



Cost-oportunitat en anticoagulación

¿Qué y per a quí?

José R. González Juanatey
Área Cardiovascular. Hospital Clínico Universitario de Santiago de
Compostela

Conflicto de intereses

Ensayos clínicos, proyectos de investigación,
ponencias y asesoramiento de:
Almirall, Bayer, BMS, Boehringer Ingelheim,
Daichi-Sankyo y Pfizer

Coste-efectividad de los NACOs 2013

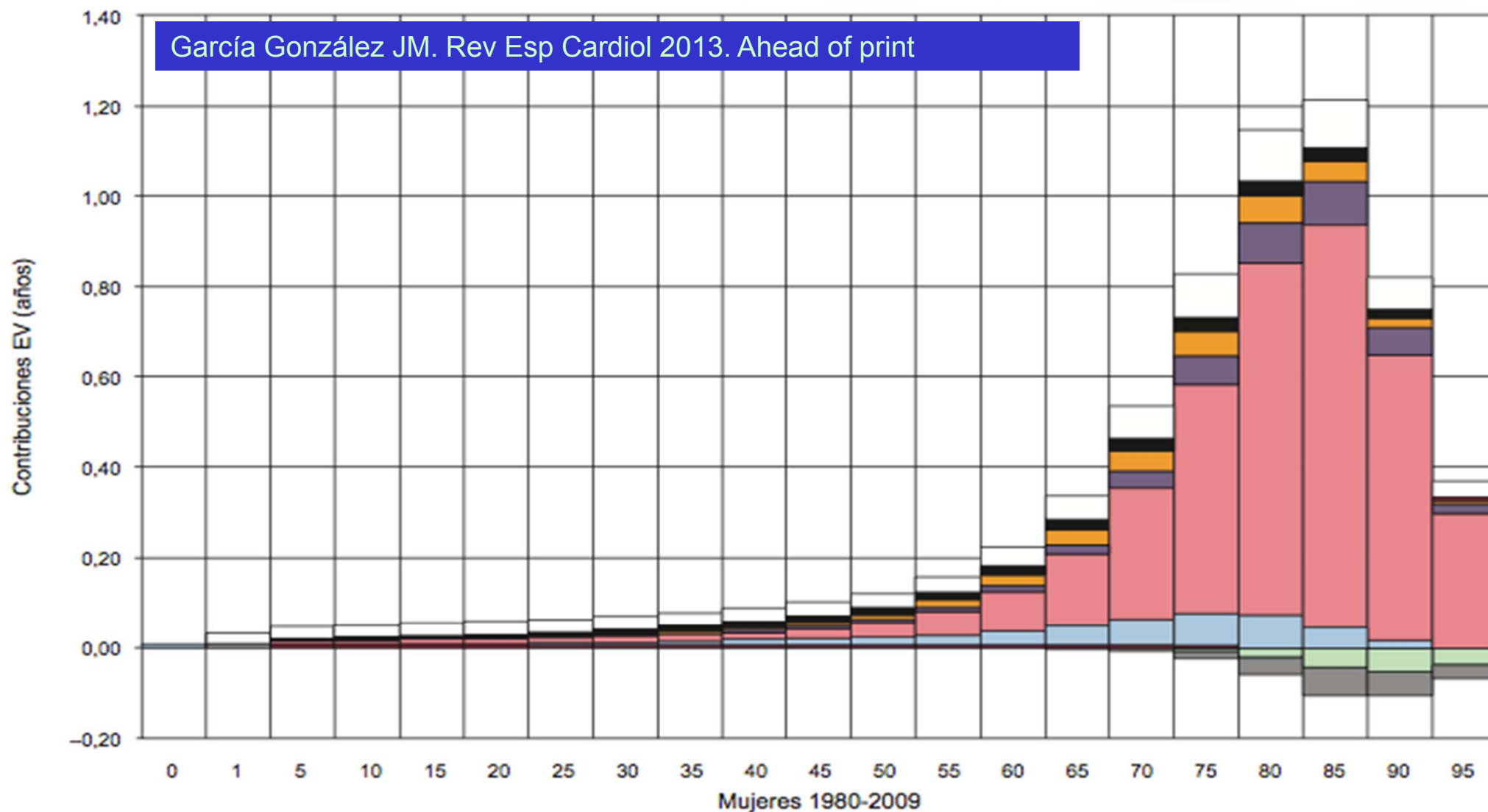
La necesidad del Coste-efectividad

El riesgo, la eficacia, el Coste y el coste-efectividad

...pero no siempre es tan sencillo

...y además hay cosas que lo complican

Contribuciones de la mortalidad CV a la esperanza de vida de la población española de 1980 a 2009



■ Infecciosas ■ Tumores ■ Mentales ■ Nerviosas ■ Cardiovasculares ■ Respiratorias ■ Digestivas ■ Externas ■ Otras

Principal objetivo de las políticas sanitarias:

“maximizar la salud de la población limitándose a los recursos disponibles, en el marco de los principios éticos de equidad y solidaridad”

Informe de la presidencia belga de la UE, consensuado por el Consejo de Ministros de Sanidad de la UE en diciembre de 2010

¿Qué implica para las tecnologías y fármacos innovadores?

La innovación tecnológica y farmacéutica genera un incremento en la salud de la población, pero ejerce una presión continua sobre los presupuestos sanitarios.

“Tenemos que estimular el desarrollo y facilitar la disponibilidad de las *tecnologías/ fármacos innovadores que ofrezcan un beneficio terapéutico a un coste aceptable (ej.coste-efectivas) y cubran necesidades terapéuticas existentes*”

Informe de la presidencia belga de la UE, consensuado por el Consejo de Ministros de Sanidad de la UE en diciembre de 2010

En el entorno español...

JEFATURA DEL ESTADO

5403

Real Decreto-ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones.

La financiación de medicamentos y productos sanitarios en el Sistema Nacional de Salud es uno de los grandes desafíos actuales. La austeridad en el gasto público, imprescindible en todo momento, ha devenido un objetivo inaplazable. Por ello, resulta necesario, más que nunca, que las decisiones de financiación estén presididas por los criterios de evidencia científica de coste-efectividad y por la evaluación económica, con consideración del impacto presupuestario, en la que se tenga en cuenta un esquema de precio asociado al valor real que el medicamento o producto sanitario aporta al sistema.

En el entorno español...

Artículo 89*. Procedimiento para la financiación pública

La inclusión de medicamentos en la financiación del Sistema Nacional de Salud se posibilita mediante la financiación selectiva y no indiscriminada teniendo en cuenta criterios generales, objetivos y publicados y, concretamente, los siguientes:

- a) Gravedad, duración y secuelas de las distintas patologías para las que resulten indicados.
- b) Necesidades específicas de ciertos colectivos.
- c) Valor terapéutico y social del medicamento y beneficio clínico incremental del mismo teniendo en cuenta su relación coste-efectividad.
- d) Racionalización del gasto público destinado a prestación farmacéutica e impacto presupuestario en el Sistema Nacional de Salud.
- e) Existencia de medicamentos u otras alternativas terapéuticas para las mismas afecciones a menor precio o inferior coste de tratamiento.
- f) Grado de innovación del medicamento.

Artículo 89 bis*. Criterios fundamentales de inclusión en la prestación farmacéutica

4. La Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos tendrá en consideración los análisis coste-efectividad y de impacto presupuestario.

¿Cuál es el valor umbral en España?

Hay varias fuentes que han evaluado el coste/AVAC en nuestro país.

Pinto et al. (2001): 20.000 €

Sacristán et al. (2002): 30.000 €

Soto J. (2004): 24.000-42.000 €

Pinto et al. (2005): 9.000-38.000 €

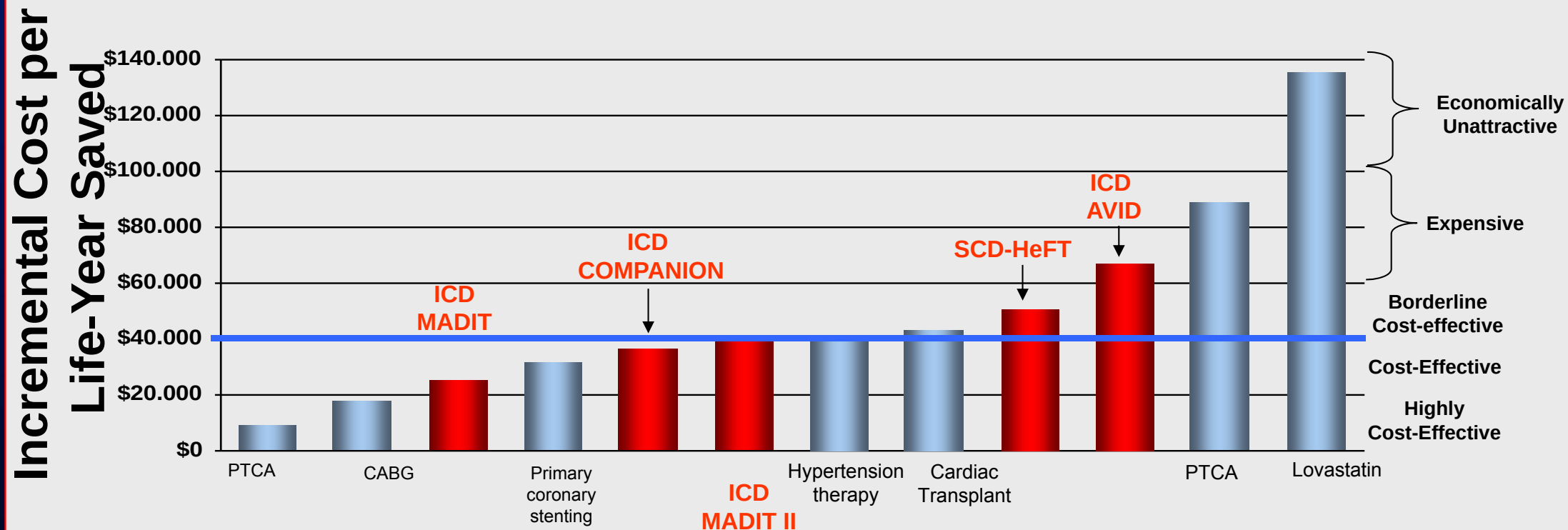
De Cock et al. (2007): 30.000-45.000 €

Estos valores sirven de referencia y orientan a los decisores.

Pinto et al. El valor monetario de la Salud. Barcelona: Springer-Verlag; 2001; 52-91. Sacristán et al. Gac Sanit 2002; 16:334-43. Soto J. Farm Hosp 2004; 28:296-304. Pinto et al. Ekonomiaz 2005; 60:192-209. De Cock et al. Pharmacoeconomics Sp Res Art 2007; 4:97-107.

Comparison of cost-effectiveness data

Incremental cost per Life year saved (\$/LYS)



Sanders et al, NEJM, October 2005

Coste-efectividad de los NACOs 2013

La necesidad del Coste-efectividad

El riesgo, la eficacia, el Coste y el coste-efectividad

...pero no siempre es tan sencillo

...y además hay cosas que lo complican

Artículo original

Análisis coste-efectividad de dabigatrán para la prevención de ictus y embolia sistémica en fibrilación auricular no valvular en España

José R. González-Juanatey^a, José Álvarez-Sabin^b, José M. Lobos^c, Antoni Martínez-Rubio^d, Joan C. Reverter^e, Itziar Oyagüez^f, Nuria González-Rojas^g y Virginia Becerra^{g,*}

^a Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, A Coruña, España

^b Unidad Neurovascular, Servicio de Neurología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

^c Centro de Salud Jazmín, Área Este, Atención Primaria, Madrid, España

^d Servicio de Cardiología, Hospital Universitari Parc Taulí, Sabadell, Barcelona, España

^e Servicio de Hemoterapia y Hemostasia, Hospital Clínic, Barcelona, España

^f Pharmacoeconomics and Outcomes Research Iberia, Madrid, España

^g Departamento de Economía y Resultados en Salud, Boehringer Ingelheim, Barcelona, España

Historia del artículo:

Recibido el 16 de febrero de 2012

Aceptado el 6 de junio de 2012

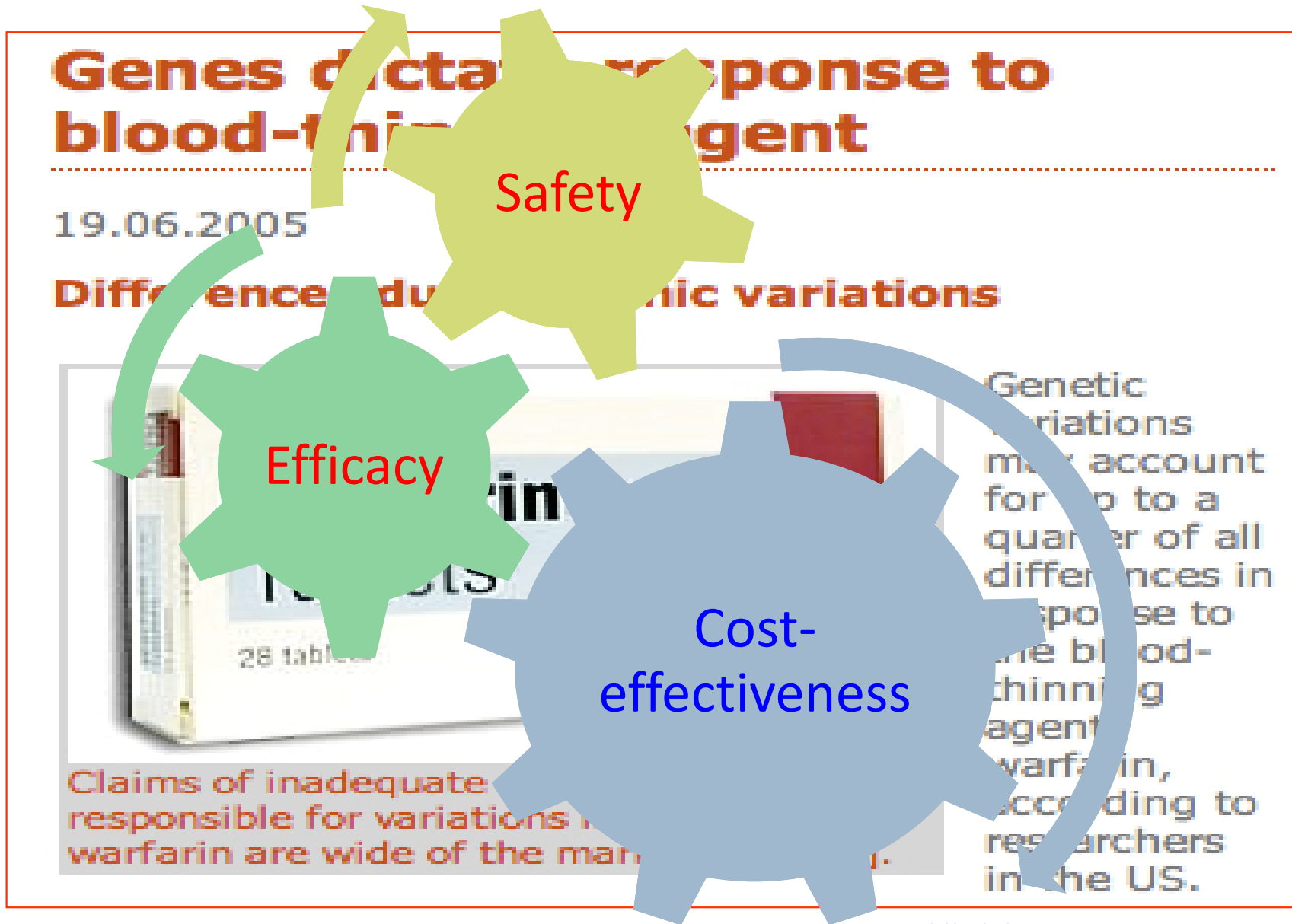
RESUMEN

Introducción y objetivos: Análisis coste-efectividad de dabigatrán para la prevención de ictus y embolia sistémica por fibrilación auricular no valvular en España, según la perspectiva del Sistema Nacional de

Conclusiones: Desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud, dabigatrán resulta una estrategia eficiente para la prevención de ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular en comparación con warfarina y con el patrón de prescripción habitual; en ambas comparaciones realizadas, los valores de la razón coste-efectividad incremental estuvieron por debajo del umbral de 30.000 euros/año de vida ajustado por calidad. Desde la perspectiva de la sociedad, dabigatrán sería además una estrategia dominante que aporta más efectividad y menores costes que las dos alternativas.

NOACs in Atrial Fibrillation.

From the Guidelines to Clinical Practice in a PHS



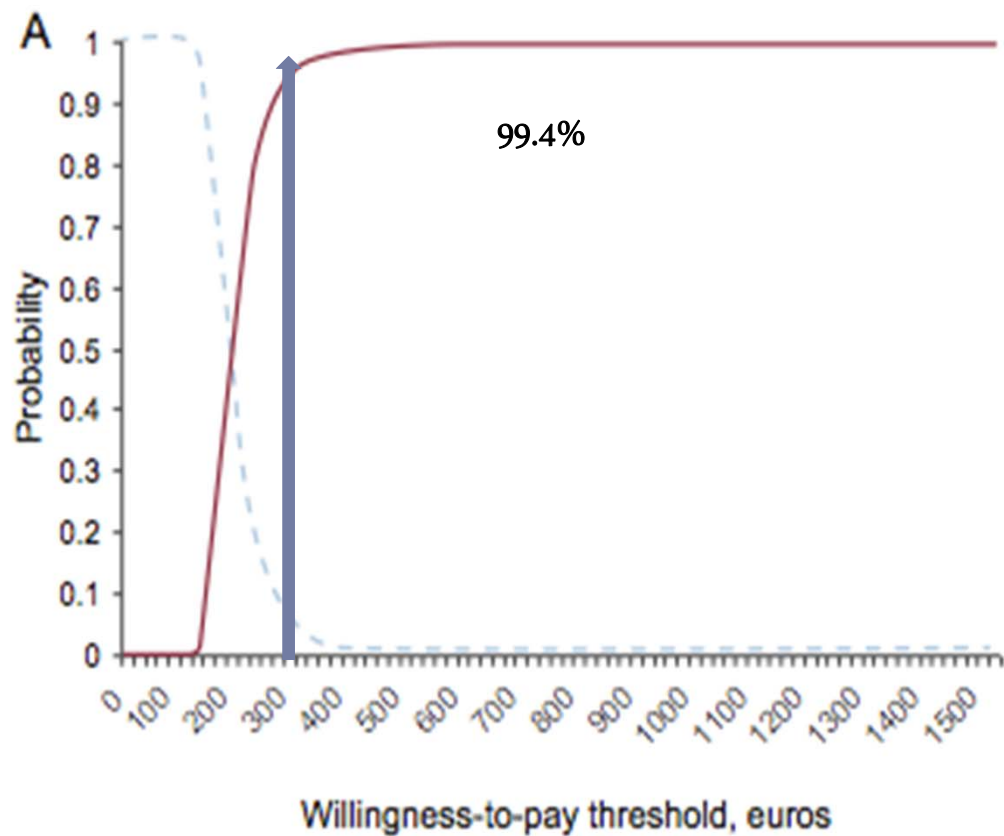
Cost-effectiveness. Clinical event costs

Parameter	BC value	SA value	Dab. Vs Warf., RELY		Dabigatr. vs PP	
			ICER E/QALY	Change with respect to BC	ICER E/QALY	Change with respect to BC
BC results						
			17581		14118	
Discount rate	3%	0	15 127	-14%	11 971	-15%
		5%	19 348	10%	15 684	+11%
Time horizon	Patient lifetime	5 years	57 719	228%	52 160	+269%
		10 years	32 001	82%	27 829	+97%
%TTR for INR*	64.5%	72.6%	21095	20%	15072	+7%
		57.1%	13952	-21%	12776	-10%
Dabigatran Vs ASA	30%	100%	Not applicable		13317	-5%
Dabigatran Vs No-tx	10%	100%	Not applicable		7104	-50%
Societal perspective, incorporates social costs	Perspective of the Spanish National Health System	Costs as detailed in Table 6	Dominant		Dominant	

González-Juanatey JR, et al. Rev Esp Cardiol 2012

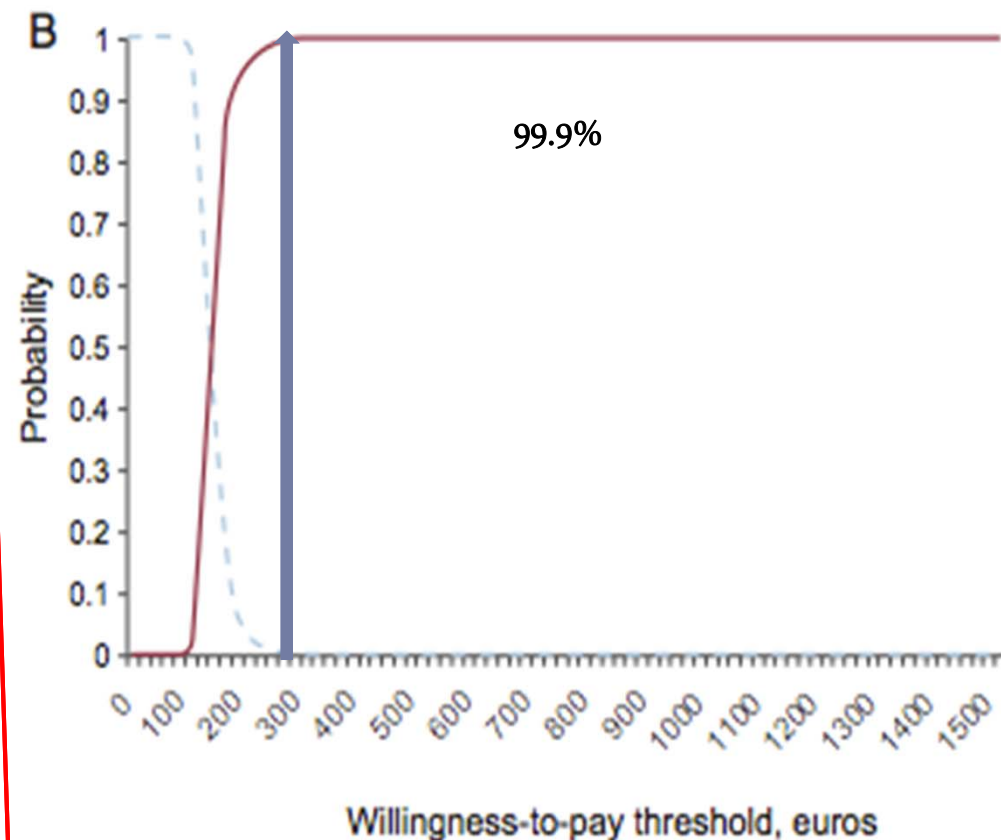
González-Juanatey JR, et al. Rev Esp Cardiol 2012

Cost-effectiveness. Willingness-to-pay threshold (Eu)



Dabigatran

Warfarin



Dabigatran

Prescr. Ptr

Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in UK patients with atrial fibrillation

Anuraag R Kansal,¹ Sonja V Sorensen,¹ Ray Gani,² Paul Robinson,² Feng Pan,¹ Jonathan M Plumb,³ Martin R Cowie⁴

4.800P to 20.000P

ABSTRACT

Objective To assess the cost-effectiveness of dabigatran etexilate, a new oral anticoagulant, versus warfarin and other alternatives for the prevention of stroke and systemic embolism in UK patients with atrial fibrillation (AF).

Methods A Markov model estimated the cost-effectiveness of dabigatran etexilate versus warfarin, aspirin or no therapy. Two patient cohorts with AF (starting age of <80 and ≥80 years) were considered separately, in line with the UK labelled indication. Modelled outcomes over a lifetime horizon included clinical events, quality-adjusted life years (QALYs), total costs and incremental cost-effectiveness ratios (ICERs).

Results Patients treated with dabigatran etexilate experienced fewer ischaemic strokes (3.74 dabigatran etexilate vs 3.97 warfarin) and fewer combined intracranial haemorrhages and haemorrhagic strokes (0.43 dabigatran etexilate vs 0.99 warfarin) per 100 patient-years. Larger differences were observed comparing dabigatran etexilate with aspirin or no therapy. For patients initiating treatment at ages <80 and ≥80 years, the ICERs for dabigatran etexilate were £4831 and £7090/QALY gained versus warfarin with a probability of cost-effectiveness at £20 000/QALY

receive inadequate stroke prevention treatment resulting in a rising burden of stroke in patients with AF in the UK.^{2 3}

One of the principal aims of AF treatment is to avoid thromboembolic events by instituting antithrombotic therapy.³ Vitamin K antagonists such as warfarin may prevent up to 64% of strokes in patients with non-valvular AF.⁶ However, warfarin treatment is complex; it has many important interactions with food and drugs, requires frequent laboratory monitoring of the international normalised ratio (INR), and has potential to cause serious haemorrhagic events that can be catastrophic.^{7 8} Due to these concerns, many patients in the UK are under-treated with aspirin or remain untreated. There is a need, therefore, for safer, more efficacious and less complex stroke prevention therapy.^{3 9}

Dabigatran etexilate (dabigatran) is the first new oral anticoagulant to become available for the prevention of stroke and SE in patients with AF in over 50 years.¹⁰ It is a reversible direct thrombin inhibitor with stable pharmacokinetic and pharmacodynamic properties and a wide therapeutic margin.¹¹ Unlike warfarin, it does not require INR monitoring or frequent dose adjustments. In the

Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for patients with atrial fibrillation in Sweden



European Heart Journal (2013) **34**, 177–183
doi:10.1093/eurheartj/ehs157

Alternative scenarios	Cost per QALY gained
Base case	7742
Comparison with well-controlled warfarin patients	12 449
Comparison with poorly controlled warfarin patients	Dominant
Only CHADS ₂ = 0–1	20929
Only CHADS ₂ = 2	8216
Only CHADS ₂ = 3–6	2652
No transitions between treatments after second year	10 287
QALY loss from warfarin and ASA included	5540
Willingness to pay to replace warfarin included	Dominant
Costs of added life years included	27 514
Discount rate (costs and QALYs): 0%	6085
Discount rate (costs and QALYs): 5%	9077

Davidson T, et al. Eur Heart J 2013;34:177-183

INCREMENTAL cost-effectiveness ratio (UK L/QALY)

Drug	Study	Population	Sequential regimen of 150 mg bid dabigatran before age 80 followed by 110 mg bid afterwards			Rivaroxaban 20 mg or 15 mg od
			Dabigatran 110 mg bid	Dabigatran 150 mg bid		

DABIGATRAN, NICE technology Guidance

Population reflects that of RE-LY trial, i.e. adult patients with AF and ≥ 1 additional risk factor for stroke and eligible for anticoagulation

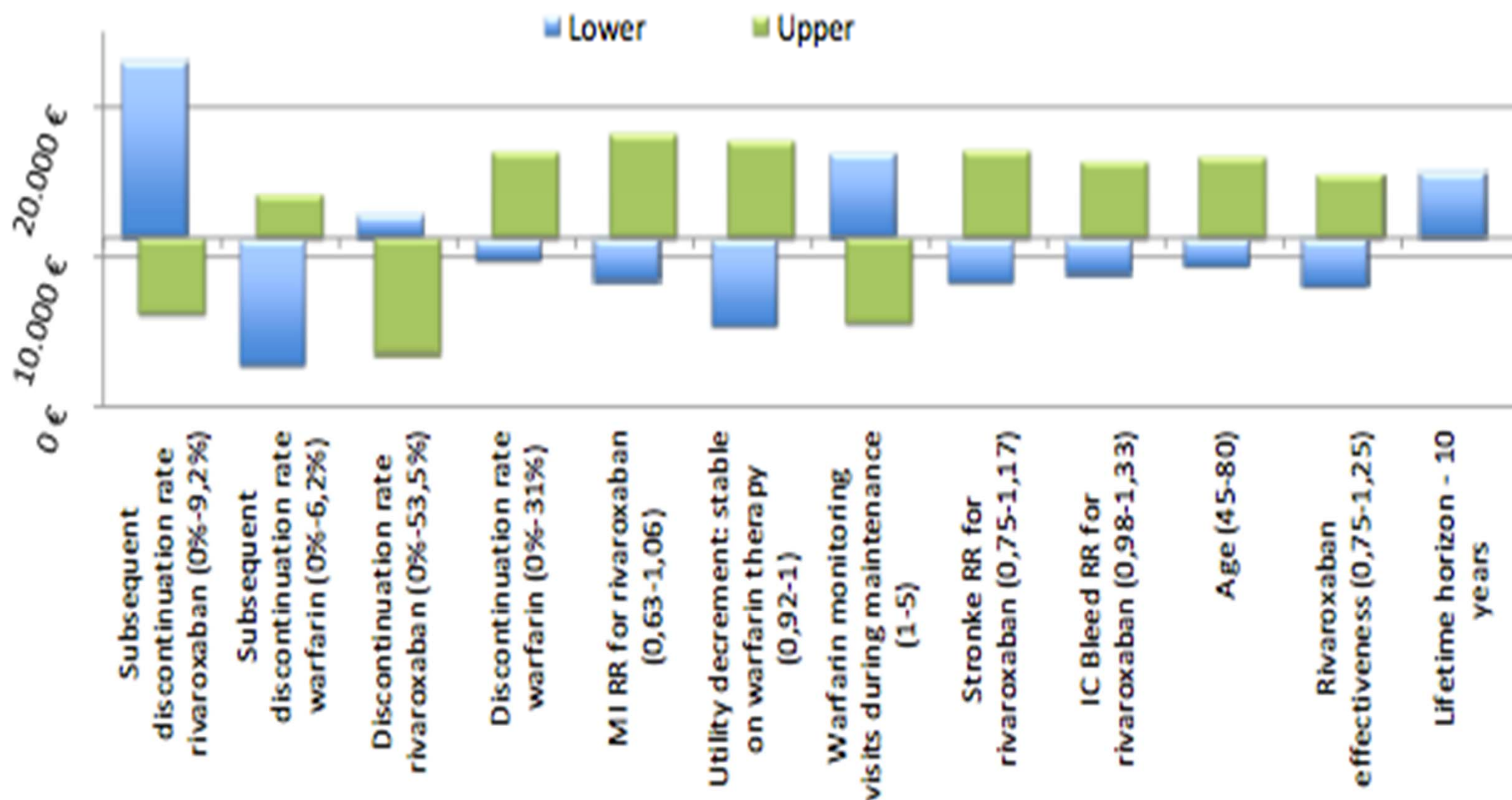
18900

RIVAROXABAN, NICE technology Guidance

Population reflects that of ROCKET AF, i.e. adult patients with AF who were at moderate to high risk of stroke (CHADS₂ score ≥ 2)

<29500

COST-EFFECTIVENESS OF RIVAROXABAN VERSUS ACENOCUMAROL IN THE STROKE PREVENTION IN PATIENTS WITH NON-VALVULAR ATRIAL FIBRILLATION IN THE SPANISH SETTING



Apixaban for preventing stroke and systemic embolism in people with nonvalvular atrial fibrillation

The Committee concluded that apixaban had been shown to be cost effective compared with warfarin, the most plausible ICER being less than £20,000 per QALY gained, and could be recommended as an option for preventing stroke and systemic embolism for people with nonvalvular atrial fibrillation who have 1 or more risk factors for stroke.

NICE technology appraisal guidance 275

guidance.nice.org.uk/ta275

Coste-efectividad de los NACOs 2013

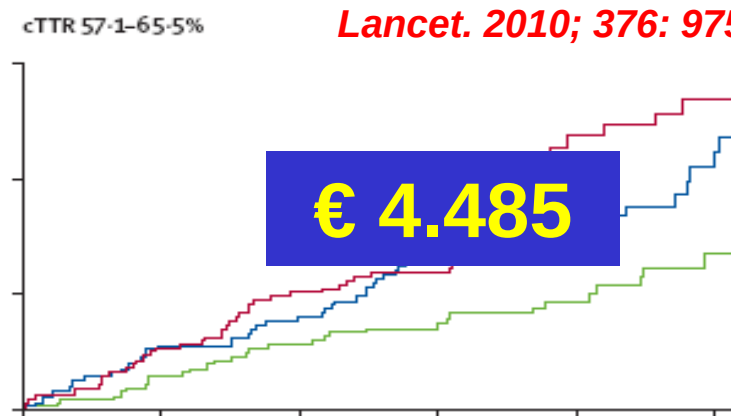
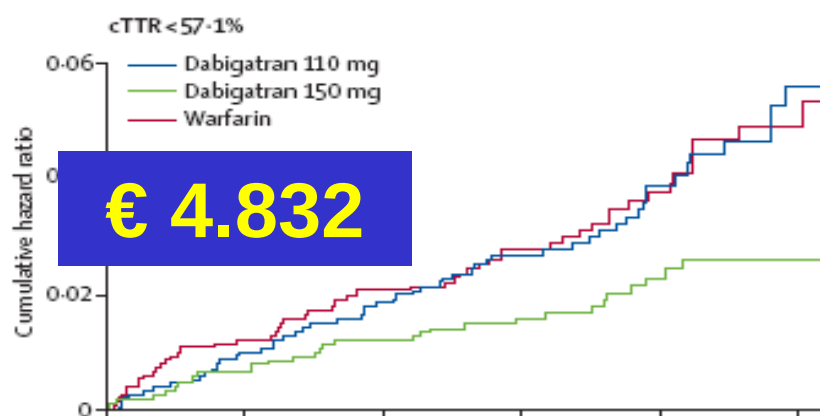
La necesidad del Coste-efectividad

El riesgo, la eficacia, el Coste y el coste-efectividad

...pero no siempre es tan sencillo

...y además hay cosas que lo complican

Dabigatran. Cost-effectiveness

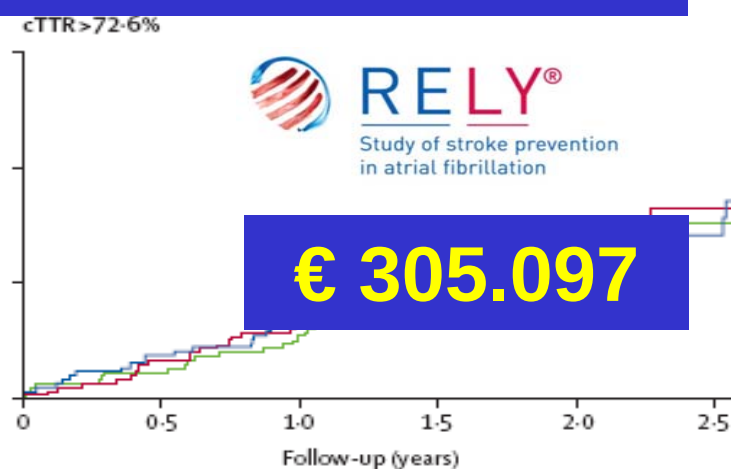
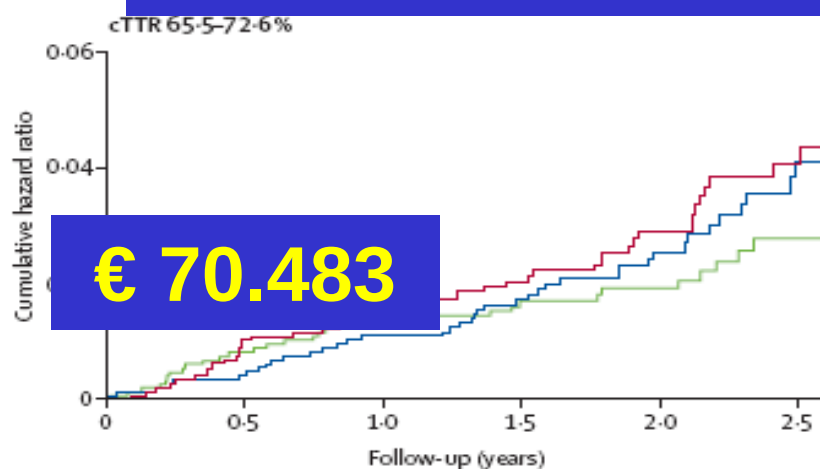


Lancet. 2010; 376: 975

Number at risk
Dabigatran 110 mg 1497
Dabigatran 150 mg 1509
Warfarin 1504

Global cost / QALY € 15.682

379
394
351

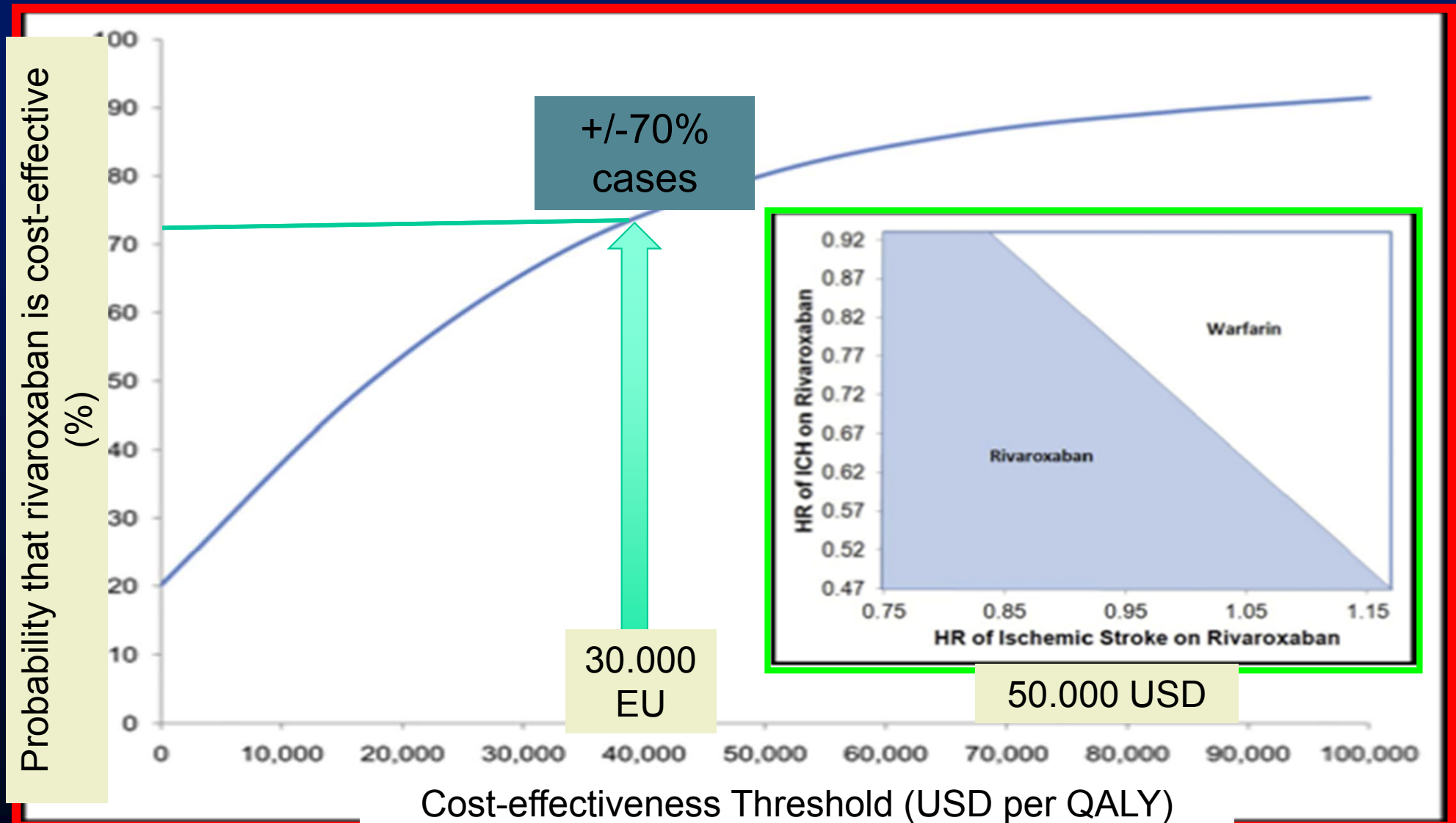


RELY®
Study of stroke prevention
in atrial fibrillation

Number at risk

Dabigatran 110 mg	1474	1456	1420	1142	760	370	1482	1444	1405	1108	730	347
Dabigatran 150 mg	1484	1445	1419	1153	761	369	1514	1487	1437	1135	750	367
Warfarin	1487	1458	1436	1150	755	359	1509	1476	1440	1166	737	366

Cost-effectiveness acceptability Curve

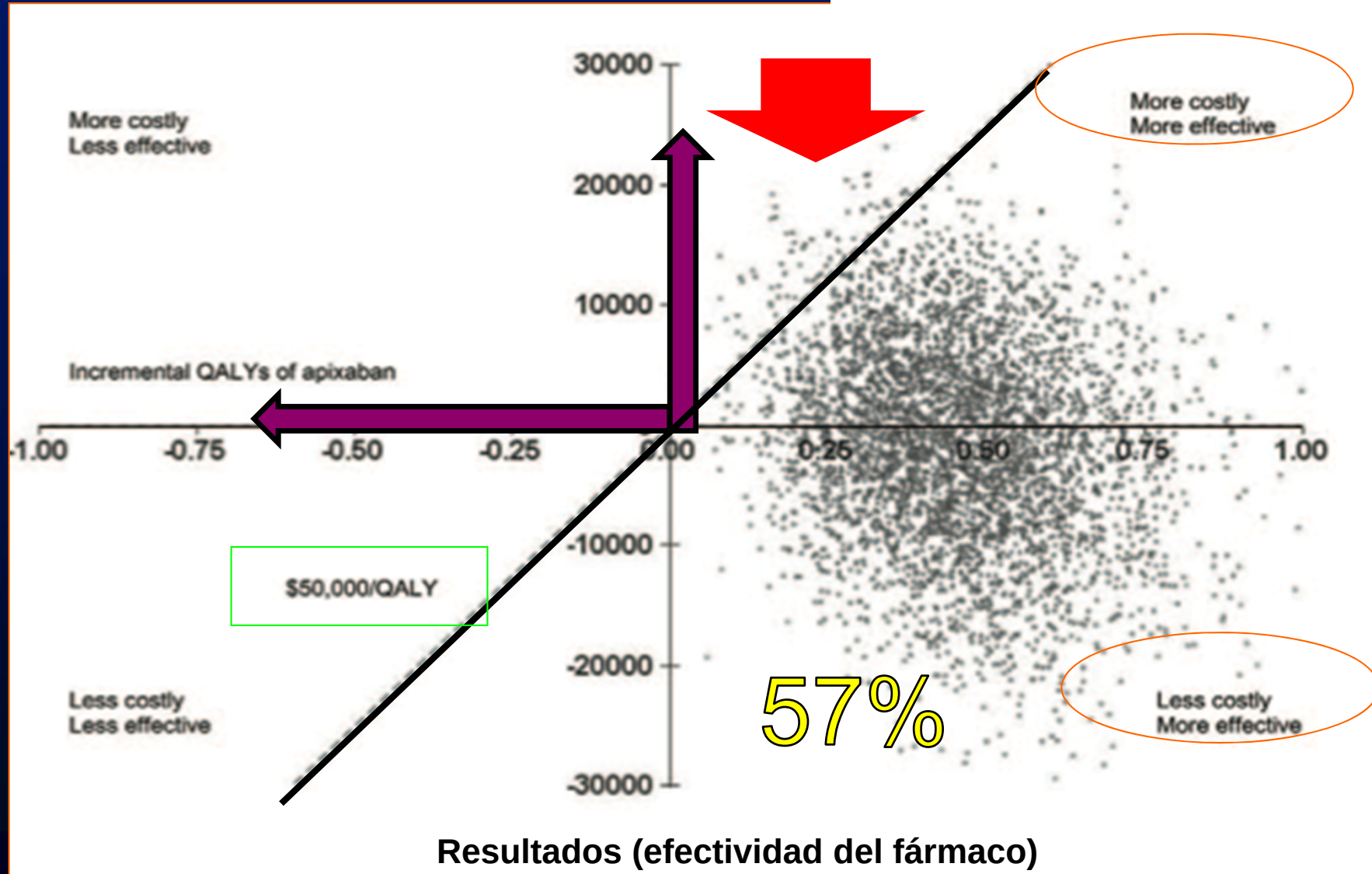


Cost-Effectiveness of Apixaban Compared with Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation

Lee S, et al. PLoS ONE 2012

Umbral coste-efectividad

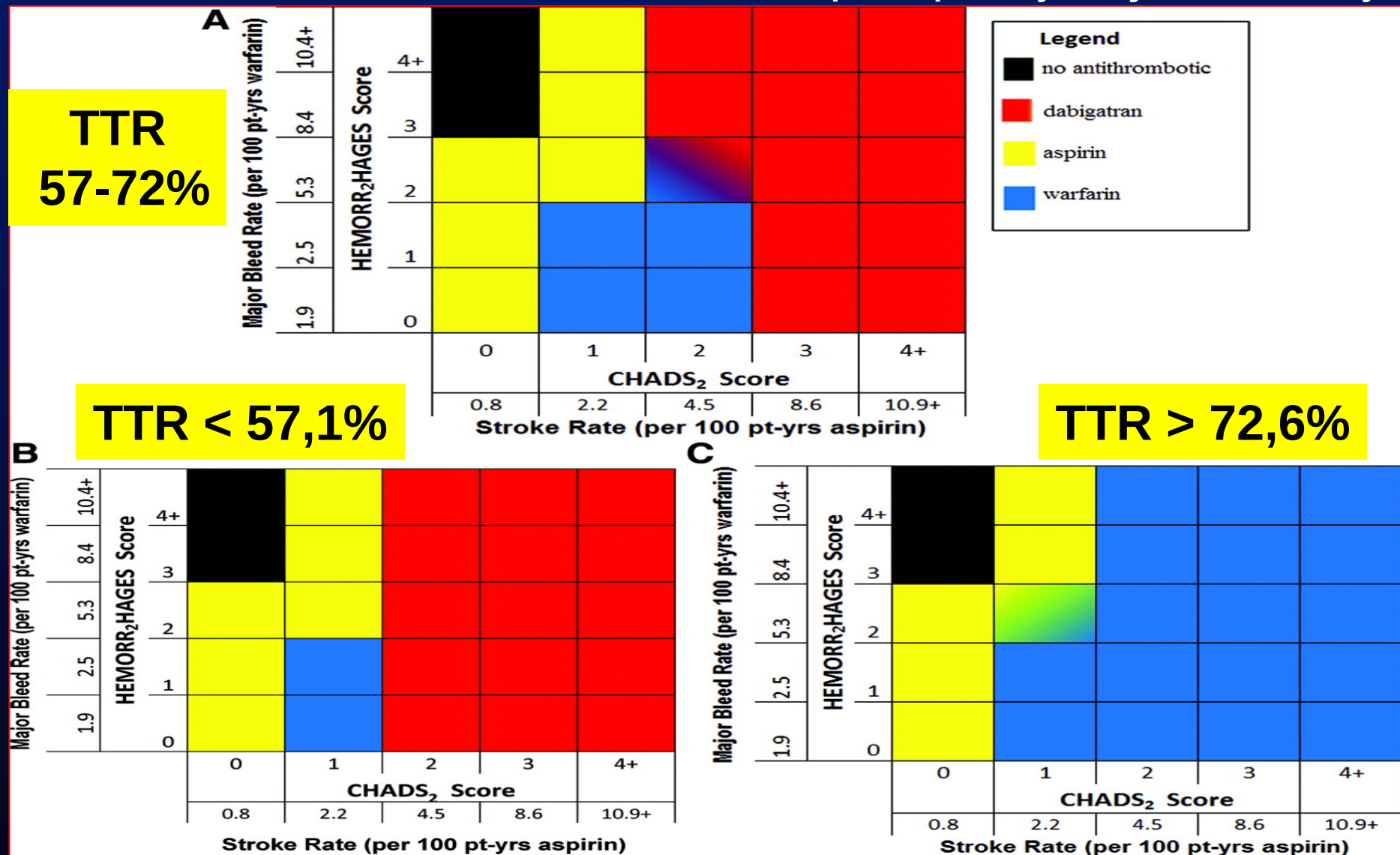
Coste



Anticoagulación en la fibrilación auricular no valvular

Coste-eficacia de los nuevos ACOs

cost-effectiveness threshold of \$50 000 per quality-adjusted life-year





Cost-Effectiveness of Dabigatran for Stroke Prophylaxis in Atrial Fibrillation Clinical Perspective

Shimoli V. Shah and Brian F. Gage

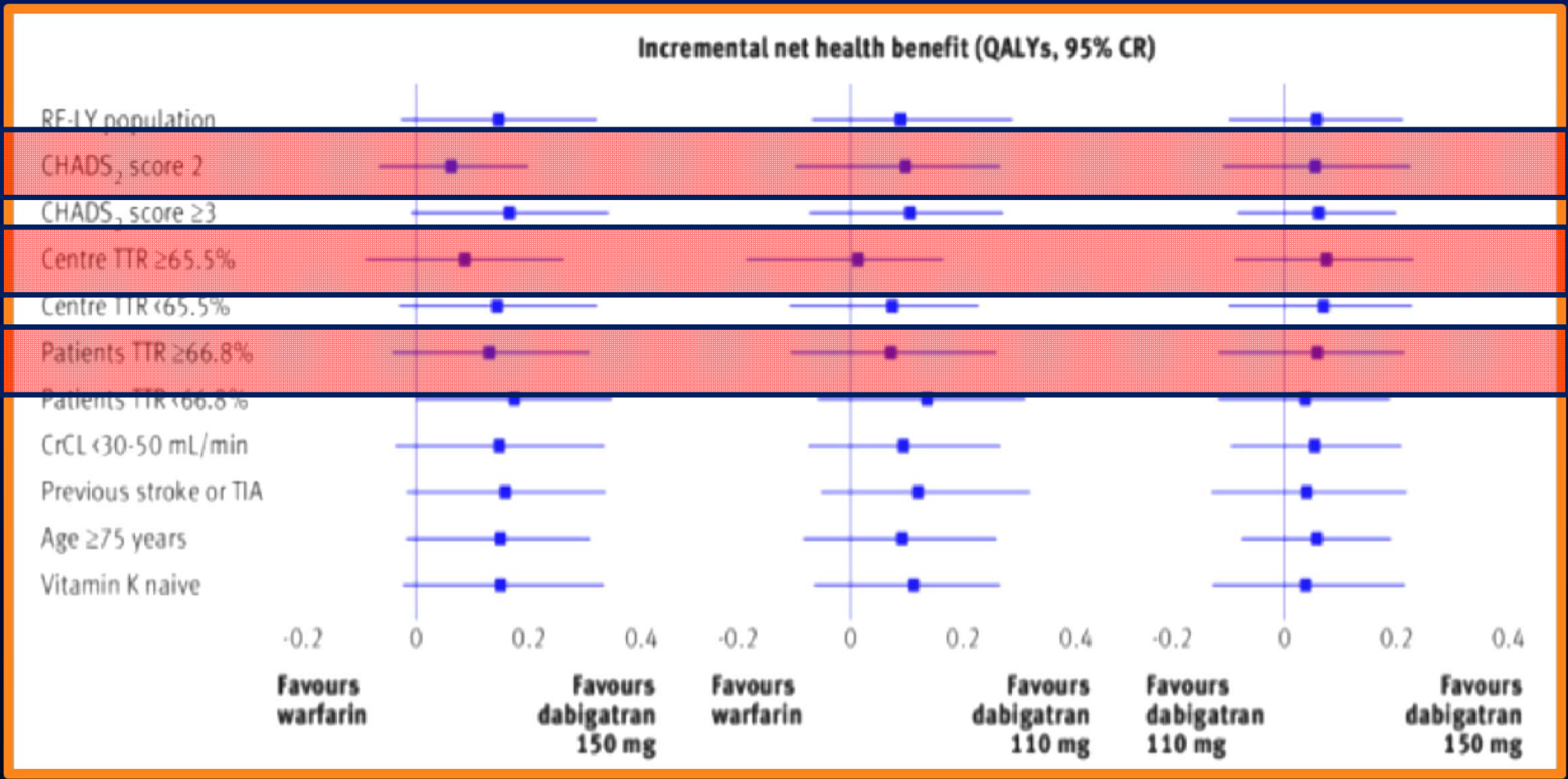
Dabigatran 150 mg (twice daily) was cost-effective in AF populations at high risk of hemorrhage or high risk of stroke unless INR control with warfarin was excellent

Warfarin was cost-effective in AF populations at moderate risk unless INR control with warfarin was poor

Shah S V , and Gage B F Circulation 2011;123:2562-2570

Dabigatran vs warfarin in management of non-valvular AF in UK

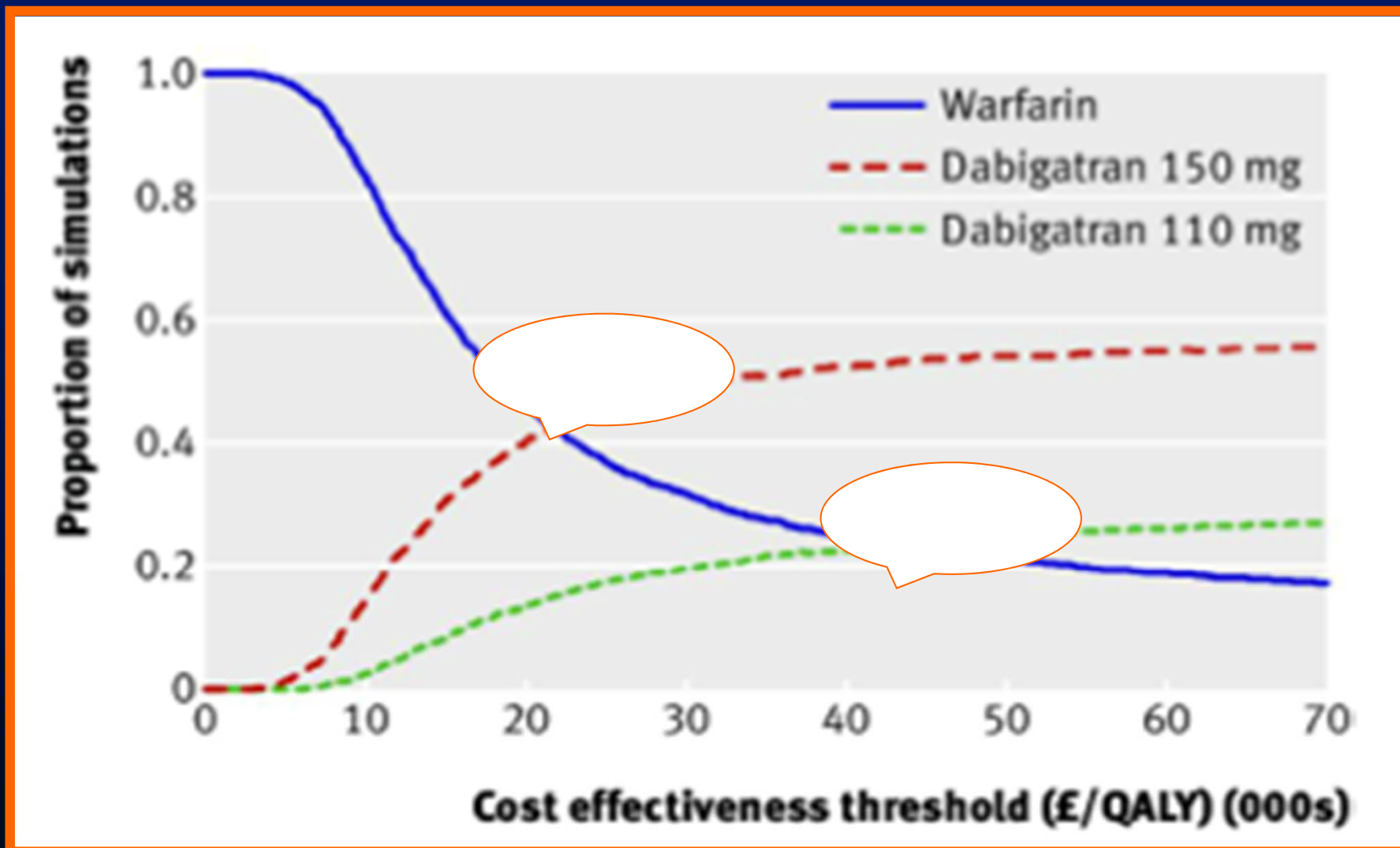
Quantitative benefit-harm and economic analyses



Pink J, et al. *BMJ* 2011;343:

Dabigatran vs warfarin in management of non-valvular AF in UK

Quantitative benefit-harm and economic analyses



Pink J, et al. BMJ 2011;343:

Fibrilación y Flutter Auricular

Valoración de riesgo embolígeno / hemorragia

CHADS2 Embolic Score

C ardiac Failure	1
H ypertension	1
A ge > 70	1
D iabetes	1
S troke	2

CHA2DS2VASc Embolic Score

C ardiac Failure	1
H ypertension	1
A ge > 75	2
D iabetes	1
S troke	2
V ascular disease	1
A ge 65-74	1
S ex (female)	1

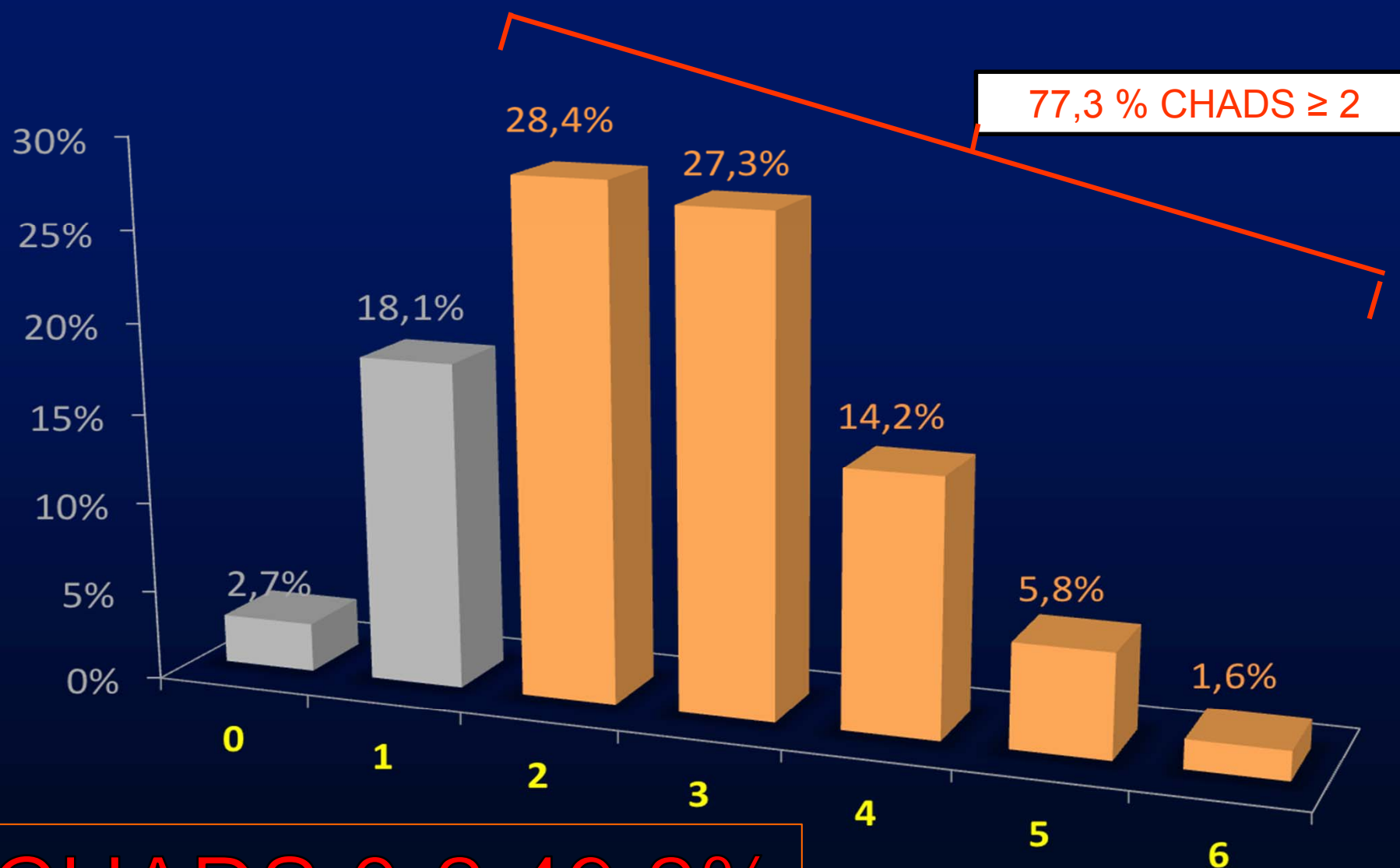
Siempre Alto Riesgo Embolígeno

E mbolia previa
E stenosis mitral
P rótesis valvular

HASBLED Score

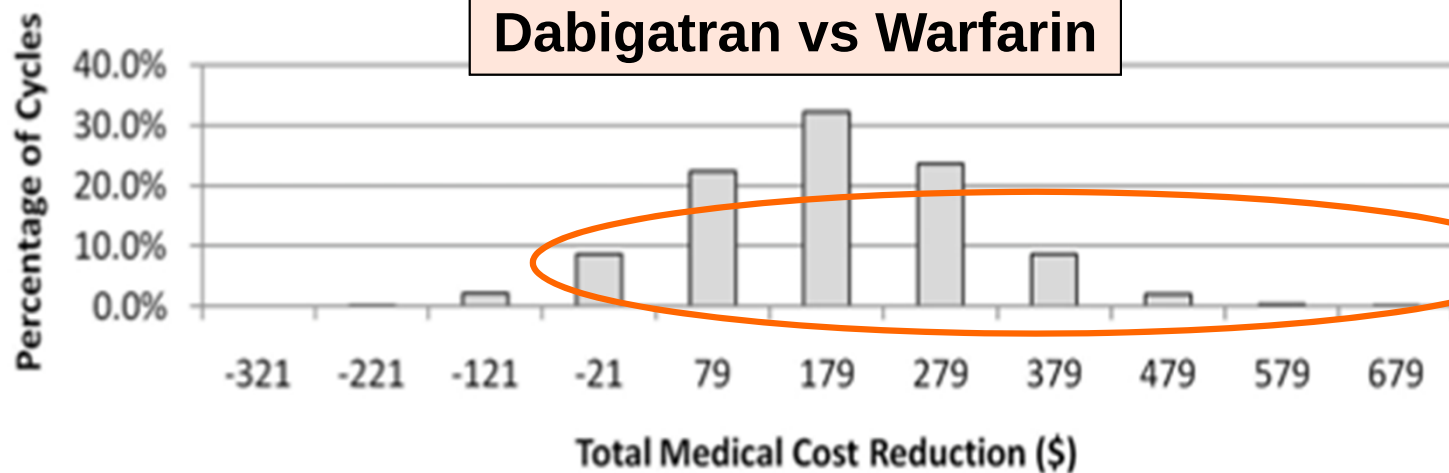
H ypertension	1
A bnormal renal or liver	1 or 2
S troke	2
B leeding	1
L abile INR	1
E lderly (e.g. > 65y)	1
D rugs or Alcohol	1

Implicaciones en la práctica clínica

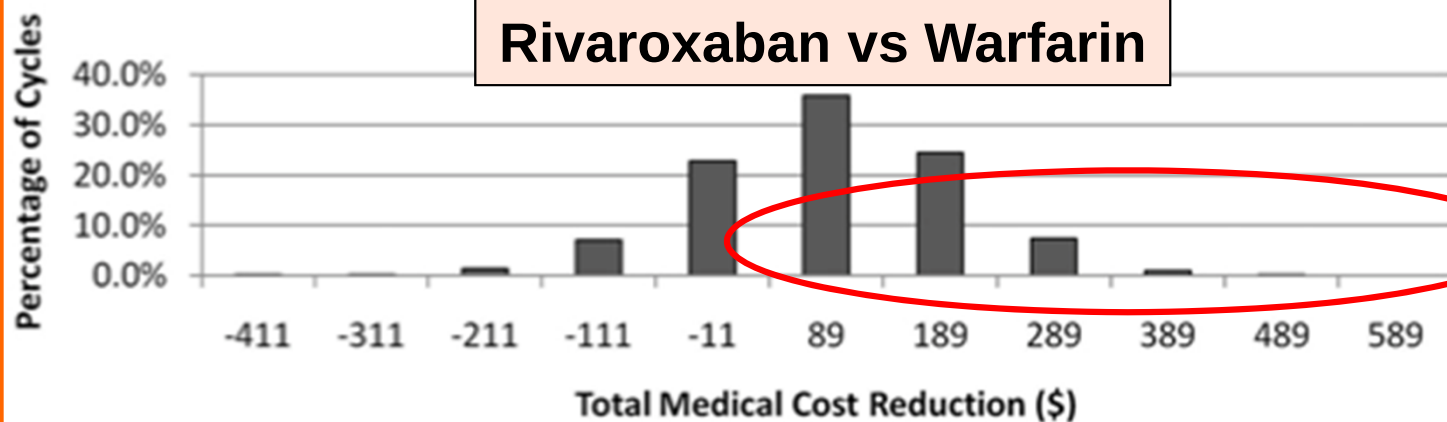


y CHADS 0-2 49.2%

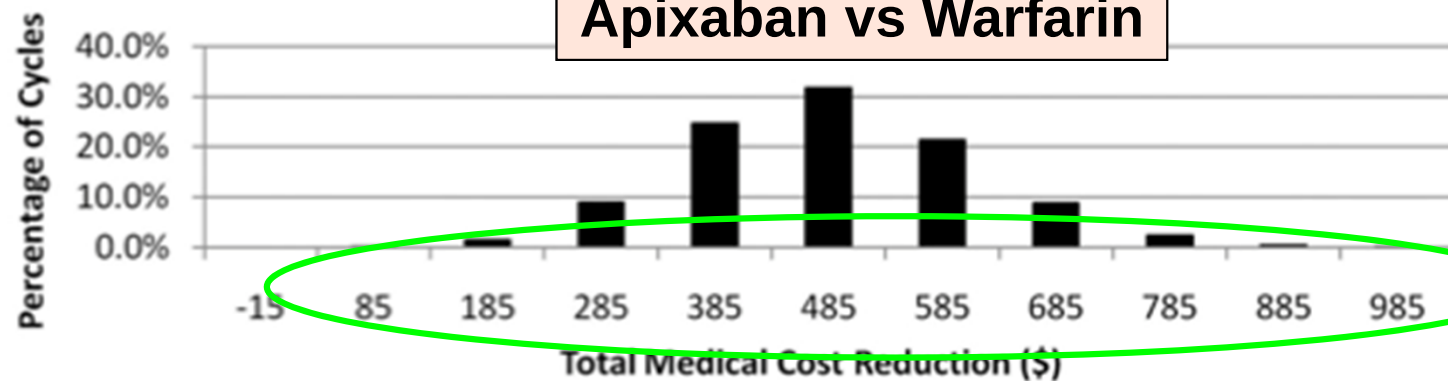
Dabigatran vs Warfarin



Rivaroxaban vs Warfarin



Apixaban vs Warfarin



J Med Econ 2012; 15: 776-785

Coste-efectividad de los NACOs 2013

La necesidad del Coste-efectividad

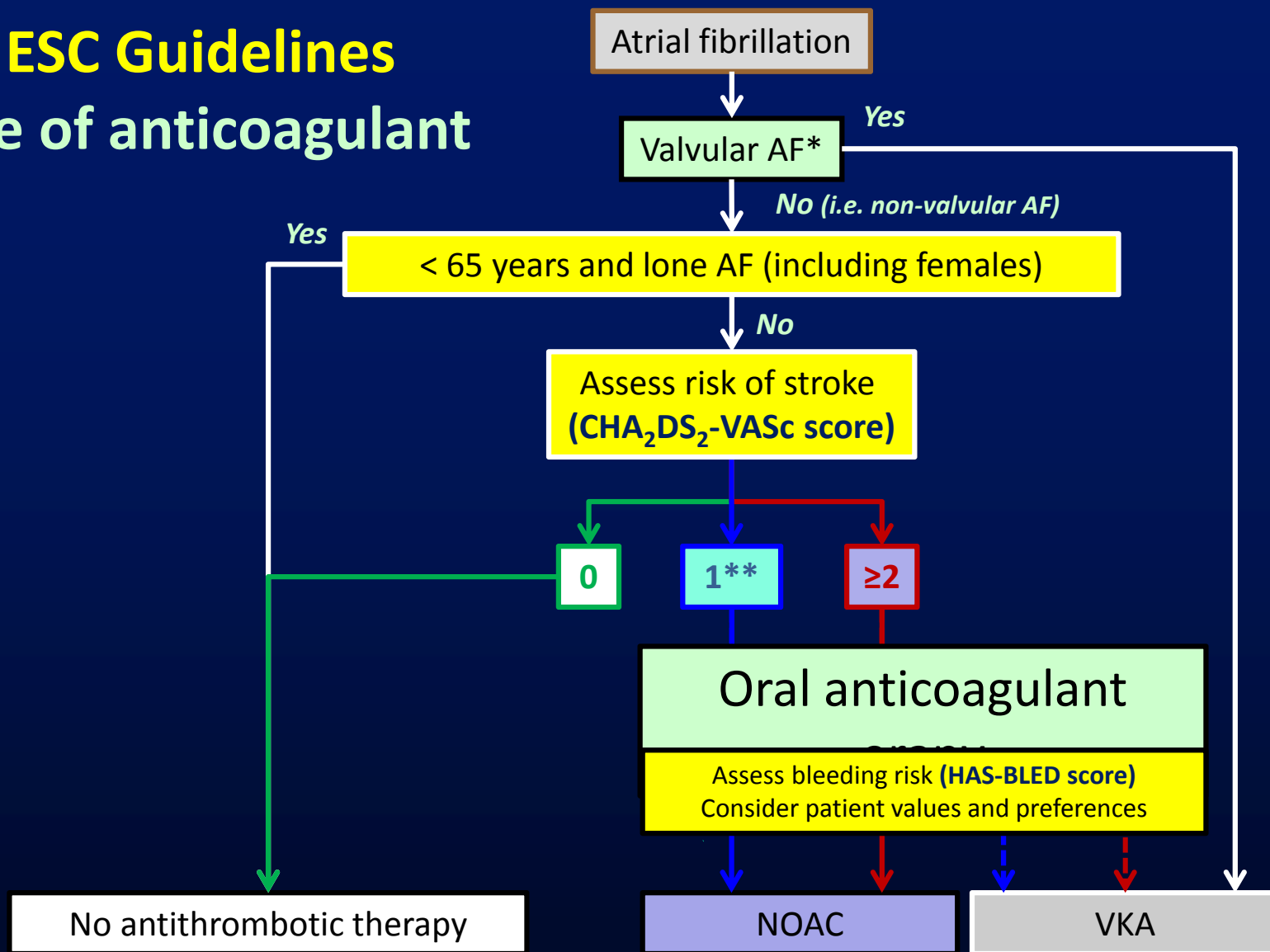
El riesgo, la eficacia, el Coste y el coste-efectividad

...pero no siempre es tan sencillo

...y además hay cosas que lo complican

AF ESC Guidelines

Choice of anticoagulant



* Includes rheumatic valvular AF, hypertrophic cardiomyopathy, etc.

** Antiplatelet therapy with aspirin plus clopidogrel, or – less effectively – aspirin only, may be considered in patients who refuse any OAC.

Colour: CHA₂DS₂-VASc score; green = 1, blue = 2, red = ≥2. Line: Solid: best option; Dashed: alternative option.

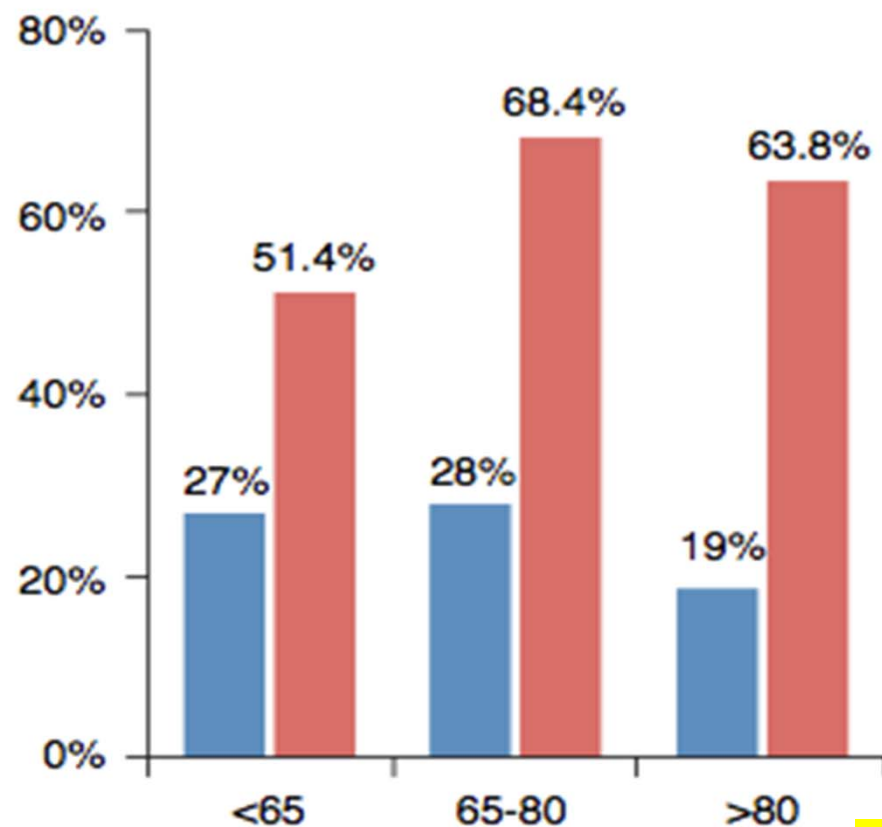
If absolute contraindications to any OAC or anti-platelet therapy, left atrial appendage closure device can be considered.

AF = atrial fibrillation; CHA₂DS₂-VASc = see text; HAS-BLED = see text; NOAC = novel anticoagulants; VKA = vitamin K antagonist.

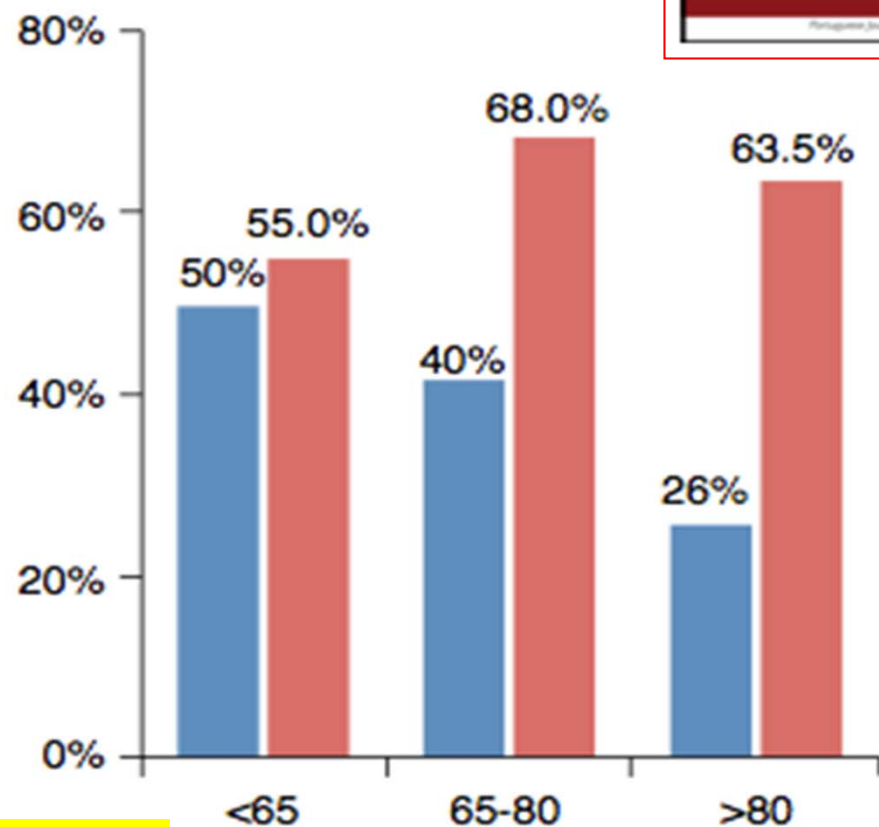
Trends in clinical profile and medical treatments of atrial fibrillation patients over the last 10 years

Use of anticoagulants

GPs



Cardiologists



years



Dabigatran use in Danish atrial fibrillation patients in 2011

"The real-world"

Group	Thromboembolism HR	Bleeding HR
-------	--------------------	-------------

All patients

Sorensen R, et al. BMJ 2013; DOI

Dabigatran 110 mg	2,92	2,29
Dabigatran 150 mg	3,79	1.01

VKA experienced

Dabigatran 110 mg	3,52	3,30
Dabigatran 150 mg	5,79	1.11

VKA naive

Dabigatran 110 mg	0,95	1,13
Dabigatran 150 mg	1,14	0.79

Important patient instructions

Take your drug exactly as prescribed (once or twice daily).
No drug is no protection!
Never stop your medicine without consulting your physician.
Never add any other medication without consulting your physician,
not even short-term painkillers that you can get without prescription.
Alert your dentist, surgeon or other physician before an intervention.

Concomitant medication

Name:	Dose:

Emergency information

Standard tests do not quantitatively reflect level of anticoagulation!

Name & telephone of patient relative to contact if emergency:

Patient blood group (+ physician signature):

Atrial Fibrillation Oral Anticoagulation Card

for non-vitamin-K anticoagulants

Patient name:

DOB:

Patient address:

Oral anticoagulant, dosing, timing, with or without food:

Treatment indication:

Treatment started:

Name and address of anticoagulant prescriber:

Telephone number of prescriber or clinic:



More info:
www.NOACforAF.eu
www.noacforaf.eu



(see EHRA at www.NOACforAF.eu for information & practical advice)

Check each visit:

1. Compliance (pt. should bring remaining meds)?
2. Thrombo-embolic events?
3. Bleeding events?
4. Other side effects?
5. Co-medications and over-the-counter drugs.

Blood sampling:

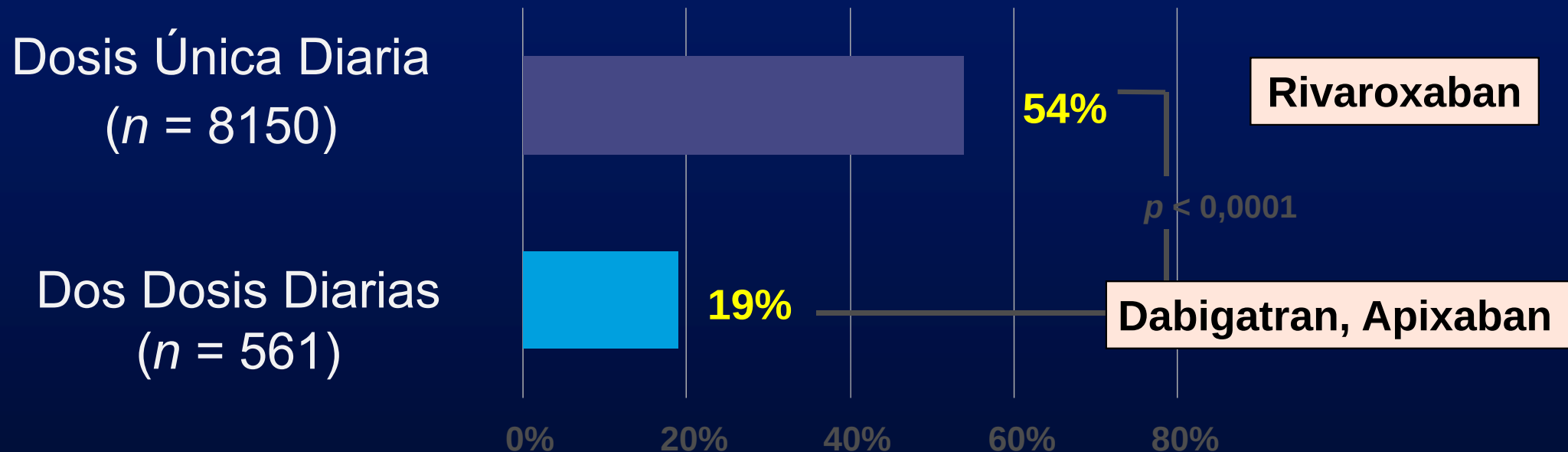
- monitoring of anticoagulation level is not required!
- yearly: Hb, renal and liver function
- if CrCl 30-60 ml/min, >75y, or fragile:
6-monthly renal function
- CrCl 15-30 ml/min:
3-monthly renal function

Concomitant condition that may have impact:

renal and/or liver function



Cumplimentación Terapéutica



**EL CONTROL MEJORA LA CUMPLIMENTACION
EL CASO DE LOS ANTI-VITAMINA K**

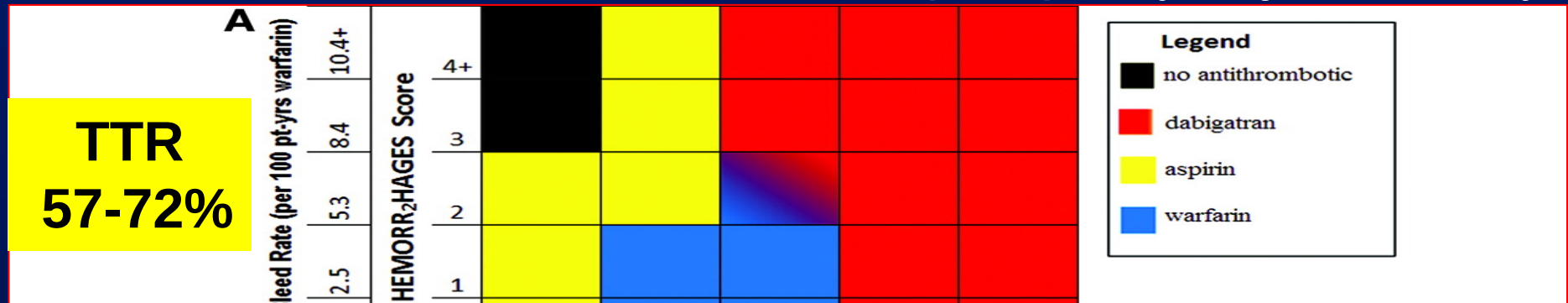
Persistencia (definida como los pacientes que tomaron el tratamiento de forma continuada durante 12 meses)

¹Jackson y cols. Value Health Suppl 2006;9:A363

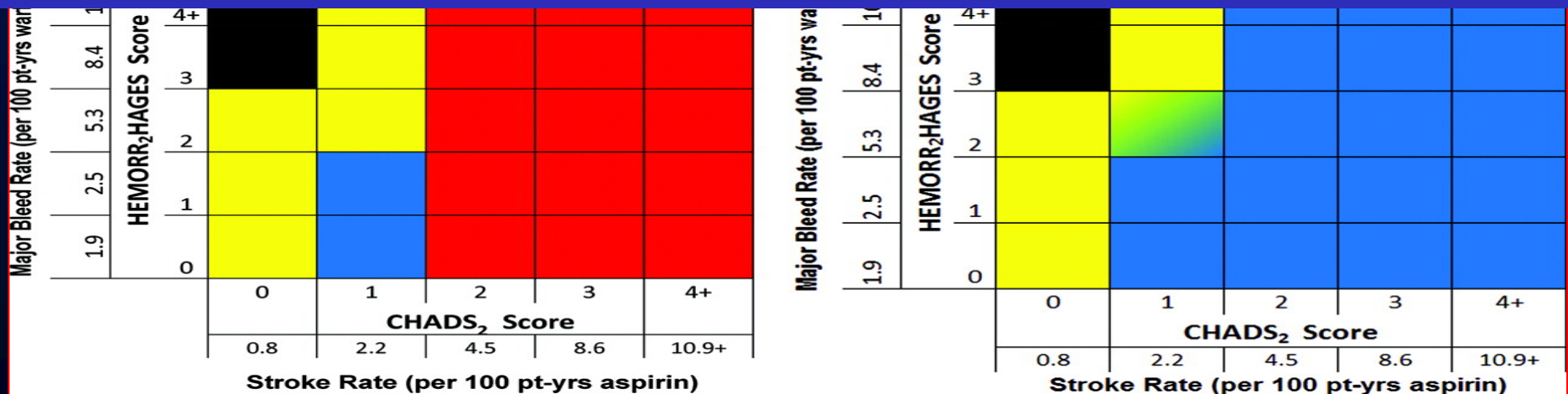
Anticoagulación en la fibrilación auricular no valvular

Coste-eficacia de los nuevos ACOs

cost-effectiveness threshold of \$50 000 per quality-adjusted life-year



...y con una cumplimentación del 50%
vs un 70% en el mundo real



Spanish Department of Health

New Oral anticoagulants in AF :

4.2.1. Situaciones clínicas:

- **Pacientes con hipersensibilidad conocida o con contraindicación específica al uso acenocumarol o warfarina (excluyendo las contraindicaciones generales para la TAO; ver sección 4.3);**
- **Pacientes con antecedentes de hemorragia intracraneal (HIC) en los que se valore que los beneficios de la anticoagulación superan el riesgo hemorrágico;**
- **Pacientes con ictus isquémico que presenten criterios clínicos y de neuroimagen de alto riesgo de HIC, definido como la combinación de HAS-BLED ≥ 3 y al menos uno de los siguientes: leucoaraiosis grado III-IV [29] y/o microsangrados corticales múltiples [30,31]. Los nuevos anticoagulantes podrían representar un beneficio en comparación con AVK en estos pacientes debido a su menor potencial para inducir HIC;**
- **Pacientes en tratamiento con AVK que sufren episodios tromboembólicos arteriales graves. Entre otras opciones terapéuticas, los nuevos anticoagulantes podrían representar una alternativa en estos pacientes;**
- **Pacientes en tratamiento con AVK que han presentado episodios hemorrágicos graves a pesar de un buen control de INR. Entre otras opciones terapéuticas, los nuevos anticoagulantes podrían representar una alternativa, salvo en el caso de hemorragia gastrointestinal, ya que dabigatrán y rivaroxabán aumentaron el riesgo de hemorragias gastrointestinales en estudios comparativos con con AVK [20,21].**

4.2.2. Situaciones relacionadas con el control de INR:

- **Pacientes que han iniciado tratamiento con AVK en los que no es posible mantener un control de INR dentro de rango (2-3) a pesar de un buen cumplimiento terapéutico. Se considerará que el control de INR es inadecuado (lábil o inestable) [28] cuando el porcentaje de tiempo en rango terapéutico (TRT) sea inferior al 60%, calculado por el método de Rosendaal [32]. En los casos en los que este método no esté disponible, se considerará que el control de INR es inadecuado cuando el porcentaje de valores de INR dentro de rango terapéutico sea inferior al 60%. En cualquiera de los supuestos, el periodo de valoración es de al menos los últimos 6 meses, excluyendo los INR del primer mes (en caso de ajuste inicial de dosis) o periodos de cambio debidos a intervenciones quirúrgicas, procedimientos diagnósticos invasivos, manipulaciones dentales, etc. que conlleven la modificación de la pauta de AVK.**
- **Dificultad importante de acceso al control de INR convencional.**

Por tanto, ¿y en quién NO?

Bajo Riesgo Embólico y Hemorrágico

(CHADS₂ < 2 / HASBLED < 2)

Pacientes con Buen Control de INR

Pacientes “Mal Cumplidores”

¿y cuanto representa?

*± 50% de pacientes en FA con
indicación de anticoagulación*

Empleo de NACOs vs Otros Nuevos Tratamientos

Cuota de Mercado 2013

+10%

+10%

+50%

+60%

NACOs

Nuevos
Antiagr.

Nuevos
Antidiabeticos

Nuevos
Antipsicoticos

Coste-efectividad de los NACOs 2013

La necesidad del Coste-efectividad

El riesgo, la eficacia, el Coste y el coste-efectividad

...pero no siempre es tan sencillo

...y además hay cosas que lo complican