

# Impacto presupuestal de dabigatrán en comparación con apixabán, rivaroxabán y warfarina para el tratamiento de fibrilación auricular no valvular en Colombia

Budget impact of dabigatran compared to apixaban, rivaroxaban and warfarin for the treatment of non-valvular atrial fibrillation in Colombia

Pieralessandro Lasalvia (1, 2), Fabián Hernández (1), Camilo Castañeda-Cardona (1)

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** la fibrilación auricular es la arritmia cardiaca más frecuente; su prevalencia aumenta con la edad y está asociada con un incremento en el riesgo de presentar accidentes cerebrovasculares e infarto agudo de miocardio. Los anticoagulantes son las alternativas de elección en la prevención de complicaciones tromboembólicas y disminución del riesgo de infarto en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV). El uso de nuevos anticoagulantes orales como dabigatrán, rivaroxabán y apixabán ha aumentado debido a las diferencias en seguridad y facilidad de administración en comparación con los antagonistas de vitamina K.

**MÉTODOS:** se realizó un análisis presupuestal desde la perspectiva del tercero pagador, comparando dabigatrán, apixabán, rivaroxabán y warfarina en pacientes con FANV con indicación de anticoagulación. Se consideraron dos escenarios: el primero tenía una reducción relativa de uso de dabigatrán, comparado con apixabán y rivaroxabán; el segundo tenía un incremento de dabigatrán. En ambos, el uso de warfarina se mantenía estable.

**RESULTADOS:** el escenario de disminución de uso de dabigatrán mostró aumento de presupuesto de \$1.925.441.674 en el segundo año y \$3.670.041.761 en el tercero. El escenario de aumento de uso de dabigatrán mostró reducción global de costos de -\$1.498.527.642 en el segundo año y -\$2.119.252.605 en el tercero.

**CONCLUSIONES:** esta evaluación de impacto presupuestal mostró que el incremento en el uso de dabigatrán a lo largo del horizonte temporal de tres años representa un ahorro de hasta \$2.119.252.605 en el tratamiento anticoagulante de FANV en Colombia. De acuerdo con el modelo utilizado en el presente estudio, es posible afirmar que la inclusión de dabigatrán en el presupuesto sanitario del sistema de salud colombiano para el tratamiento de FANV es económicamente viable, además de ser una opción que genera ahorro en el mediano plazo.

**PALABRAS CLAVES:** Fibrilación atrial, Dabigatran, Apixaban, Rivaroxaban, Costos y Análisis de Costo (DeCS).

## SUMMARY

**BACKGROUND:** Atrial fibrillation is the most frequent cardiac arrhythmia; prevalence increases with age and is associated with an increase in the risk of stroke and acute myocardial infarction. Anticoagulants are the treatment of choice to prevent thromboembolic complications and reduce infarction risk in patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAF). The utilization of new oral anticoagulants such as dabigatran, rivaroxaban and apixaban has increased, due to the safety profile of vitamin K antagonists.

**METHODOLOGY:** A budget impact analysis comparing dabigatran, rivaroxaban, apixaban and warfarin in patients with NVAF was carried out from the third payer's perspective. Two scenarios were considered: In the first one, there is a relative decrease on dabigatran utilization compared with apixaban and rivaroxaban. In the other one, dabigatran utilization increased. In both scenarios, warfarin utilization remained constant.

**RESULTS:** In the scenario in which dabigatran utilization decreased, there was a budget increase of \$1,925,441,674 in the second year, and \$3,670,041,761 in the third. In the increase of dabigatran utilization scenario, we find a global cost reduction of -\$1,498,527,642 in the second year and -\$2,119,252,605 in the third.

**CONCLUSIONS:** Increase of dabigatran utilization throughout the time horizon is a cost saving decision on anticoagulant treatment of NVAF.

**KEY WORDS:** Atrial Fibrillation, Dabigatran, Apixaban, Rivaroxaban, Costs and Cost Analysis (MeSH).

(1) NeuroEconomix, Bogotá D.C., Colombia.

(2) Estudiante de doctorado en epidemiología clínica, Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

## INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca más común, y su prevalencia aumenta cada año debido al envejecimiento poblacional (1). Esta enfermedad se caracteriza por una señalización eléctrica anormal que impide la contracción auricular efectiva. Como resultado, el volumen de eyección varía, lo que finalmente afecta la presión arterial y el gasto cardíaco. De igual manera, la sangre contenida en la aurícula permanece estática y aumenta el riesgo de formación de coágulos (2). La FA puede clasificarse en valvular y no valvular, dependiendo de la causa. El término fibrilación auricular no valvular es utilizado cuando la causa aparente de la enfermedad no se relaciona con la presencia de estenosis mitral moderada-severa o el implante de una válvula cardíaca mecánica (2-5).

Se estima que la FA afecta alrededor del 1% - 2% de la población mundial, su prevalencia aumenta con la edad y es más común en hombres que en mujeres (3,6). La enfermedad se encuentra generalmente asociada con un mal pronóstico, y es la primera causa de ataque cerebrovascular (ACV) tromboembólico. De igual forma, aumenta el riesgo de insuficiencia cardíaca y disminuye significativamente la calidad de vida, comparada con otras afecciones cardíacas (7).

Con el fin de prevenir complicaciones tromboembólicas, los pacientes que padecen FA por lo general son tratados con anticoagulantes; los antagonistas de vitamina K son usados tradicionalmente con este propósito (2,8). No obstante, debido a su estrecho margen terapéutico, alto riesgo de sangrado, metabolismo variable y múltiples interacciones con fármacos y alimentos que conllevan la interrupción del tratamiento, el uso de anticoagulantes orales directos (ACOD) ha aumentado. Entre ellos, en el mercado colombiano están disponibles dabigatrán, rivaroxabán y apixabán (9). Dabigatrán es un inhibidor directo de trombina, tanto circulante como unida a coágulos, que evita la conversión de fibrinógeno en fibrina (10). Rivaroxabán y apixabán son inhibidores directos del factor Xa, los cuales interrumpen tanto la vía extrínseca como la intrínseca de la cascada de coagulación, de manera que se evita la formación de trombina (11).

El objetivo de este trabajo es estimar el impacto presupuestal del uso de dabigatrán en comparación con rivaroxabán, apixabán y warfarina en el tratamiento anticoagulante de FANV en Colombia.

## METODOLOGÍA

Se diseñó una evaluación de impacto presupuestal, en el contexto colombiano, que compara el uso de dabigatrán con rivaroxabán, apixabán y warfarina, en un horizonte temporal de tres años, desde la perspectiva del tercero pagador.

## Modelo

**Población:** se consideró la población colombiana estimada para los años 2017, 2018 y 2019, mayor de 40 años, a partir de la información publicada por el Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE) (4). Para la población con la condición de salud se tomó la prevalencia de fibrilación auricular reportada en la investigación de Cubillos y colaboradores (2014), que fue de 1,59%(12). La población con FANV corresponde a 80% de la población con FA (13). La tabla 1 describe la distribución de la población en el análisis.

**Costos:** se realizó una consulta a expertos, con el fin de identificar recursos relevantes en el tratamiento de la enfermedad, y se tuvieron en cuenta únicamente costos médicos directos. Para estimar el costo de medicamentos se tomó la información reportada por el Sistema de Información de Precios de Medicamentos (SISMED) para 2016, así como las circulares de regulación de precios de medicamentos. El costo anual de los medicamentos incluidos en el modelo se encuentra resumido en la tabla 2.

La estimación de costos de procedimientos asociados al tratamiento de la enfermedad se realizó con ayuda del manual tarifario del Instituto del Seguro Social (ISS). Los costos se ajustaron utilizando un incremento de 30% en el valor reportado.

**Escenarios de adopción:** se consideraron dos escenarios. En el primero, se asume que la frecuencia de uso de warfarina se mantiene estable; la frecuencia de dabigatrán, por otro lado, disminuye (tabla 3). En el otro escenario, la frecuencia de uso de dabigatrán aumenta respecto a rivaroxabán y apixabán, pero no frente a warfarina (tabla 4).

**Supuestos y variables del modelo:** el costo de cada medicamento tiene incluido un costo relacionado con el seguimiento usual de la terapia, que aumenta levemente en el caso de warfarina. Se asumió que posteriormente, al presentar un evento, el paciente descontinuaría el medicamento. A cada evento se le asignó el costo de un evento agudo, cuyo valor fue obtenido de una evaluación local reciente sobre anticoagulantes (14). Para ACV e infarto agudo de

**Tabla 1. Flujo de distribución de población total, con condición de salud y objetivo.**

	2017	2018	2019
Mayores de 40 años	16.731.540	17.104.601	17.480.569
Con FA	266.031	271.963	277.941
Con FANV	213.623	218.386	223.187

Tabla 2. Costo anual de los medicamentos incluidos en el modelo

Nombre	Dosis diaria (mg)	Valor mínimo anual (COP)	Valor promedio anual (COP)	Valor máximo anual (COP)
Dabigatrán	300	156.854	2.087.950	2.328.738
Apixabán	10	1.015.174	2.536.668	3.216.300
Rivaroxabán	20	1.174.129	2.138.730	2.172.348
Warfarina	7,5	72.503	134.476	437.731

Tabla 3. Primer escenario de adopción

Escenario base	2017	2018	2019
ACOD	0,476	0,476	0,476
Dabigatrán	14,4%	14,4%	14,4%
Apixabán	15,8%	15,8%	15,8%
Rivaroxabán	17,4%	17,4%	17,4%
Warfarina	52,4%	52,4%	52,4%
Escenario nuevo			
ACOD	0,476	0,476	0,476
Dabigatrán	14,4%	19,1%	23,8%
Apixabán	15,8%	13,9%	11,9%
Rivaroxabán	17,4%	14,7%	11,9%
Warfarina	52,4%	52,4%	52,4%

Tabla 4. Segundo escenario de adopción

Escenario base	2017	2018	2019
ACOD	0,476	0,476	0,476
Dabigatrán	14,4%	14,4%	14,4%
Apixabán	15,8%	15,8%	15,8%
Rivaroxabán	17,4%	17,4%	17,4%
Warfarina	52,4%	52,4%	52,4%
Escenario nuevo			
ACOD	0,476	0,476	0,476
Dabigatrán	14,4%	11,4%	8,4%
Apixabán	15,8%	18,0%	20,3%
Rivaroxabán	17,4%	18,2%	19,0%
Warfarina	52,4%	52,4%	52,4%

miocardio(IAM) se consideró un costo de mantenimiento posterior (15). Los costos y demás variables del modelo se encuentran resumidos en la tabla 5.

## RESULTADOS

En el primer escenario, se evidencia aumento global de costos de \$1.925.441.674 en el segundo año y \$3.670.041.761 en el tercero. Esto se explica por la reducción relativa de uso de dabigatrán (tabla 6). En el segundo escenario, se

evidencia reducción global de costos de -\$1.498.527.642 en el segundo año y -\$2.119.252.605 en el tercero. Esto se debe al aumento relativo de uso de dabigatrán (tabla 7).

La evaluación de impacto presupuestal muestra que el escenario con reducción relativa de dabigatrán respecto a rivaroxabán y apixabán implica un leve aumento de costos globales, que en el tercer año es de un poco más de 1%. Lo contrario pasa en el escenario hipotético de aumento de uso de dabigatrán. Esto se explica porque dabigatrán es la alternativa menos costosa entre los ACOD, por lo tanto, el

**Tabla 5. Variables usadas en el modelo. Los costos están en pesos colombianos de 2016**

Variable	Caso base	Fuente
Probabilidad ACV, warfarina	0,0050	(16)
Probabilidad HIC, warfarina	0,0026	(16)
Probabilidad sangrado, warfarina	0,0064	(16)
Probabilidad IAM, warfarina	0,0038	(16)
Probabilidad muerte población general	0,0131	(16)
Probabilidad muerte, warfarina	0,0243	(16)
RR ACV, apixabán	0,80	(17)
RR HIC, apixabán	0,41	(17)
RR sangrado, apixabán	0,69	(17)
RR IAM apixabán	0,85	(17)
RR muerte, apixabán	0,90	(17)
RR ACV, dabigatrán	0,65	(17)
RR HIC, dabigatrán	0,41	(17)
RR sangrado, dabigatrán	0,94	(17)
RR IAM dabigatrán	1,23	(17)
RR muerte, dabigatrán	0,89	(17)
RR ACV, rivaroxabán	0,85	(17)
RR HIC, rivaroxabán	0,65	(17)
RR sangrado, rivaroxabán	1,03	(17)
RR IAM rivaroxabán	0,82	(17)
RR muerte, rivaroxabán	0,94	(17)
Costo evento, ACV	\$10.815.662	(14)
Costo evento IAM	\$ 16.595.162	(14)
Costo evento sangrado mayor	\$ 3.117.113	a(14)
Costo evento HIC	\$ 10.957.648	(14)
Costo mantenimiento mes warfarina	\$ 101.150	(14)
Costo mantenimiento mes otros	\$ 17.148	(14)
Costo mantenimiento IAM	\$ 830.513	(15)
Costo mantenimiento ACV	\$ 346.221	(15)
Costo año warfarina	\$ 132.633	SISMED
Costo año apixabán	\$ 2.501.919	SISMED
Costo año con dabigatrán	\$ 2.059.347	SISMED
Costo año rivaroxában	\$ 2.109.432	SISMED

ACV: accidente cerebrovascular HIC: hemorragia intracraneal IAM: infarto agudo de miocardio RR: riesgo relativo

**Tabla 6. Impacto presupuestal en el escenario 1. Los valores están expresados en COP**

<b>Escenario base</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>
ACOD	\$233.360.303.204	\$235.530.149.836	\$237.723.078.366
Dabigatrán	\$65.890.569.413	\$67.359.722.983	\$68.840.324.625
Apixabán	\$86.345.792.368	\$88.271.033.419	\$90.211.276.508
Rivaroxabán	\$81.123.941.422	\$79.899.393.434	\$78.671.477.233
Warfarina	\$43.748.040.545	\$44.723.484.990	\$45.706.530.383
<b>Total</b>	<b>\$277.108.343.749</b>	<b>\$280.253.634.826</b>	<b>\$283.429.608.749</b>
<b>Escenario 1</b>			
ACOD	\$233.360.303.204	\$237.455.591.510	\$241.393.120.127
Dabigatrán	\$65.890.569.413	\$53.293.608.068	\$40.089.733.795
Apixabán	\$86.345.792.368	\$100.708.446.168	\$115.632.863.571
Rivaroxabán	\$81.123.941.422	\$83.453.537.274	\$85.670.522.761
Warfarina	\$43.748.040.545	\$44.723.484.990	\$45.706.530.383
<b>Total</b>	<b>\$277.108.343.749</b>	<b>\$282.179.076.500</b>	<b>\$287.099.650.510</b>
<b>Diferencia</b>	<b>\$0</b>	<b>\$1.925.441.674</b>	<b>\$3.670.041.761</b>

**Tabla 7. Impacto presupuestal en el escenario 2. Los valores están expresados en COP**

<b>Escenario base</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>
ACOD	\$233.360.303.204	\$235.530.149.836	\$237.723.078.366
Dabigatrán	\$65.890.569.413	\$67.359.722.983	\$68.840.324.625
Apixabán	\$86.345.792.368	\$88.271.033.419	\$90.211.276.508
Rivaroxabán	\$81.123.941.422	\$79.899.393.434	\$78.671.477.233
Warfarina	\$43.748.040.545	\$44.723.484.990	\$45.706.530.383
<b>Total</b>	<b>\$277.108.343.749</b>	<b>\$280.253.634.826</b>	<b>\$283.429.608.749</b>
<b>Escenario 2</b>			
ACOD	\$233.360.303.204	\$234.031.622.194	\$235.603.825.761
Dabigatrán	\$65.890.569.413	\$89.424.193.867	\$113.939.243.418
Apixabán	\$86.345.792.368	\$77.341.366.609	\$67.871.463.401
Rivaroxabán	\$81.123.941.422	\$67.266.061.718	\$53.793.118.943
Warfarina	\$43.748.040.545	\$44.723.484.990	\$45.706.530.383
<b>Total</b>	<b>\$277.108.343.749</b>	<b>\$278.755.107.184</b>	<b>\$281.310.356.144</b>
<b>Diferencia</b>	<b>\$0</b>	<b>-\$1.498.527.642</b>	<b>-\$2.119.252.605</b>

aumento progresivo de uso de dabigatrán es ahorrador al final del horizonte temporal de este estudio.

## CONCLUSIONES

Este estudio de impacto presupuestal mostró que el incremento en el uso de dabigatrán a lo largo del horizonte temporal de tres años representa ahorro de hasta \$2.119.252.605 en el tratamiento anticoagulante de FANV en Colombia.

De acuerdo con el modelo utilizado en el presente estudio, es posible afirmar que la inclusión de dabigatrán

en el presupuesto del sistema de salud colombiano para el tratamiento de FANV es económicamente viable, además de ser una opción que genera ahorro en el mediano plazo.

## Conflicto de intereses

La realización de este trabajo fue financiada con aportes de Boehringer Ingelheim S.A. Aclaramos que hubo independencia por parte de los autores en el diseño del estudio y análisis de la información.

## REFERENCIAS

1. Xu J, Luc JGY, Phan K. Atrial fibrillation: review of current treatment strategies. *J Thorac Dis.* 2016;8:E886-900.
2. Copley DJ, Hill KM. Atrial fibrillation: A review of treatments and current guidelines. *AACN Adv Crit Care.* 2016;27:120-8.
3. Rosselli D, Rodríguez AJ, García AA, Rueda JD. Prevalencia de fibrilación auricular en un hospital universitario colombiano. *Rev Colomb Cardiol.* 2013;20:383-5.
4. Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE). Población, Edades Simples, 1985-2020. Proyecciones de Población.
5. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016. ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;50:e1-88.
6. European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace.* 2010;12:1360-420.
7. Aristizábal J, Uribe W, Medina E, Velásquez JE, Marén JE, Duque M. Atrial fibrillation: a current view. *Rev Colomb Cardiol.* 2012;19:235-51.
8. Hart RG. Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146:857-67.
9. Mangiafico RA, Mangiafico M. Emerging anticoagulant therapies for atrial fibrillation: new options, new challenges. *Curr Med Chem.* 2012;19(27):4688-98.
10. Ganetsky M, Babu KM, Salhanick SD, Brown RS, Boyer EW. Dabigatran: Review of pharmacology and management of bleeding complications of this novel oral anticoagulant. *J Med Toxicol.* 2011;7:281-7.
11. Martínez-Rubio A, Dan GA, Kaski JC. Rivaroxaban and stroke prevention in patients with atrial fibrillation: new evidence. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2014;12:933-47.
12. Cubillos L, Haddad A, Kuznik A, Mould-Quevedo J. Burden of disease from atrial fibrillation in adults from seven countries in Latin America. *Int J Gen Med.* 2014;7:441-8.
13. Mora-Llabata V, Dubois-Marqués D, Roldán-Torres I, Mateu-Navarro C, Sanz-García JJ, Moreno-Ballester V, et al. Prevalencia de fibrilación auricular y características de la fibrilación auricular no valvular en la población general. Registro AFINVA. *Rev Colomb Cardiol.* 2017;24:26-33.
14. Triana JJ, Castañeda C, Parada L, Otálora-Esteban M, Rosselli D. Costo-efectividad de dabigatrán comparado con warfarina para el tratamiento de pacientes con fibrilación auricular no valvular. *Rev Colomb Cardiol.* 2016;23:82-6.
15. Rosselli D, Castaño N, Arciniegas J, García A, Muñoz O, Gómez-Restrepo C. Costo-efectividad de las estatinas para el tratamiento de dislipidemia en Colombia. *Acta Med Colomb.* 2015;40:118-24.
16. Kodani E, Atarashi H, Inoue H, Okumura K, Yamashita T, Origasa H, et al. Secondary prevention of stroke with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: Subanalysis of the J-RHYTHM registry. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016;25:585-99.
17. Tawfik A, Bielecki JM, Krahn M, Dorian P, Hoch JS, Boon H, et al. Systematic review and network meta-analysis of stroke prevention treatments in patients with atrial fibrillation. *Clin Pharmacol.* 2016;8:93-107.