en el registro nacional de los beneficiarios de Medicare; aquellas para rivaroxabán se derivaron de la multiplicación de las correspondientes a warfarina por el HR de ACV isquémico con rivaroxabán informadas en el ROCKET-AF. Se clasificaron los ACV isquémicos en 4 categorías: fatal, grave, leve o déficit neurológico isquémico reversible, y se asumió que el 28% eran accidentes isquémicos transitorios (AIT). En el modelo, los pacientes que presentaron dos ACV leves se ubicaron en el estado de ACV grave, y los que presentaron 2 ACV graves,

en el de estado de muerte. Además, se asumió que el riesgo de ACV aumentaría en 1.4 vez por cada 10 años de vida.

Las tasas de hemorragias graves con warfarina se basaron en las informadas en el ROCKET-AF; las correspondientes a rivaroxabán se derivaron de la multiplicación de las tasas correspondientes a warfarina por los HR de la hemorragia grave observados con rivaroxabán en el ROCKET-AF. Las HIC se clasificaron como fatales, graves o leves, y las tasas anuales se ajustaron por un factor de 1.97 por cada 10 años de vida. Luego, se asumió que una hemorragia grave requeriría la interrupción de rivaroxabán o warfarina y el inicio de aspirina sola. Las tasas de hemorragias leves clínicamente relevantes para los tratados con warfarina se basaron en las tasas informadas en el ROCKET-AF, y las asociadas con rivaroxabán y aspirina derivaron de la multiplicación de las correspondientes a warfarina por los riesgos relativos para rivaroxabán y aspirina informados en el ROCKET-AF y en otro metanálisis.

El análisis de casos asumió una tasa inicial de IAM como la informada en el ROCKET-AF. Además, se asumió una tasa de mortalidad por IAM de 16.6% y un aumento de riesgo de 1.3 vez por cada 10 años. Las tasas de mortalidad ajustadas por edad de mortalidad sin eventos derivaron de la publicación más reciente del *United States Census Bureau* y se multiplicaron por un factor de 1.3 para reflejar las tasas de mortalidad en pacientes con FA, y de 2.3 para pacientes con FA y ACV.

Los AVAC se calcularon al multiplicar los años de vida por los puntajes de utilidad derivados de la bibliografía médica. Los pesos de utilidad de los eventos neurológicos (ACV isquémico o HIC), sangrados e IAM se derivaron de la bibliografía publicada. Debido a los inconvenientes del tiempo y el compromiso

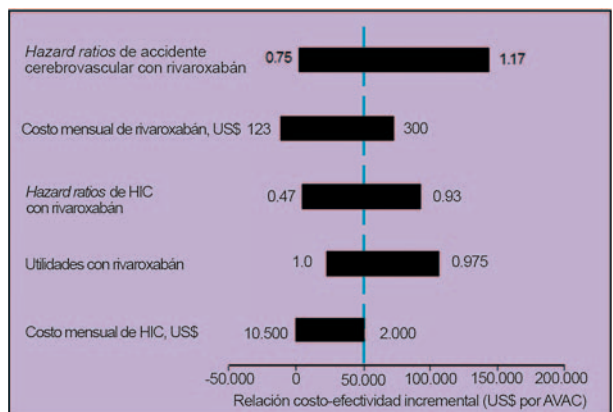


Figura 1. Costos por años de vida ajustados por calidad adicionales (barras) de rivaroxabán en comparación con warfarina en dosis ajustadas determinado por los análisis de sensibilidad unidireccionales sobre los posibles intervalos para todas las variables. Los más altos (derecha de las barras) y los más bajos (izquierda de las barras) indican los límites de los valores evaluados en los análisis de sensibilidad y los umbrales de voluntad de pago de US\$ 50 000 por año de vida ajustado por calidad (línea de puntos).

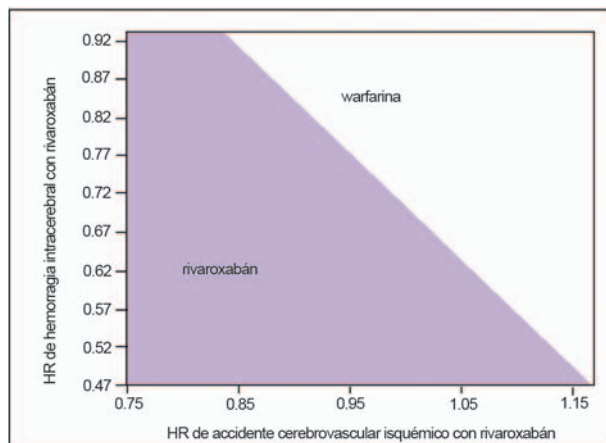


Figura 2. Los resultados de los análisis de sensibilidad bidireccionales indicaron que los *hazard ratios* para accidente cerebrovascular isquémico y hemorragia intracerebral se modifican en forma conjunta. Se muestra la relación costo-efectividad incremental de rivaroxabán a US\$50 000 por años de vida ajustados por calidad (área sombreada).

necesario para la evaluación de la razón internacional normalizada (RIN) de los pacientes, al estado de salud con warfarina se le asignó una menor utilidad que al de salud con rivaroxabán. Para el caso de hemorragias leves y extracraneanas no fatales, se asumió que todos los pacientes incluidos en estos estados de salud tendrían períodos de no utilidad de 2 días para hemorragias leves, de 2 semanas para extracraneanas no fatales, y de 30 días para IAM. El análisis de rentabilidad contempló sólo los costos directos. El costo de la warfarina incluyó el del fármaco y el anual correspondiente a las pruebas de RIN. El costo mensual del rivaroxabán se estimó según costos mayoristas. Los costos asociados con las complicaciones y eventos adversos se basaron en valores de la *Agency of Healthcare Research* y el *Quality's Healthcare Cost and Utilization Project* (HCUP) y estimaciones publicadas previamente. Los costos de la hemorragia grave extracraneana se estimaron mediante los costos vinculados con el diagnóstico del grupo asociado con hemorragia gastrointestinal ($n = 378$) porque fue la causa más frecuente de hemorragia extracraneana en el ROCKET-AF. La hemorragia leve se valoró por el costo de la atención ambulatoria.

Se efectuaron análisis de sensibilidad unidireccionales sobre todas las variables previamente identificadas. Esto incluyó un análisis para evaluar el impacto de cambiar el horizonte de tiempo (de 1 año a 35 años) en las conclusiones del modelo. Simultáneamente se efectuó un análisis bidireccional con alteración de los HR para ACV isquémico y HIC con rivaroxabán. Se utilizó un modelo de simulación de Monte Carlo con 10 000 iteraciones, en el que para cada variable se asumió una distribución triangular (definida por un valor probable, bajo y alto) porque la verdadera naturaleza de la varianza de estas variables no está cabalmente comprendida y la distribución triangular (usada adecuadamente) no altera los requerimientos de cualquier variable (por ejemplo, los costos no pueden ser $< US\$0$ y las probabilidades y utilidades deben oscilar entre 0 y 1).

Resultados

De acuerdo con los supuestos básicos, los pacientes con FA tratados con dosis ajustadas de warfarina vivieron un promedio de 9.812 AVAC, con costos promedio del tratamiento de US\$88 544. Los tratados con rivaroxabán vivieron un promedio de 10.027 AVAC con costos promedio del tratamiento de US\$94 456. Así, el ICER para el rivaroxabán fue de US\$27 498 por AVAC.

En el extremo más bajo de costo del rivaroxabán, US\$123, su uso se convirtió en la estrategia económica principal. Por el contrario, en el extremo más alto, US\$300, el ICER fue $> US\$50 000$ por AVAC (US\$70 823 por AVAC). El modelo,

además, resultó moderadamente sensible al costo mensual por HIC, con un ICER para el rivaroxabán de US\$50 846 por AVAC cuando el costo mensual por HIC se ubicó en el extremo más bajo del intervalo (US\$2 000 por mes). Cuando los HR para ACV isquémico con rivaroxabán fueron > 1.04 , el rivaroxabán ya no resultó una estrategia rentable, con un ICER de hasta US\$133 511 por AVAC por HR de 1.17. Si el HR del paciente para HIC sólo desciende un 20% con rivaroxabán, los costos por AVAC ganados fueron $> US\$50 000$ por AVAC (US\$52 341 por AVAC). Alterar el riesgo inicial de ACV mostró un impacto mínimo sobre la rentabilidad del rivaroxabán. Sin embargo, a medida que el riesgo de HIC aumenta en el intervalo posible planteado, el ICER para el rivaroxabán descendió hasta US\$14 916 por AVAC. El ICER para el rivaroxabán, en comparación con la warfarina, se mantuvo $< US\$83 268$ por AVAC a lo largo de todo el intervalo de utilidades analizadas para el rivaroxabán (0.975 a 1.0). Al usar un horizonte de tiempo menor, de 1 año, se observó un ICER máximo de US\$222 970 por AVAC. A medida que el horizonte de tiempo se extendió, el ICER para el rivaroxabán era más favorable, descendiendo a $< US\$50 000$ por AVAC en algún momento entre los 15 y 16 años (ICER a los 16 años, US\$46 619 por AVAC).

Con umbrales de rentabilidad de US\$50 000 y US\$100 000 por AVAC, el uso de rivaroxabán resultó rentable en el 80.1% y en el 91.4% de las 10 000 iteraciones de los análisis de sensibilidad. La simulación de Monte Carlo también sugirió que el rivaroxabán podría ser menos costoso y más eficaz aproximadamente el 20.1% del tiempo.

Discusión

El modelo presentado demuestra que el rivaroxabán puede ser una alternativa rentable en comparación con la warfarina en pacientes con FA, independientemente del riesgo inicial de ACV isquémico. Los pacientes tratados con rivaroxabán ganaron un adicional de 0.215 AVAC a lo largo de la vida, pero con un costo adicional de US\$5 912, lo que resulta en un ICER de US\$27 498 por AVAC. La rentabilidad del rivaroxabán demostró ser sensible a los HR para ACV e HIC, al costo del rivaroxabán, a la utilidad de estar bajo tratamiento con este, al costo mensual de HIC y al horizonte de tiempo del modelo. En el modelo de simulación de Monte Carlo, la probabilidad de que el rivaroxabán continuase siendo rentable con umbrales deseados de pago de US\$50 000 a US\$100 000 por AVAC excedía el 80% y 90%, respectivamente. Estos hallazgos respaldan la conclusión global planteada por los autores (rentabilidad del rivaroxabán).

El rivaroxabán no es el único anticoagulante oral disponible como alternativa a la warfarina para prevenir el ACV en pacientes con FA. Las recomendaciones actuales para prevención del ACV publicadas por las *American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/Heart Rhythm Society* sugieren como alternativa a la warfarina, al inhibidor directo de trombina por vía oral dabigatrán, en pacientes con riesgo moderado a elevado de ACV ($CHADS_2 \geq 2$, recomendación de clase I, nivel de evidencia B). El dabigatrán resulta una alternativa rentable de acuerdo con la mayoría de los modelos económicos, con umbrales deseados de pago de US\$50 000 a US\$100 000 por AVAC y en modelos que asumen un umbral de US\$100 000 por AVAC. En varios de estos estudios, la rentabilidad del dabigatrán se vio modificada en función del riesgo inicial de ACV, resultando ser rentable sólo en pacientes con riesgo aumentado. En el modelo presentado, el ICER para rivaroxabán fue comparable con el calculado para dabigatrán, y el principal determinante de su rentabilidad fue el costo de adquisición. Sin embargo, a diferencia de lo observado con el dabigatrán, el riesgo inicial de ACV no parece afectar la rentabilidad del rivaroxabán. De hecho, los ICER favorables vistos en este modelo reflejarían

la disminución de costos y el aumento de los AVAC como resultado de evitar la HIC en comparación con la warfarina. Cuando el HR para ACV isquémico y HIC con rivaroxabán era > 1.04 , el ICER superaba el umbral de los US\$50 000 por AVAC, y con uno de 1.13, superó el de US\$100 000 por AVAC.

Los resultados de los análisis de sensibilidad bidireccionales sugieren que cualquier circunstancia que afecte negativamente los HR para ACV isquémico e HIC para rivaroxabán simultáneamente en comparación con la warfarina alejaría los beneficios del rivaroxabán. Una circunstancia como esta podría ser un aumento en el porcentaje de tiempo transcurrido bajo un RIN terapéutico en los pacientes tratados con warfarina. Una de las críticas del ROCKET-AF fue el bajo porcentaje de tiempo logrado bajo el RIN terapéutico por los pacientes tratados con warfarina (media 55.2%). Sin embargo, es posible que el puntaje más alto de CHADS₂ (media 3.5), la mayor proporción de pacientes con comorbilidades asociadas con menos tiempo bajo un RIN terapéutico (insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca, diabetes) y el reclutamiento desproporcionado de pacientes de regiones del mundo donde existe un insuficiente control del RIN pueden explicar, al menos en parte, los niveles de RIN observados en este estudio. Cabe destacar que los HR para ACV/embolismo fuera del sistema nervioso central y hemorragia por región geográfica fue similar a las estimaciones globales de los estudios (p para interacción > 0.618) a pesar de las diferencias en el tiempo transcurrido bajo RIN terapéutico (de

49.7% en Europa Oriental a 64.1% en América del Norte), no hubo una interacción entre eficacia y centro en términos de RIN en el ROCKET-AF (p para interacción = 0.736), y el 55% del tiempo bajo RIN terapéutico observado en el ROCKET-AF es similar a lo que sucede en la práctica. Lamentablemente, hubo pocos datos sobre la eficacia relativa del rivaroxabán y la warfarina sobre la reducción del riesgo de ACV y de embolismo sistémico cuando el tratamiento con warfarina estaba bien controlado. Las limitaciones del modelo presentado incluyen las probabilidades de transición para ACV isquémico y hemorragia grave, incluso HIC; otros eventos adversos se derivaron sólo del ROCKET-AF. En primer lugar, los datos referidos a eficacia y seguridad en un estudio controlado y aleatorizado no siempre reflejan la práctica habitual, ya que la adhesión al tratamiento suele ser mayor y el seguimiento más exhaustivo. En segundo lugar, se asumió que cualquier hemorragia grave implicaría la interrupción de rivaroxabán o warfarina y el comienzo de aspirina, decisión que, en realidad, se evalúa en forma individual. En tercer lugar, se tuvieron que extrapolar los resultados del ROCKET-AF, con pacientes con una mediana de seguimiento de 770 días a la duración de la vida.

Finalmente, si bien el dabigatrán y, posiblemente, el apixabán podrían ser alternativas al rivaroxabán para la prevención del ACV en pacientes con FA, estos no se incluyeron en el modelo porque los estudios sobre ellos tenían diferencias metodológicas.

Título: Rentabilidad del Rivaroxabán en Comparación con la Warfarina para la Prevención de los Accidentes Cerebrovasculares en la Fibrilación Auricular

Título original: Cost-Effectiveness of Rivaroxaban Compared to Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation

Autores: Lee S, Anglade M, Coleman C y colaboradores

Fuente: American Journal of Cardiology 110(6):845-851, Sep 2012

Comentario crítico

Los nuevos anticoagulantes y la rentabilidad



Dr. Marcelo Trivi

Jefe de Cardiología Clínica,
Instituto Cardiovascular de Buenos Aires

Durante muchos años, la fibrilación auricular (FA) se consideró una arritmia benigna. Hoy sabemos que no es así. Sobre todo cuando se asocia con otros factores de riesgo, la FA predice accidentes cardiovasculares graves, como accidente cerebrovascular (ACV), embolismo periférico, infarto de miocardio (IAM) o incluso la muerte.

Una de las principales consecuencias de la FA es la cardioembolia. Al perder su capacidad contráctil, en especial cuando la aurícula izquierda está agrandada, se tiende a coagular la sangre dentro de la cavidad, formando trombos que pueden embolizar, con lo que la FA es la causa más frecuente de cardioembolia.

Desde los estudios que hace unas décadas demostraron la efectividad de los dicumarínicos en reducir la cardioembolia en la FA, el tratamiento anticoagulante se ha vuelto de elección, con indicación de clase IA para todas las normativas de tratamiento de las arritmias.

Sin embargo, los dicumarínicos no son drogas inocuas. Requieren un cuidadoso control de los niveles de anticoagulación, cosa no sencilla de lograr, debido a la variabilidad en la dosis necesaria para inhibir la producción de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K. Aún en las mejores manos, el riesgo de hemorragias por anticoagulación excesiva existe, así como el riesgo de eventos isquémicos por anticoagulación insuficiente.

Frente a esta realidad, han aparecido recientemente “nuevos anticoagulantes” para el uso preventivo en la FA no valvular. Tanto el dabigatrán, como el rivaroxabán y el apixabán comparten varias características que los hacen distintivos: han demostrado su eficacia y seguridad en el tratamiento anticoagulante de la FA sin necesidad de controles de coagulación. De hecho, rápidamente han sido incorporados a las normativas como alternativa a los clásicos dicumarínicos. Hoy por hoy, el talón de Aquiles de los nuevos anticoagulantes es claramente el costo.

Frente al muy bajo costo por comprimido de los dicumarínicos, los nuevos anticoagulantes son mucho más caros.

Pero el costo del tratamiento no sólo debe considerar el costo del comprimido. En realidad, debe hacerse un análisis de rentabilidad incluyendo también el costo del tratamiento de las complicaciones que sufriría el paciente que toma el medicamento más barato.

Este análisis es lo que se presenta en el artículo de esta revista, publicado por *American Journal of Cardiology* 2012. Tomando como base el estudio ROCKET-AF, donde se comparó rivaroxabán con warfarina en pacientes con FA no valvular, y otros estudios sobre anticoagulantes obtenidos por programas de búsqueda, se construyó un modelo teórico de costos partiendo de un paciente con FA “sin eventos” y calculando a lo largo de 35 años (horizonte de vida) cuál sería el costo de la utilización de rivaroxabán en comparación con warfarina. Las conclusiones del estudio fueron que, a pesar del mayor costo inicial del rivaroxabán, a lo largo de la vida teórica del paciente este fármaco resultaba más barato debido a que evitaba complicaciones más costosas. No solamente se consideró el costo sino el costo ajustado por calidad de vida. Es decir, en un paciente que sufre un ACV no sólo se debe considerar cuánto cuesta su internación, sino también su rehabilitación y cuánto es el deterioro de su calidad de vida y cuál es el costo de ese deterioro. Pensemos por ejemplo en un colega cardiólogo que sufra un ACV y entendemos mejor de lo que estamos hablando.

Lógicamente, a los médicos nos cuesta entender los análisis de rentabilidad porque no estamos acostumbrados a manejar la terminología e instrumentos que se utilizan para esos cálculos. De todas maneras, el artículo en cuestión pone sobre el tapete la realidad de la rentabilidad del rivaroxabán, en este caso frente a los dicumarínicos, que nos servirá seguramente en alguna discusión sobre el tema, tanto con algún paciente como con colegas o financiadores.