

How to cite this article/Cómo citar este artículo:

- Elías I, Oyagüez I, Álvarez-Sala LA, García-Bragado F, Navarro A, González P, et al. Cost-effectiveness analysis of apixaban compared to low-molecular-weight heparins and vitamin k antagonists for treatment and secondary prevention of venous thromboembolism. Farm Hosp. 2016;40(3):187-208.
- Elías I, Oyagüez I, Álvarez-Sala LA, García-Bragado F, Navarro A, González P, et al. Coste-efectividad de apixabán versus heparinas y antagonistas de la vitamina k para el tratamiento y la prevención secundaria del tromboembolismo venoso. Farm Hosp. 2016;40(3):187-208.

**ORIGINALES**

Artículo bilingüe inglés/castellano

Cost-effectiveness analysis of apixaban compared to low-molecular-weight heparins and vitamin k antagonists for treatment and secondary prevention of venous thromboembolism

Coste-efectividad de apixaban versus heparinas y antagonistas de la vitamina k para el tratamiento y la prevención secundaria del tromboembolismo venoso

Isabel Elías¹, Itziar Oyagüez¹, Luis Antonio Álvarez-Sala², Fernando García-Bragado³, Andrés Navarro⁴, Paloma González⁵, Fernando de Andrés-Nogales¹ and Javier Soto⁶

¹Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia (PORIB), Pozuelo de Alarcón, Madrid. ²Servicio de Medicina Interna, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid. ³Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta, Gerona. ⁴Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario de Elche, Alicante. ⁵Departamento Health Economics, Bristol-Myers Squibb, Madrid. ⁶Departamento Health Economics, Pfizer, Alcobendas, Madrid. Spain.

Abstract

Objective: Cost-effectiveness analysis of a 6-month treatment of apixaban (10 mg/12h, first 7 days; 5 mg/12h afterwards) for the treatment of the first event of venous thromboembolism (VTE) and prevention of recurrences, versus low-molecular-weight heparins/vitamin K antagonists treatment (LMWH/VKA).

Material and methods: A lifetime Markov model with 13 health states was used for describing the course of the disease. Efficacy and safety data were obtained from AMPLIFY and AMPLIFY-EXT clinical trials; health outcomes were measured as life years gained (LYG) and quality-adjusted life years (QALY). The chosen perspective of this analysis has been the Spanish National Health System (NHS). Drugs, management of VTE and complications costs were obtained from several Spanish data sources (€, 2014). A 3% discount rate was applied to health outcomes and costs. Univariate and probabilistic sensitivity analyses (SA) were performed in order to assess the robustness of the results.

Results: Apixaban was the most effective therapy with 7.182 LYG and 5.865 QALY, versus 7.160 LYG and 5.838 QALYs

Resumen

Objetivo: Analizar la relación coste-efectividad de 6 meses de tratamiento con apixaban (10 mg/12 h, 7 primeros días; 5 mg/12 h después) para el primer evento de tromboembolismo venoso (TEV) y prevención de recurrencias, frente a heparinas de bajo peso molecular/antagonistas de vitamina K (HBPM/AVK).

Material y métodos: Se ha empleado un modelo de Markov con 13 estados de salud que describen la evolución de la enfermedad a lo largo de la vida de los pacientes. Los datos de eficacia y seguridad se han obtenido de los ensayos clínicos AMPLIFY y AMPLIFY-EXT, calculándose los años de vida ganados (AVG) y los años de vida ajustados por calidad (AVAC) de las opciones terapéuticas evaluadas. En este análisis se adoptó la perspectiva del Sistema Nacional de Salud (SNS). El coste de la medicación, de las complicaciones y del manejo del TEV se obtuvo de distintas fuentes españolas (€, 2014). Se aplicó una tasa de descuento anual del 3% a costes y beneficios en salud. Se realizaron análisis de sensibilidad univariante y probabilístico (ASP) para evaluar la robustez de los resultados.

Resultados: Apixaban generó mejores resultados en salud con 7,182 AVG y 5,865 AVAC, frente a 7,160 AVG y 5,838 AVAC

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ioyaguez@porib.com (Itziar Oyagüez).

Recibido el 25 de enero de 2016; aceptado el 12 de marzo de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2016.40.3.10461



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:
Artículos published in this journal are licensed with a:
[Creative Commons Attribution 4.0.](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

La revista Farmacia Hospitalaria no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

with LMWH/VKA. Furthermore, apixaban had a lower total cost (€13,374.70 vs €13,738.30). Probabilistic SA confirmed dominance of apixaban (led to better health outcomes with less associated costs) in 89% of the simulations.

Conclusions: Apixaban 5 mg/12h versus LMWH/VKA was an efficient therapeutic strategy for the treatment and prevention of recurrences of VTE from the NHS perspective.

KEY WORDS

Anticoagulants; Apixaban; Cost-effectiveness; Deep vein thrombosis; Pulmonary embolism; Venous thromboembolism

Farm Hosp. 2016;40(3):172-208

Contribution to scientific literature

What is known about this subject?

Venous Thromboembolism can be considered a relevant condition from the perspective of the healthcare system, because it has been established as the third cause of cardiovascular death at global level. There are currently several treatment options available in the market; the group of new oral anticoagulants are the ones offering the highest number of advantages compared with the rest, because they involve less anticoagulation monitoring in patients and, at the same time, they offer a more favourable safety profile.

What is the contribution of this study to scientific literature?

This cost-effectiveness analysis is the first one conducted in our country in order to assess the costs and health outcomes associated with treatment with apixaban vs. low molecular weight heparins and vitamin K antagonists, for treatment of a first event of venous thromboembolism, and prevention of recurrences. The information and results of this study can be helpful for decision making by the different stakeholders involved.

Introduction

Venous Thromboembolism (VTE), which includes both Deep Vein Thrombosis (DVT) and Pulmonary Embolism (PE), represents the third cause of cardiovascular death at a global level¹. With approximately 60% of DVT and 40% of PE^{2,3}, the total prevalence of VTE in Spain has been calculated in 0.11%⁴, with a progressive increase in cases, reaching a diagnosis rate of 154/100,000 inhabitants, including non-hospital diagnosis⁵.

Patients with VTE have a high risk of recurrences, which is higher during the first two years⁶, as well as of long-term complications such as Post-Thrombotic Syndrome (PTS) and Chronic Pulmonary Hypertension (CTEPH)⁷. VTE generates an important use of resources due to these complications and the recurrences which require hospitalization. The studies available have calcu-

para HBPM/AVK, y con menor coste total (13.374,70€ versus 13.738,30€). El ASP confirmó la dominancia de apixaban (produce mejores resultados con menores costes asociados) en el 89% de las simulaciones.

Conclusiones: Apixaban 5 mg/12 h versus HBPM/AVK fue una estrategia eficiente para el SNS en el tratamiento y prevención de recurrencias de TEV.

PALABRAS CLAVE

Apixaban; Anticoagulante; Coste-efectividad; Embolia pulmonar; Tromboembolismo venoso; Trombosis venosa profunda

Farm Hosp. 2016;40(3):172-208

lated the total cost associated with VTE in Spain in over 75.5 million euros, with an annual 8-9% increase, out of which 79.3% is assigned to hospital healthcare⁸.

The treatment for VTE is anticoagulation; other treatments such as thrombolysis or inferior vena cava filters are reserved for special situations⁷. Current treatment guidelines recommend parenteral anticoagulation during the acute phase, with low-molecular-weight heparins (LMWH) during the first 5-10 days, followed by oral anticoagulation during a minimum period of 3 months with Vitamin K antagonists (VKA), such as dabigatran or edoxaban, or otherwise initiating oral treatment with apixaban or rivaroxaban, not requiring any previous parenteral treatment⁹.

Apixaban is an oral, direct, highly selective Xa factor inhibitor; unlike VKA, it does not need continuous monitoring of the INR value to stay within the therapeutic range and, therefore, it does not require any dose adjustment¹⁰.

The efficacy of apixaban for VTE treatment and prevention of recurrences has been supported by the outcomes of a Phase-III clinical trial¹¹, which demonstrated non-inferiority vs. LMWH/VKA.

Additionally to its efficacy assessment, it is interesting to develop other type of studies, with complementary information demonstrating that new therapies are cost-effective vs. other options available.

The objective of the present study was to conduct a cost-effectiveness analysis of apixaban versus LMWH/VKA for treatment of the first VTE event, and prevention of the recurrences.

Methods

The costs and health outcomes of the therapeutic options were estimated through an analytic model, in a cohort of Spanish patients who required anticoagulant treatment for a first VTE event and its recurrences.

Model Structure

The cost-effectiveness analysis was conducted through a Markov Model which simulates the evolution of pa-

tients with an acute VTE episode. This technique, widely used for the economic evaluation of medications^{12,13}, represents the natural history of the disease, through the definition of selective health states which show the potential events and situations that a patient can experience. The structure has been based on models accepted by the National Institute for Health and Care Excellence for this condition^{14,15,16}, and was validated by a board of national experts (2 Internal Medicine Specialists and one Hospital Pharmacist). Figure 1 shows the diagram of the model with 13 health states, representative of the clinical events derived of the evolution of the condition or its treatment, and the potential transitions between them. Patients are initially placed in the "first PE or DVT event" health states, and transitions are conducted in 3-month cycles.

Treatment options

The assessed therapies included the combined treatment with LMWH/VKA, represented by enoxaparin and acenocoumarol, vs. apixaban. The dosing schedules considered were enoxaparin 1 mg/kg twice a day and VKA 6 mg/day on the 6 first days, and VKA 3 mg/day until treatment completion. Treatment with apixaban included 10 mg twice a day on the 7 first days, and 5 mg twice a day until completing 6 months, which was the total duration of treatment planned for both arms. The dosing regimens and duration of treatments were those used in the clinical trials of reference. For recurrent events, the treatment initially administered was repeated, except in the case of initial treatment discontinuation before completing the 6 months, where patients were always treated with LMWH/VKA.

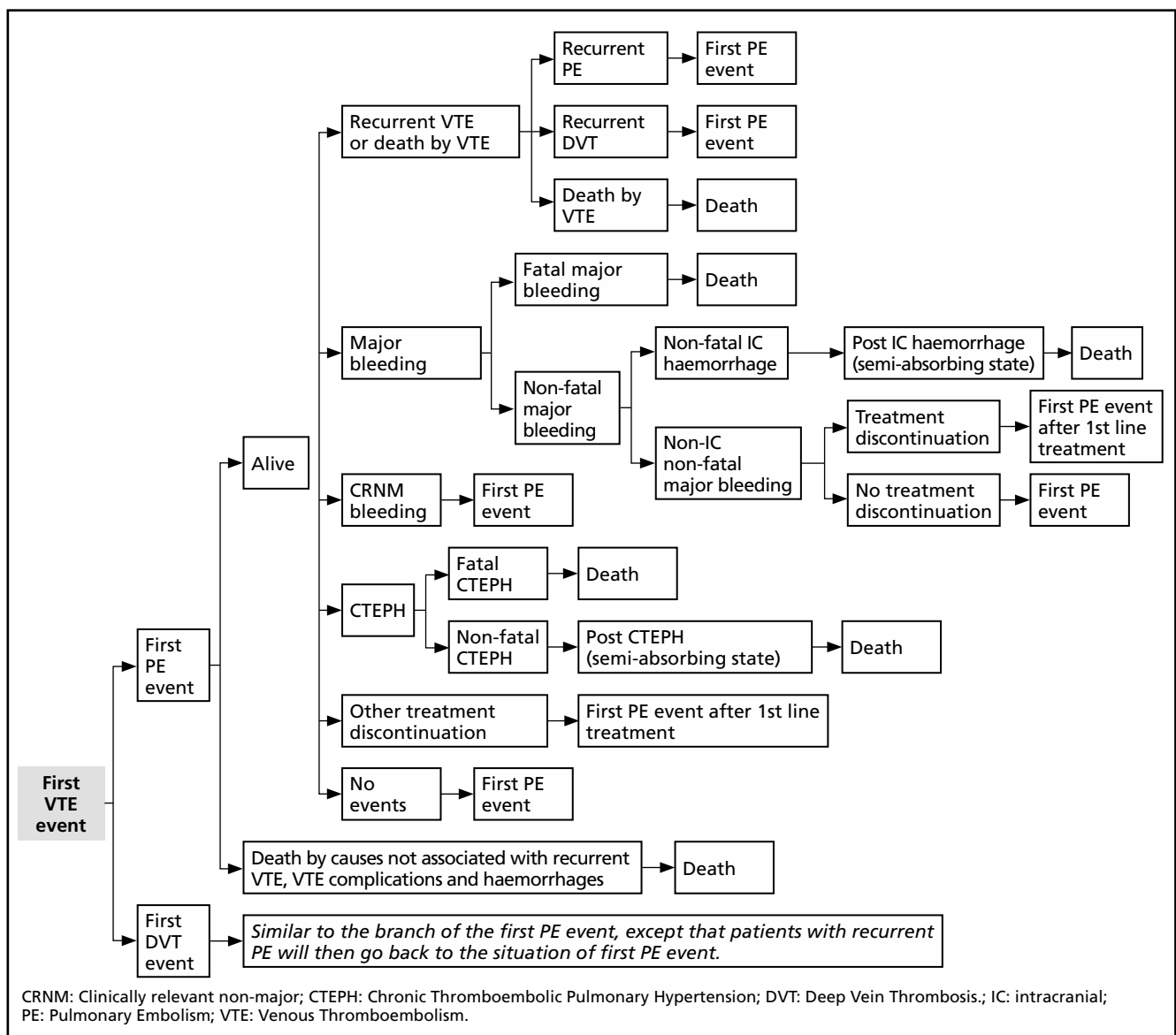


Figure 1. Markov Model.

Perspective, discount rate, and time horizon

This analysis was conducted from the perspective of the Spanish National Healthcare System (NHS), applying a 3% annual discount rate to costs and health outcomes¹⁷. The time horizon of the analysis was lifetime.

Health outcomes

The model considers the risk of developing the following clinical events: recurrent VTE and VTE-related death, major bleeding, clinically relevant non-major bleeding (CRNM), PTS and CTEPH (Table 1). In each cycle, each patient could only present one event.

The risk of developing some event was divided into 2 periods: one initial acute phase of 6 months (sub-divided into 0-3 and 3-6 months), which shows the outcomes observed in the direct comparison study between the alternative options (AMPLIFY study)¹¹ and a subsequent period until reaching the time horizon of the analysis, the entire life of the patient. The risk of suffering an event after permanent treatment discontinuation (by withdrawal or completing treatment) was obtained from literature^{18,19} and from the extension study arm (AMPLIFY-EXT), where placebo was used as comparator²⁰. The frequency of CTEPH (1,25%)²¹ and the prevalence of PTS (8.1%)²², which was considered constant, were obtained from scientific literature.

The anticoagulant treatment received had no impact on the nature of fatal haemorrhages, considering that 13-46% of all major bleedings were fatal; and 13.97% of those non-fatal were intracranial²³. Besides, after 18 months from the embolic event, an incremental risk factor of bleeding was applied of 0.197 per decade of life, because age is an additional risk factor for bleeding²⁴. Regarding discontinuation due to hemorrhagic events, according to data from a secondary analysis of the AMPLIFY study validated by the board of experts, a 2-day discontinuation was considered in CRNM bleeding, and permanent in case of intracranial haemorrhages. For non-intracranial major bleeding 47.27% of patients discontinued treatment during 14 days, while the rest discontinued permanently.

Measurement of health outcomes

The efficacy of alternative treatments determined the development of clinical events and, consequently, the life expectancy of patients. Efficiency was estimated considering total costs and health outcomes in terms of life years gained (LYG), which were subsequently adjusted with the relevant utility values to be expressed as quality-adjusted life years (QALY), accumulated at the end of the simulation. The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) and incremental cost-utility ratio (ICUR) between the assessed therapies (apixaban vs. LMWH/VKA) was calculated with the following formulas:

$$ICER = \frac{\text{apixaban cost} - \text{LMWH/VKA cost}}{\text{LYG with apixaban} - \text{LYG with LMWH/VKA}} \quad ICUR = \frac{\text{apixaban cost} - \text{LMWH/VKA cost}}{\text{QALY with apixaban} - \text{QALY with LMWH/VKA}}$$

Quality of life

In economic evaluations, the health related quality of life is included through the calculation of QALY, which is derived from the adjustment of survival in LYG, with a utility value which represents the subjective preference of patients for a specific health state.

The model considered different utilities according to the different health states. A baseline utility of 0.825²⁵ was accepted for patients with VTE without a previous history of complications. The development of intracranial haemorrhage or CTEPH was associated with utilities of 0.330²⁶ and 0.650²⁷, respectively.

Decrements of utilities associated with clinical events and bleedings were taken into account, as well as those associated with the way of administration of the anti-coagulant treatment, with a higher impact of the parenteral way in the final utility value (Table 1)^{26,28,29,30,31,32}.

Resources and costs

In line with the analysis perspective, only direct healthcare costs were included (pharmaceutical costs, administration, INR monitoring, and management of VTE and its complications). Non-healthcare or indirect costs were not included. The cost of pharmaceutical treatments was calculated by retail price³³, applying the current deductions as relevant³⁴. The board of experts provided the identification and calculation of the necessary resources (medication, number of consultations required, diagnostic tests, etc.) for treatment monitoring and management of the disease and its complications. Unit costs (Table 2) were obtained from scientific literature and a national database of healthcare costs; in those cases where necessary, the variation of the index of consumer prices until the year of this analysis was implemented^{35,36,37,38}. All costs included in the model were expressed in 2014 euros.

Sensitivity analysis

One-way deterministic sensitivity analyses (DSA) as well as probabilistic (PSA) were conducted, in order to assess the impact of certain parameters on the results. In the univariate sensitivity analysis, the following individual modifications were conducted: treatment duration (3 months, 12 months, and lifetime), time horizon (1, 5 and 10 years) and discount rate (0-5%). The PSA involved the simultaneous variation (2,000 Montecarlo simulations) of all parameters considered relevant according to a distribution previously assigned and adjusted to the type of variability presented. The distribution functions applied were: beta (events and utility rates), log-normal (relative costs and risks), gamma (event rates and costs), and Dirichlet (distribution of recurrent VTE according to

Table 1. Health outcomes for the assessed therapies

<i>Risk of occurrence of clinical events</i>					
Recurrent VTE and death associated with VTE (Absolute Risk and distribution of events)					
PERIOD		AR			
		Apixaban		LMWH/VKA	
0-3 months		0.0171		0.0214	
3-6 months		0.0048		0.0048	
Death associated with VTE		Non-fatal recurrent PE		Non-fatal recurrent DVT	
N	Percentage	N	Percentage	N	Percentage
28	21.54	49	37.69	53	40.77
AR of major bleeding 1					
PERIOD		Apixaban		LMWH/VKA	
0-3 months		0.0041		0.0141	
3-6 months		0.0015		0.0041	
AR of CRNM bleeding					
PERIOD		Apixaban		LMWH/VKA	
0-3 months		0.0265		0.0636	
3-6 months		0.0120		0.0164	
AR after treatment discontinuation*					
PERIOD		Apixaban	LMWH/VKA	RR	
0-3 months		0.0487	0.0521	1.0672	
3-6 months					
Complications					
PTS			CTEPH		
Percentage			Percentage		
8.1			1.25		
<i>Utility decrements per clinical event, bleeding and anticoagulant treatment</i>					
		Utility decrements		Duration of decrements	
Clinical events					
PE		-0.32 ²⁶		30 days ^{28,29}	
DVT		-0.11 ²⁶		30 days ^{28,29}	
Bleeding					
Non-IC bleeding		-0.30 ²⁶		30 days ^{28,29}	
CRNM bleeding		-0.0054 ⁶⁰		2 days**	
Severe PTS		-0.0700 ³¹		During PTS ³¹	
Anticoagulant treatment					
Apixaban		-0.002 ³²		During treatment ³²	
LMWH/VKA		-0.013 ³²		During treatment ³²	

*Discontinuation regardless of the clinical events included in the model.

**Determined by a board of experts.

AR: Absolute Risk; CRNM: clinically relevant non-major; DVT: Deep Vein Thrombosis; IC: intracranial; LMWH: Low Molecular Weight Heparins; PE: Pulmonary Embolism; PTS: Post-thrombotic Syndrome; RR: Relative Risk; VKA: Vitamin K antagonists; VTE: Venous Thromboembolism.

percentage of death associated with VTE, percentage of non-fatal PE and DVT). The parameters for distributions

were calculated with the standard error and confidence intervals for each parameter.

Table 2. Resource use and unitary costs of the management of patients with VTE (€, 2014)

Pharmaceutical cost		
Medication and dosing regimen	Daily treatment cost (RP-VAT) during the induction period (€)	Daily treatment cost (RP-VAT) until completing 6 months (€)
Apixaban (Eliquis®) 10 mg b.i.d (the first 7 days) and 5 mg b.i.d (until completing 6 months)	5.60	2.80
LMWH (enoxaparin) (Clexane®) 1 mg/kg b.i.d. (the first 6 days)	15.66 + VKA	-
VKA (acenocoumarol) (Sintrom®) 6 mg/day (the 6 first days) and 3 mg/day (until completing 6 months)	0.11 + LMWH	0.11
Cost of administration		
Concept	Percentage of patients	Unitary cost (€)
Training for one patient	100%	17.94
LMWH administration at the health centre	25%	14.53
Cost of INR monitoring		
At Primary Care (70% of patients)	Number of tests/visits (first model cycle)*	Unitary cost (€)
INR Prothrombin test	10	4.71
Consultation with Primary Care Physician	5	42.88
Consultation with nurses	5	17.94
At hospital (30% of patients)	Number of tests/visits (first model cycle)*	Unitary cost (€)
INR Prothrombin test	10	4.71
First visit to the Haematologist	1	109.49
Subsequent visits to the Haematologist	9	65.69
Average cost of INR monitoring	First cycle (€)	Subsequent cycles (€)
	470.11	137.09
Cost of VTE management		
At Primary Care (50% of patients with DVT and 2.5% of patients with PE)	Number of tests/visits	Unitary cost (€)
Doppler Ultrasound Test	1 (DVT)	60.91
CT angiography	1 (PE)	212.67
Echocardiogram	1 (PE)	97.13
Chest X-ray	1/1 (DVT/PE)	22.57
D-dimer Test	1/1 (DVT/PE)	15.99
Visits to the Hospital ER	1/1 (DVT/PE)	133.40
First visit to Internal Medicine	1/1 (DVT/PE)	207.55
Subsequent visits to Internal Medicine	2/2 (DVT/PE)	124.53
At hospital (50% of patients with DVT and 97.5% of patients with PE and 100% of recurrent cases)	Unitary cost per daily stay (€)	
Admission at Internal Medicine Ward (100% of patients with DVT during 5 days)	502.30	
Admission at Pulmonology Ward (100% of patients with PE 7 days)	501.59	
Cost of DVT	Initial event (€)	Recurrent event (€)
	1,646.36	2,561.73

Table 2 (cont). Resource use and unitary costs of the management of patients with VTE (€, 2014)

Cost of PE	Initial event(€)	Recurrent event(€)
		3,353.57
Management costs of complications		
Acute costs		
	Cost per episode (€)	
Semi-absorbing health states		
IC Haemorrhage	7,748.42	
CTEPH	5,836.07	
Temporal health states		
EC bleeding	3,538.30	
CRNM bleeding	2,376.10	
Fatal events		
Fatal major bleeding	3,584.79	
CTEPH	5,836.07	
Death associated with VTE	3,414.43	
Maintenance cost in the first cycle		
IC Haemorrhage	1,937.10	
CTEPH	5,836.07	
Maintenance costs in subsequent cycles		
IC Haemorrhage	1,937.10	
CTEPH	5,836.07	
PTS	4,534	

*The number of INR tests and visits was reduced by 70% from the second quarter, both in Primary Care and at hospital level.
 CRNM: Clinically relevant non-major; CTEPH: Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension; DVT: Deep Vein Thrombosis; EC: extracranial; IC: intracranial; INR: International Normalized Ratio; LMWH: Low Molecular Weight Heparins; PE: Pulmonary Embolism; PTS: Post-thrombotic Syndrome; RP-VAT: retail price + VAT; VKA: Vitamin K Antagonists; VTE: Venous Thromboembolism.

Results

The results obtained for a cohort of 1,000 patients and a lifetime horizon revealed that VTE patients treated with apixaban experienced a lower number of recurrent embolic events, major bleedings and CRNM bleeding than those treated with LMWH/VKA. Table 3 shows the number of events, the LYG and QALY, and the costs associated with the anticoagulant therapy and management of clinical events.

In terms of survival, apixaban provided 7.182 LYG versus 7.160 LYG achieved with LMWH/VKA. Considering the utility values, the average QALY obtained with apixaban was 5.865, versus 5.838 in patients with LMWH/VKA. The total cost was €13,374.70/patient with apixaban and €13,738.30 with LMWH/VKA. The cost items with the highest differences between the therapeutic options were those associated with anticoagulant treatment (drug cost, administration and monitoring), major bleeding and CRNM bleeding. Treatment with apixaban led to a reduction of €363.6/patient, compared with LMWH/VKA, with 0.022 LYG and 0.027 QALY gained.

Considering the number of events occurred, LYG and QALY and the costs, it is observed that treatment with apixaban presents higher efficacy in the reduction of recurrent VTE events, bleedings and haemorrhages, with an increase in survival, as well as savings in costs of patient management.

The analysis demonstrated that treatment with apixaban was a dominant treatment option (lower cost and better health outcomes) relative to the use of LMWH/VKA.

Apixaban appeared as dominant treatment vs. LMWH/VKA in all DSA (Table 4), except in the scenario with a lifetime treatment duration, where the total cost of treatment with apixaban was higher than with LMWH/VKA, and could be considered a cost-effective option, because the ICUR (€4,751/QALY) was lower than the threshold of willingness to pay more frequently used as reference in Spain (€30,000/additional QALY) 39. Apixaban was a dominant strategy vs. LMWH/VKA in 89% of the PSA simulations (Figure 2).

Table 3. Base case results: clinical events and associated costs

<i>Number of clinical events</i>				
	Apixaban		LMWH/VKA	
Recurrent VTE and VTE-related death				
VTE-related death	52		53	
Non-fatal recurrent PE	107		108	
Non-fatal recurrent DVT	261		262	
Total	420		423	
Major bleeding				
Fatal	9		10	
Non-fatal IC	8		9	
Non-fatal non-IC	48		57	
Total	65		77	
CRNM bleeding				
CRNM bleeding	291		331	
CTEPH				
CTEPH	21		21	
Treatment discontinuation				
Event-related (non-fatal non-IC major bleeding)	2		5	
Other treatment discontinuation	46		50	
Total	48		56	
Death				
Event-related (acute)	61		63	
Long term event-related (death due to absorbing health states)	29		29	
Background death (not related to recurrent VT, its complications or haemorrhages)	910		906	
Total	1.000		1.000	
LYG and QALY				
Total QALY	5.865		5.838	
Total LYG	7.182		7.160	
Anticoagulant-related and event-related costs				
	Apixaban		LMWH/VKA	
First embolic event	€2,329.20	(17.41%)	€2,329.20	(16.95%)
Costs associated with anticoagulant treatment				
Pharmaceutical	€543.20	(4.06%)	€133.80	(0.97%)
Administration	€0.00	(0.00%)	€13.00	(0.09%)
Monitoring	€188.00	(1.41%)	€776.30	(5.65%)
Total cost	€731.20	(5.47%)	€923.10	(6.72%)
Recurrent VTE and VTE-related death				
VTE-related death	€157.60	(1.18%)	€160.10	(1.17%)
Non-fatal recurrent PE	€322.90	(2.41%)	€327.20	(2.38%)
Non-fatal recurrent DVT	€589.00	(4.40%)	€591.10	(4.30%)
Total cost	€1,069.50	(7.80%)	€1,078.40	(7.85%)

Table 3 (cont). Base case results: clinical events and associated costs

Major bleedings				
Fatal major bleeding	€25.70	(0.19%)	€31.70	(0.23%)
Non-fatal IC major bleeding				
Acute event-related costs	€49.90	(0.37%)	€61.60	(0.45%)
Long-term care costs	€149.40	(1.12%)	€201.50	(1.47%)
Non-IC non-fatal major bleeding	€140.50	(1.10%)	€173.20	(1.26%)
Total cost	€365.50	(2.73%)	€468.00	(3.41%)
CRNM bleeding				
CRNM bleeding	€560.70	(4.19%)	€651.20	(4.74%)
CTEPH				
Acute event-related costs	€105.60	(0.79%)	€105.30	(0.77%)
Long-term care costs	€2,034.40	(15.21%)	€2,030.10	(14.78%)
Severe PTS				
Severe PTS	€6,178.50	(46.20%)	€6,153.10	(44.79%)
TOTAL COST	€13,374.70		€13,738.30	

CRNM: Clinically relevant non-major; CTEPH: Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension; EC: extracranial; IC: intracranial; INR: International Normalized Ratio; LMWH: Low Molecular Weight Heparins; LYG: Life Years Gained; PE: Pulmonary Embolism; PTS: Post-Thrombotic Syndrome; QALY: Quality-adjusted life years; VKA: Vitamin K Antagonists; VTE: Venous Thromboembolism.

Discussion

VTE represents a major public health problem, which affects many millions of people in the world every year. The approximate cost of preventing or treating VTE is 1,300 million dollars in the Western countries; and in Spain, specifically, the cost of hospitalization for PE can reach 20 million euros per year⁶. Besides, those patients who survive can present chronic episodes that require hospitalization and additional treatments, and many individuals will suffer a reduction in their working ability

(less working hours, frequent sick leaves, reduction in productivity, etc.), which increases the clinical and economic impact of VTE.

There is no doubt that standard therapies with VKA are effective, though they entail certain drawbacks inherent to their mechanism of action which can affect the quality of life of patients, such as the potential interactions with drugs and food, and the need for continuous INR monitoring to conduct dose adjustments in order to guarantee good patient control. The existence of poorly-controlled patients is associated with an increase in

Table 4. Results of the base case and the sensitivity analyses

SCENARIO	Cost-effectiveness results according to the scenarios considered							Cost per LYG	Cost per QALY gained
	APIXABAN			LMWH/VKA					
	Total Cost	LYG	QALY	Total Cost	LYG	QALY			
Base case	€13,374.70	7.160	5.865	€13,738.30	7.182	5.838	Dominant	Dominant	
3-month treatment	€13,174.53	7.177	5.861	€13,642.89	7.155	5.837	Dominant	Dominant	
12-month treatment	€13,664.57	7.235	5.909	€13,940.81	7.208	5.871	Dominant	Dominant	
Lifetime treatment	€17,592.75	7.366	6.014	€16,879.29	7.266	5.864	€7,179	€4,751	
1-year time horizon	€4,095.90	0.957	0.783	€4,453.66	0.955	0.776	Dominant	Dominant	
5-year time horizon	€8,306.19	3.952	3.233	€8,676.83	3.941	3.216	Dominant	Dominant	
10-year time horizon	€11,532.74	6.115	4.997	€11,902.23	6.097	4.973	Dominant	Dominant	

LMWH: Low Molecular Weight Heparins; LYG: Life Years Gained; QALY: Quality-adjusted Life Years; VKA: Vitamin K Antagonists.

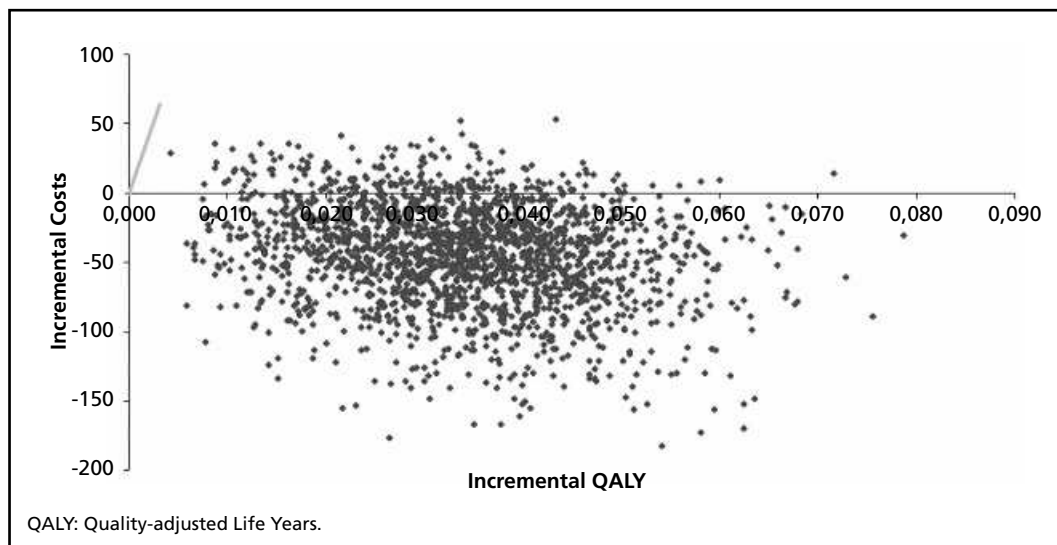


Figure 2. Cost-effectiveness plane of apixaban vs. LMWH/VKA

the risk of complications and in the cost that the NHS must assign for its management, and this shows that there is a real need to develop therapies which not only are more effective, but also offer benefits in terms of safety and quality of life.

The inclusion of new treatment options will frequently represent an increase in pharmaceutical costs, which can be compensated or even lead to savings in the total costs by a lower use of resources for patient management. The new direct-acting oral anticoagulants, such as apixaban, will avoid, for example, the costs associated to INR monitoring required by VKA.

The results of this analysis establish a higher effectiveness of treatment with apixaban due to a reduction in the number of events, which entails improvements in survival (an increase in LYG and QALY), and also represents cost savings of €363.60/patient, with apixaban as a dominant alternative option vs. LMWH/VKA. Dominant treatment options are those that offer higher effectiveness and achieve a reduction in total costs.

Apixaban was dominant in the base case, and in almost all the alternative scenarios. When considering a lifetime treatment, there was an additional incremental cost per and QALY gained of €7,179 and €4,751, and apixaban appear to be a cost-effective option vs. LMWH/VKA based on the cost-effectiveness thresholds presented in scientific literature (€30,000 to €45,000/QALY)^{39,40}.

Currently, there is no published economic evaluation in our country which compares apixaban versus LMWH/VKA in this indication. This same model has been used for the evaluation of the efficiency of apixaban in other settings such as the United Kingdom⁴¹, which established a lifetime cost-effectiveness analysis of treatment for VTE and prevention of recurrences with apixaban vs. LMWH/VKA, and calculated an ICER of £10,820 QALY gained, which was also considered a cost-effective option.

The present analysis has some potential limitations. The theoretical nature of any modelling might not be an accurate representation of daily clinical practice. The validity of the analysis models is determined by the quality of the data they are based upon. In this case, the source used to include efficacy in the model was the pivotal clinical trials with apixaban (AMPLIFY and AMPLIFY EXT)^{11,20}. The use of blinded and randomized clinical trial data can be questionable, due to the rigorous inclusion criteria, and it is recommended to use prospective studies conducted in situation of daily clinical practice whenever available (*real world data*). The utilities used here were obtained from literature, because the clinical trials conducted with apixaban for this indication did not include the assessment of quality of life through questionnaires that provided utility values that could be used for this economic evaluation. Data from United Kingdom patients were used, because no specific values for the Spanish population were found. These utilities were validated by the board of experts as representative of patients in Spain, confirming that the utility values obtained through the EuroQol-5D questionnaire show no differences among the general population from different European countries⁴².

Another potential limitation was the exclusion from the model of the risk of recurrent VTE after intracranial haemorrhage and after a first relapse. However, the inclusion of these scenarios would translate into a higher reduction of events for patients on apixaban, due to the lower risk with this alternative option and, therefore, more favourable outcomes for this treatment strategy vs. LMWH/VKA.

The results of this evaluation demonstrate that apixaban is a highly efficient option for the treatment of VTE, and represents a dominant alternative option (better health outcomes with a lower cost) vs. treatment with LMWH/VKA; therefore, it should be the treatment option of choice for patients with VTE.

Conflict of interests

This study was funded by Bristol-Myers Squibb and Pfizer.

Isabel Elías, Itziar Oyagüez and Fernando de Andrés are conducting their professional activity in PORIB, a consultancy company specialized in the economic evaluation of health technologies, which has received financial support by Bristol-Myers Squibb S.A.U. for preparing this project. Luis Antonio Álvarez-Sala and Fernando García-Bragado have received honoraries from PORIB, for their consultancy services associated with the development of the present project. AN declares not having any conflict of interests. Paloma González is currently employed by Bristol-Myers Squibb S.A.U. Javier Soto is currently employed by Pfizer S.L.U. The authors hereby declare that this economic support has not interfered with the development of this project.

Bibliography

- Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet*. 2012;379:1835-46.
- Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, et al.; VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost*. 2007;98:756-64.
- Laporte S, Mismetti P, Décosus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, et al.; RIETE Investigators. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation*. 2008;117:1711-6.
- Liu X, Phatak H, Dillon R, Mitchell S. Epidemiology and mortality of venous thromboembolism across patient populations: a systematic literature review. *Value in Health*. 2013;16:A1-A298.
- Guijarro Merino R, Montes Santiago J, San Román Terán CM. Epidemiología hospitalaria de la enfermedad tromboembólica venosa en España. *Med Clin (Barc)*. 2008;131 Suppl 2:2-9.
- Páramo JA, Lecumberri R. Enfermedad tromboembólica venosa: una llamada urgente a la acción. *Med Clin (Barc)*. 2009;133:547-51.
- Wells P, Anderson D. The diagnosis and treatment of venous thromboembolism. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:457-63.
- Grupo Multidisciplinario para el Estudio de la Enfermedad Tromboembólica en España. Estudio sobre la enfermedad tromboembólica venosa en España. Sociedad Española de Medicina Interna: Madrid; 2006. Disponible en: <http://www.fesemi.org/documentos/1335540355/grupos/tromboembolica/publicaciones/estudio-etv.pdf> (Acceso 20/03/2014).
- Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galis N, et al. 2014 ESC Guidelines on the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:64.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Elixquis®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf (Acceso 30/7/2014).
- Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al.; AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369:799-808.
- Caro JJ, Briggs AH, Siebert U, Kuntz KM, Force I-SMGRPT. Modeling good research practices--overview: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--1. *Value Health*. 2012;15:796-803.
- Siebert U, Alagoz O, Bayoumi AM, Jahn B, Owens DK, Cohen DJ, et al.; ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force. State-transition modeling: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--3. *Value Health*. 2012;15:812-20.
- National Institute for Health and Care Excellence. NICE technology appraisal guidance 287. Rivaroxaban for treating pulmonary embolism and preventing recurrent venous thromboembolism. Junio 2013. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta287>.
- National Institute for Health and Care Excellence. NICE technology appraisal guidance 261. Rivaroxaban for the treatment of deep vein thrombosis and prevention of recurrent deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Julio 2012. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta261>.
- National Institute for Health and Care Excellence. NICE technology appraisal guidance 327. Dabigatran etexilate for the treatment and secondary prevention of deep vein thrombosis and/or pulmonary embolism. Diciembre 2014. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta327>.
- López Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, et al. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. *Gac Sanit*. 2010;24:154-70.
- Poli D, Grifoni E, Antonucci E, Arcangeli C, Prisco D, Abbate R, et al. Incidence of recurrent venous thromboembolism and of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after a first episode of pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2010;30:294-9.
- Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, Pengo V, Bernardi E, Pesavento R, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica*. 2007;92:199-205.
- Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al.; AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368:699-708.
- Miniati M, Monti S, Bottai M, Scoscia E, Bauleo C, Tonelli L, et al. Survival and restoration of pulmonary perfusion in a long-term follow-up of patients after acute pulmonary embolism. *Medicine (Baltimore)*. 2006;85:253-62.
- Prandoni P, Villalta S, Bagatella P, Rossi L, Marchiori A, Piccioli A, et al. The clinical course of deep-vein thrombosis. Prospective long-term follow-up of 528 symptomatic patients. *Haematologica*. 1997;82:423-8.
- Linkins L, O'Donnell M, Julian JA, Kearon C. Intracranial and fatal bleeding according to indication for long-term oral anticoagulant therapy. *Journal of thrombosis and haemostasis. JTH*. 2010;8:2201-7.
- Ariesen MJ, Claus SP, Rinkel GJ, Algra A. Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: a systematic review. *Stroke*. 2003;34:2060-5.
- Kind P, Dolan P, Gudex C, Williams A. Variations in population health status: results from a United Kingdom national questionnaire survey. *BMJ*. 1998;316:736-41.
- Locadia M, Bossuyt PM, Stalmeier PF, Sprangers MA, van Dongen CJ, Middeldorp S, et al. Treatment of venous thromboembolism with vitamin K antagonists: patients' health state valuations and treatment preferences. *Thromb Haemost*. 2004;92:1336-41.
- Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoepfer MM, Jansa P, Kim NH, et al.; CHEST-1 Study Group. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369:319-29.
- National Institute of Health and Care Excellence (NICE); Venous thromboembolism: reducing the risk; January 2010; NICE CG92. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg92/resources/guidance-venous-thromboembolism-reducing-the-risk-pdf>
- Hogg K, Kimpton M, Carrier M, Coyle D, Forgie M, Wells P. Estimating quality of life in acute venous thrombosis. *JAMA Intern Med*. 2013;173:1067-72.
- Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, Ghushchyan V. Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom. *Med Decis Making*. 2011;31:800-80.
- Lenert LA, Soetikno RM. Automated computer interviews to elicit utilities: potential applications in the treatment of deep venous thrombosis. *J Am Med Inform Assoc*. 1997;4:49-56.

32. Gage BF, Cardinali AB, Owens DK. The effect of stroke and stroke prophylaxis with aspirin or warfarin on quality of life. *Arch Intern Med.* 1996;156:1829-36.
33. Base de Datos de Medicamentos del Consejo General de Colegios Farmacéuticos. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/botplus.aspx> (Acceso 31/07/2014).
34. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Listado de medicamentos afectados por las deducciones del Real Decreto-Ley 8/2010- Julio 2014. Disponible en: <http://www.mssi.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/deduccionesJul2014.pdf>. (Acceso 31/07/2014).
35. Oblikue Consulting. Base de datos de costes sanitarios. eSalud - Información económica del sector sanitario. Disponible en: <http://www.oblikue.com/bddcostes/> (Acceso 01/08/2014).
36. Barón Esquivias G, Escolar Albaladejo G, Zamorano JL, Betegón Nicolás L, Canal Fontcuberta C, de Salas-Cansado M, et al. Análisis coste-efectividad de apixabán frente a acenocumarol en la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular en España. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68:680-90.
37. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Instituto de Información Sanitaria. (2013). Registro de altas. CIE9 MC – CMBD 2011. Disponible en: <http://pestadistico.inteligenciadegestion.mssi.es/publicoSNS/comun/DefaultPublico.aspx> (Acceso 20/03/2015).
38. Monreal M, González-Rojas N, Vieta A, Wolowacz SE. Análisis económico de dabigatrán etexilato en prevención primaria del tromboembolismo venoso tras artroplastia total de cadera o rodilla. *Pharmacoecon Span Res Art.* 2009;6:105-162.
39. Sacristán JA, Oliva J, Del Llano J, Prieto L, Pinto JL. ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España? *Gac Sanit.* 2002;16:334-43.
40. De Cock E, Miravittles M, González-Juanatey JR, Azanza-Perea JR. Valor umbral del coste por año de vida ganado para recomendar la adopción de tecnologías sanitarias en España: evidencias procedentes de una revisión de la literatura. *Pharmacoeconomics Spanish Research Articles.* 2007;4:97-107.
41. Lanitis T, Hamilton M, Rublee DA, Leipold R, Quon P, Browne C, et al. Cost-effectiveness of apixaban compared to other anticoagulants for lifetime treatment and prevention of recurrent venous thromboembolism. *Value Health.* 2014;17:A488.
42. Greiner W, Weijnen T, Nieuwenhuizen M, Oppe S, Badia X, Busschbach J, et al. A single European currency for EQ-5D health states. Results from a six-country study. *Eur J Health Econ.* 2003;4(3):222-31.

Aportación a la literatura científica

¿Qué se sabe sobre el tema?

El tromboembolismo venoso se puede considerar como una patología relevante desde el punto de vista de salud pública puesto que se considera la tercera causa de muerte cardiovascular a nivel mundial. Actualmente en el mercado hay varias alternativas de tratamiento, siendo el grupo de los nuevos anticoagulantes orales aquellos que ofrecen un mayor número de ventajas frente al resto puesto que implican una menor monitorización de la anticoagulación en los pacientes y, además, ofrecen un perfil de seguridad más favorable.

¿Qué añade el estudio realizado a la literatura?

Este análisis coste-efectividad es el primero realizado en nuestro país que evalúa los costes y resultados en salud asociados al tratamiento con apixaban frente a heparinas de bajo peso molecular y antagonistas de la vitamina K en el tratamiento de un primer evento de tromboembolismo venoso y prevención de sus recurrencias. La información y los resultados derivados del estudio pueden servir de ayuda en la toma de decisiones de los distintos agentes implicados.

Introducción

El tromboembolismo venoso (TEV), que comprende tanto la trombosis venosa profunda (TVP) como la embolia pulmonar (EP), constituye la tercera causa de muerte cardiovascular a nivel mundial¹. Con aproximadamente un 60% de TVP y un 40% de EP^{2,3}, se estima una prevalencia total de TEV en España del 0,11%⁴, con un aumento progresivo de los casos alcanzando una tasa de diagnóstico de 154/100.000 habitantes, incluyendo diagnósticos no hospitalarios⁵.

Los pacientes con TEV tienen elevado riesgo de recurrencias, siendo éste mayor durante los dos primeros años⁶, así como de complicaciones a largo plazo como el síndrome postrombótico (SPT) y la hipertensión pulmonar crónica (HPTEC)⁷. El TEV genera un importante consumo de recursos por estas complicaciones y por las recurrencias que requieren hospitalización. Los estudios disponibles estiman en más de 75,5 millones de euros el coste total asociado al TEV en España, con un incremento del 8-9% anual, de los cuales el 79,3% corresponde a la asistencia sanitaria hospitalaria⁸.

El tratamiento del TEV consiste en la anticoagulación, reservando otros tratamientos como la trombólisis o filtros de vena cava inferior para situaciones especiales⁷. Las actuales guías recomiendan anticoagulación parenteral durante la fase aguda con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) durante los primeros 5-10 días, seguida de anticoagulación oral durante un periodo mínimo de 3 meses con antagonistas de la vitamina K (AVK), dabigatrán o edoxaban, o bien el inicio de tratamiento oral con apixaban o rivaroxaban, sin necesidad de tratamiento parenteral previo⁹.

Apixaban es un inhibidor oral directo, altamente selectivo del factor Xa, que a diferencia de los AVK no precisa monitorización continua del valor de INR para encontrarse en el rango considerado como terapéutico, y no requiere, por tanto de la necesidad de ajustes de dosis¹⁰.

La eficacia de apixaban en el tratamiento y prevención de recurrencias de TEV está avalada por los resultados de un ensayo clínico en fase III¹¹, que demostró la no-inferioridad frente a HBPM/AVK.

Adicionalmente a la evaluación de su eficacia, es interesante que se desarrollen otro tipo de estudios, con información complementaria que demuestre que las nuevas terapias resultan coste-efectivas versus otras opciones disponibles.

El objetivo del presente trabajo ha sido realizar un análisis coste-efectividad de apixaban versus HBPM/AVK en el tratamiento del primer evento de TEV y la prevención de sus recurrencias.

Todos

Se estimaron mediante un modelo analítico los costes y resultados en salud de las opciones terapéuticas en una cohorte de pacientes que requerían tratamiento anticoagulante para el tratamiento de un primer evento de TEV y de sus recurrencias en España.

Estructura del modelo

El análisis coste-efectividad se realizó mediante un modelo de Markov que simula la evolución de pacientes

con un episodio agudo de TEV. Esta técnica ampliamente utilizada en evaluaciones económicas de medicamentos^{12,13}, representa la historia natural de la enfermedad, mediante la definición de estados de salud excluyentes que reflejan los posibles eventos y situaciones que puede experimentar un paciente. La estructura del mismo se ha basado en modelos aceptados por el National Institute for Health and Care Excellence para esta patología^{14,15,16}, la cual fue validada por un panel de expertos nacionales (2 especialistas en medicina interna y un farmacéutico hospitalario). La Figura 1 muestra el diagrama del modelo con 13 estados de salud, representativos de los eventos clínicos derivados de la evolución de la patología o su tratamiento, y las posibles transiciones entre ellos. Los pacientes se sitúan inicialmente en los estados de salud "primer evento de EP o TVP", realizándose transiciones en ciclos de 3 meses.

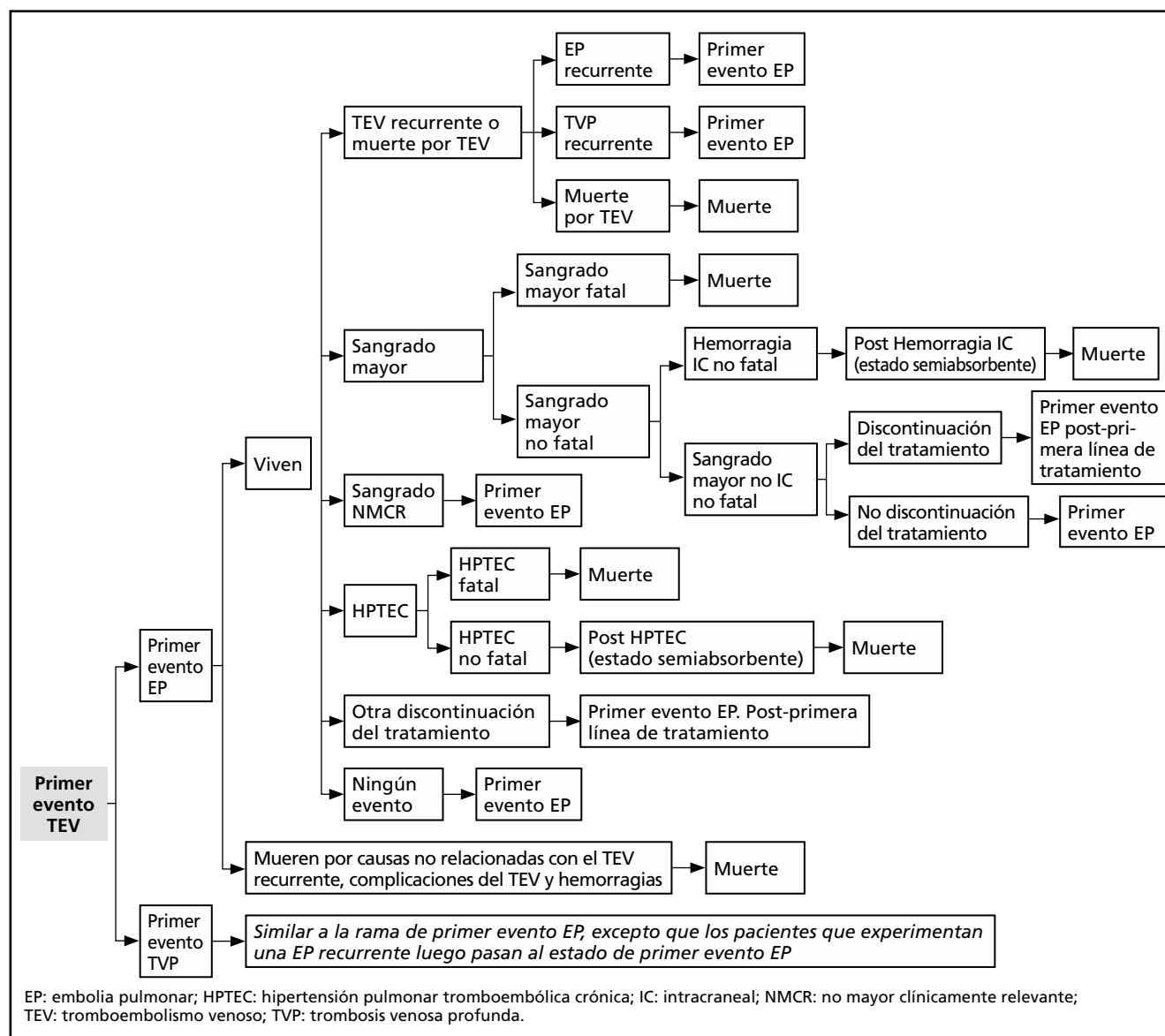


Figura 1. Modelo de Markov.

Tabla 1. Resultados en salud de las alternativas consideradas

RIESGO DE OCURRENCIA DE EVENTOS CLÍNICOS						
TEV recurrente y muerte relacionada con el TEV (RA y distribución de eventos)						
PERIODO		RA				
		Apixaban		HBPM/AVK		
0-3 meses		0,0171		0,0214		
3-6 meses		0,0048		0,0048		
Muerte relacionada con TEV		EP no fatal recurrente		TVP no fatal recurrente		
N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje	
28	21,54	49	37,69	53	40,77	
RA de sangrado mayor						
PERIODO		Apixaban		HBPM/AVK		
0-3 meses		0,0041		0,0141		
3-6 meses		0,0015		0,0041		
RA de sangrado NMCR						
PERIODO		Apixaban		HBPM/AVK		
0-3 meses		0,0265		0,0636		
3-6 meses		0,0120		0,0164		
RA tras la discontinuación del tratamiento*						
PERIODO		Apixaban		HBPM/AVK		RR
0-3 meses		0,0487		0,0521		1,0672
3-6 meses						
Complicaciones						
SPT			HPTEC			
Porcentaje			Porcentaje			
8,1			1,25			
DECREMENTOS DE UTILIDAD POR EVENTO CLÍNICO, SANGRADOS Y TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE						
Valor decremento de utilidad				Duración		
Eventos clínicos						
EP		-0,32 ²⁶		30 días ^{28,29}		
TVP		-0,11 ²⁶		30 días ^{28,29}		
Sangrados						
Sangrado no IC		-0,30 ²⁶		30 días ^{28,29}		
Sangrado NMCR		-0,0054 ³⁰		2 días**		
SPT severo		-0,0700 ³¹		Durante el SPT ³¹		
Tratamiento anticoagulante						
Apixaban		-0,002 ³²		Durante el tratamiento ³²		
HBPM/AVK		-0,013 ³²		Durante el tratamiento ³²		

*Discontinuación independiente de los eventos clínicos incluidos en el modelo.

**Determinado por panel de expertos.

AVK: antagonistas de la vitamina K; EP: embolia pulmonar; HBPM: heparinas de bajo peso molecular; IC: intracraneal; NMCR: no mayor clínicamente relevante; RA: riesgo absoluto; RR: riesgo relativo; SPT: síndrome posttrombótico; TEV: tromboembolismo venoso; TVP: trombosis venosa profunda.

Alternativas terapéuticas

Las alternativas analizadas fueron el tratamiento combinado con HBPM/AVK, representado por enoxaparina y acenocumarol, frente a apixaban. Las posologías consideradas fueron 1 mg/kg dos veces al día (b.i.d.) de enoxapa-

rina y 6 mg/día de AVK los 6 primeros días y 3 mg/día de AVK hasta completar la duración del tratamiento. El tratamiento con apixaban comprendía 10 mg b.i.d los 7 primeros días y 5 mg b.i.d hasta completar los 6 meses, que fue la duración total del tratamiento prevista en ambas ramas.

Las posologías y la duración de los tratamientos fueron las empleadas en los ensayos clínicos de referencia. Para los eventos recurrentes, se repitió el tratamiento administrado inicialmente, excepto en caso de discontinuaciones del tratamiento inicial antes de finalizar los 6 meses, que se trató siempre con HBPM/AVK.

Perspectiva, tasa de descuento y horizonte temporal

Este análisis se realizó desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud (SNS), aplicándose una tasa de descuento del 3% anual a costes y resultados en salud¹⁷. El horizonte temporal del análisis fue toda la vida del paciente.

Resultados en salud

El modelo contempla el riesgo de desarrollar los siguientes eventos clínicos: TEV recurrente y muerte relacionada con el TEV, sangrado mayor, sangrado no mayor clínicamente relevante (NMCR), SPT y HPTEC (Tabla 1). En cada ciclo cada paciente sólo podía presentar un evento.

El riesgo de desarrollar algún evento se desglosa en 2 periodos; una fase aguda inicial de 6 meses (subdividida en 0-3 y 3-6 meses), que refleja los resultados observados en el ensayo de comparación directa entre las alternativas (estudio AMPLIFY)¹¹ y un periodo posterior hasta alcanzar el horizonte temporal del análisis, toda la vida del paciente. El riesgo de padecer un evento tras discontinuar el tratamiento permanentemente (por discontinuación o tras completar el tratamiento) se obtuvo de la literatura^{18,19} y de la rama del estudio de extensión (AMPLIFY-EXT) en la que se utilizó placebo como comparador²⁰. La frecuencia de HPTEC (1,25%)²¹ y la prevalencia del SPT (8,1%)²², que se consideró constante, se obtuvieron de la literatura.

El tratamiento anticoagulante recibido no afectó a la naturaleza de las hemorragias fatales considerando que el 13,46% de todos los sangrados mayores fueron fatales y, de las no fatales, un 13,97% fueron intracraneales²³. Además, desde los 18 meses tras el evento embólico, se aplicó un factor incremental de riesgo de sangrado de 0,197 por década vivida, dado que la edad es un factor adicional de riesgo de sangrado²⁴. En relación a la discontinuación por eventos hemorrágicos, según datos de un análisis secundario del estudio AMPLIFY validados por el panel de expertos, se consideró una discontinuación de 2 días en sangrado NMCR y permanente en el caso de hemorragias intracraneales. En sangrado mayor no intracraneal, el 47,27% de los pacientes discontinuó durante 14 días, mientras que el resto discontinuó permanentemente.

Medida de los resultados en salud

La eficacia de las alternativas condicionó la aparición de eventos clínicos y, consecuentemente, la expectativa de vida de los pacientes. La eficiencia se estimó considerando costes totales y resultados en salud en términos de años de vida ganados (AVG), que posteriormente se ajustaron con

los valores de utilidad correspondientes para expresarse como años de vida ajustados por calidad (AVAC), acumulados al final de la simulación. La relación coste-efectividad incremental (RCEI) y coste-utilidad incremental (RCUI) entre las alternativas (apixaban vs HBPM/AVK) se estimó con las siguientes fórmulas:

$$RCEI = \frac{\text{Coste apixaban} - \text{Coste HBPM/AVK}}{\text{AVG apixaban} - \text{AVG HBPM/AVK}} \quad RCUI = \frac{\text{Coste apixaban} - \text{Coste HBPM/AVK}}{\text{AVAC apixaban} - \text{AVAC HBPM/AVK}}$$

Calidad de vida

En las evaluaciones económicas, la calidad de vida relacionada con la salud se integra mediante la estimación de los AVAC, los cuales derivan de la corrección de la supervivencia en AVG, con un valor de utilidad que representa la preferencia subjetiva de los pacientes por los determinados estados de salud.

El modelo consideró diferentes utilidades según los estados de salud. Se asumió una utilidad basal de 0,825²⁵ en pacientes con TEV sin antecedentes de complicaciones. La aparición de hemorragia intracraneal o HPTEC se asoció con utilidades de 0,330²⁶ y 0,650²⁷, respectivamente.

Se consideraron decrementos de utilidad asociados a eventos clínicos y sangrados, así como a la vía de administración del tratamiento anticoagulante, con un mayor impacto de la vía parenteral en el valor final de utilidad (Tabla 1)^{26,28,29,30,31,32}.

Recursos y costes

En línea con la perspectiva del análisis, únicamente se incluyeron costes directos sanitarios (coste farmacológico, de administración, de monitorización de INR y de manejo del TEV y sus complicaciones). No se incluyeron costes no sanitarios, ni costes indirectos. El coste de los tratamientos farmacológicos se calculó con el precio de venta al público³³, aplicando las deducciones vigentes correspondientes³⁴. La identificación y estimación de los recursos necesarios (medicación, número de consultas necesarias, pruebas diagnósticas, etc.) para la monitorización del tratamiento y el manejo de la enfermedad y sus complicaciones, fue proporcionada por el panel de expertos. Los costes unitarios (Tabla 2), se obtuvieron de la literatura y de una base de datos nacional de costes sanitarios, aplicándose en los casos necesarios la variación del índice de precios de consumo hasta el año del presente análisis^{35,36,37,38}. Los costes incluidos en el modelo se expresaron en euros de 2014.

Análisis de sensibilidad

Se realizaron análisis de sensibilidad determinísticos univariantes (ASD) y probabilístico (ASP) para evaluar el impacto de determinados parámetros sobre los resultados. En el ASD se modificaron individualmente: la duración del tratamiento (3, 12 meses y toda la vida del paciente), el horizonte temporal (1, 5 y 10 años) y la tasa de descuento (0-5%).

Tabla 2. Consumo de recursos y costes unitarios del manejo de los pacientes con TEV (€, 2014)

COSTE FARMACOLÓGICO		
Medicamento y posología	Coste diario de tratamiento (PVP-IVA) durante el periodo de inducción (€)	Coste diario de tratamiento (PVP-IVA) hasta completar 6 meses (€)
Apixaban (Eliquis®) 10 mg b.i.d (7 primeros días) y 5 mg b.i.d (hasta 6 meses)	5,60	2,80
HBPM (enoxaparina) (Clexane®) 1 mg/kg b.i.d. (6 primeros días)	15,66 + coste AVK	-
AVK (acenocumarol) (Sintrom®) 6 mg/día (6 primeros días) y 3 mg/día (hasta 6 meses)	0,11 + coste HBPM	0,11
COSTE DE ADMINISTRACIÓN		
Concepto	Proporción de pacientes	Coste unitario (€)
Educación de un paciente	100%	17,94
Administración de HBPM en el centro de salud	25%	14,53
COSTE DE MONITORIZACIÓN INR		
En atención primaria (70% de los pacientes)	Número pruebas/visitas (primer ciclo)*	Coste unitario (€)
Prueba de protrombina INR	10	4,71
Consulta médico de atención primaria	5	42,88
Consulta enfermería	5	17,94
A nivel hospitalario (30% de los pacientes)	Número pruebas/visitas (primer ciclo)*	Coste unitario (€)
Prueba de protrombina INR	10	4,71
Primera consulta hematólogo	1	109,49
Consultas sucesivas hematólogo	9	65,69
Coste promedio monitorización INR	Primer ciclo (€)	Ciclos sucesivos (€)
	470,11	137,09
COSTE DEL MANEJO DEL TEV		
A nivel de Atención Primaria (50% de los pacientes con TVP y 2,5% de los pacientes con EP)	Número pruebas/visitas	Coste unitario (€)
Ultrasonidos Doppler	1 (TVP)	60,91
Angiotomografía computerizada	1 (EP)	212,67
Ecocardiograma	1 (EP)	97,13
Radiografía tórax	1/1 (TVP/EP)	22,57
Test-dímero D	1/1 (TVP/EP)	15,99
Visita a urgencias	1/1 (TVP/EP)	133,40
Primera visita medicina interna	1/1 (TVP/EP)	207,55
Visita sucesiva medicina interna	2/2 (TVP/EP)	124,53
A nivel hospitalario (50% de los pacientes con TVP y 97,5% de los pacientes con EP y el 100% de los casos recurrentes)	Coste unitario/día estancia (€)	
Estancia en la planta de medicina interna (100% de los pacientes con TVP durante 5 días)	502,30	
Estancia en la planta de neumología (100% de los pacientes con EP durante 7 días)	501,59	
Coste TVP	Evento inicial (€)	Evento recurrente (€)
	1.646,36	2.561,73
Coste EP	Evento inicial (€)	Evento recurrente (€)
	3.353,57	3.414,43

Tabla 2 (cont). Consumo de recursos y costes unitarios del manejo de los pacientes con TEV (€, 2014)

COSTE DEL MANEJO DE LAS COMPLICACIONES	
Costes agudos	Coste del episodio (€)
Estados de salud semiabsorbentes	
Hemorragia IC	7.748,42
HPTEC	5.836,07
Estados de salud transitorios	
Sangrado EC	3.538,30
Sangrado NMCR	2.376,10
Eventos fatales	
Sangrado mayor fatal	3.584,79
HPTEC	5.836,07
Muerte relacionada con TEV	3.414,43
Costes mantenimiento primer ciclo	
Hemorragia IC	1.937,10
HPTEC	5.836,07
Costes mantenimiento ciclos sucesivos	
Hemorragia IC	1.937,10
HPTEC	5.836,07
SPT	4.534

*El número de determinaciones de INR y visitas se vio reducido en un 70% a partir del segundo trimestre, tanto en atención primaria como a nivel hospitalario.

AVK: antagonistas de la vitamina K; EC: extracraneal; EP: embolia pulmonar; HBPM: heparinas de bajo peso molecular; HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; IC: intracraneal; INR: Cociente Internacional Normalizado (International Normalized Ratio); NMCR: no mayor clínicamente relevante; PVP-IVA: precio de venta al público+IVA; SPT: síndrome postrombótico; TEV: tromboembolismo venoso; TVP: trombosis venosa profunda.

El ASP consistió en la variación simultánea (2.000 simulaciones de Montecarlo) de todos los parámetros considerados relevantes según una distribución asignada y ajustada al tipo de variabilidad que presentan. Las funciones aplicadas fueron beta (tasas de eventos y utilidades), log-normal (costes y riesgos relativos), gamma (tasas de eventos y costes) y Dirichlet (distribución de TEV recurrente según porcentaje de muerte relacionada con TEV, porcentaje de EP no fatal y TVP). Los parámetros de las distribuciones se calcularon con el error estándar e intervalos de confianza de cada parámetro.

Resultados

Los resultados obtenidos para una cohorte de 1.000 pacientes y un horizonte temporal de toda la vida del paciente, ponen de manifiesto que los pacientes con TEV tratados con apixaban experimentaron menor número de eventos embólicos recurrentes, de sangrados mayores y de sangrados NMCR que los tratados con HBPM/AVK. El número de eventos, los AVG y AVAC y los costes asociados a la terapia anticoagulante y al manejo de los eventos clínicos se desglosan en la Tabla 3.

En términos de supervivencia, apixaban aportó 7,182 AVG versus 7,160 AVG conseguidos con HBPM/AVK.

Considerando los valores de utilidad, el promedio de AVAC ganados con apixaban fue 5,865 versus 5,838 en los pacientes con HBPM/AVK. El coste total fue de 13.374,70 €/paciente con apixaban y de 13.738,30 € con HBPM/AVK. Las partidas de costes con mayor diferencia entre las alternativas fueron las relacionadas con el tratamiento anticoagulante (coste farmacológico, administración y monitorización), hemorragias graves y sangrados NMCR. El tratamiento con apixaban respecto a HBPM/AVK produjo una reducción de 363,6 €/paciente, con una ganancia de 0,022 AVG y de 0,027 AVAC.

Considerando el número de eventos ocurridos, los AVG y AVAC y los costes, se observa que el tratamiento con apixaban presenta mayor eficacia en reducir eventos recurrentes de TEV, sangrados y hemorragias con un incremento de la supervivencia y, así como un ahorro en los costes de manejo de los pacientes.

El análisis demuestra que el tratamiento con apixaban resultó ser una alternativa dominante (menor coste y mayores resultados en salud) respecto al uso de HBPM/AVK.

Apixaban resultó un tratamiento dominante frente a HBPM/AVK en todos los ASD (Tabla 4) excepto en el escenario con duración del tratamiento toda la vida del paciente, en el que el coste total del tratamiento con

Tabla 3. Resultados del caso base: eventos clínicos y costes asociados

NÚMERO DE EVENTOS CLÍNICOS		
	Apixaban	HBPM/AVK
TEV recurrente y muerte relacionada con el TEV		
Muerte relacionada con el TEV	52	53
EP no fatal recurrente	107	108
TVP no fatal recurrente	261	262
Total	420	423
Sangrado mayor		
Fatal	9	10
IC no fatales	8	9
No IC no fatales	48	57
Total	65	77
Sangrado NMCR		
Sangrado NMCR	291	331
HPTEC		
HPTEC	21	21
Discontinuación del tratamiento		
Relacionada con el evento (sangrado mayor no IC no fatal)	2	5
Otra discontinuación del tratamiento	46	50
Total	48	56
Muerte		
Relacionada con el evento (agudo)	61	63
Relacionada con el evento a largo plazo (muerte debida a los estados de salud absorbentes)	29	29
No relacionadas con TEV recurrente, con sus complicaciones y con las hemorragias	910	906
Total	1.000	1.000
AVG y AVAC		
Total AVAC	5,865	5,838
Total AVG	7,182	7,160
COSTES RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE Y CON LOS EVENTOS CLÍNICOS		
	Apixaban	HBPM/AVK
Primer evento embólico	2.329,20 € (17,41%)	2.329,20 € (16,95%)
Costes relacionados con el tratamiento anticoagulante		
Farmacológico	543,20 € (4,06%)	133,80 € (0,97%)
Administración	0,00 € (0,00%)	13,00 € (0,09%)
Monitorización	188,00 € (1,41%)	776,30 € (5,65%)
Coste total	731,20 € (5,47%)	923,10 € (6,72%)
TEV recurrente y muerte relacionada con el TEV		
Muerte relacionada con el TEV	157,60 € (1,18%)	160,10 € (1,17%)
EP no fatal recurrente	322,90 € (2,41%)	327,20 € (2,38%)
TVP no fatal recurrente	589,00 € (4,40%)	591,10 € (4,30%)
Coste total	1.069,50 € (7,80%)	1.078,40 € (7,85%)

Tabla 3 (cont). Resultados del caso base: eventos clínicos y costes asociados

Sangrado mayor			
Sangrado mayor fatal	25,70 €	(0,19%)	31,70 € (0,23%)
Hemorragia IC no fatal			
Costes relacionados con el evento agudo	49,90 €	(0,37%)	61,60 € (0,45%)
Costes relacionados con el cuidado prolongado	149,40 €	(1,12%)	201,50 € (1,47%)
Sangrado mayor no IC no fatal	140,50 €	(1,10%)	173,20 € (1,26%)
Coste total	365,50 €	(2,73%)	468,00 € (3,41%)
Sangrado NMCR			
Sangrado NMCR	560,70 €	(4,19%)	651,20 € (4,74%)
HPTEC			
Costes relacionados con el evento agudo	105,60 €	(0,79%)	105,30 € (0,77%)
Costes relacionados con el cuidado prolongado	2.034,40 €	(15,21%)	2.030,10 € (14,78%)
SPT grave			
SPT grave	6.178,50 €	(46,20%)	6.153,10 € (44,79%)
Coste total	13.374,70 €		13.738,30 €

AVAC: años de vida ajustados por calidad, AVG: años de vida ganados; AVK: antagonistas de la vitamina K; EC: extracraneal; EP: embolia pulmonar; HBPM: heparinas de bajo peso molecular; HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; IC: intracraneal; INR: Cociente Internacional Normalizado (International Normalized Ratio); NMCR: no mayor clínicamente relevante; SPT: síndrome postrombótico; TEV: tromboembolismo venoso; TVP: trombosis venosa profunda.

apixaban fue superior al de HBPM/AVK y el número de AVG y AVAC también fue mayor, pudiendo considerarse una opción coste-efectiva, dado que el RCUI (4.751 €/AVAC) es inferior al umbral de disponibilidad a pagar más frecuentemente usado como referencia en España (30.000 €/AVAC adicional)³⁹. Apixaban fue una estrategia dominante respecto a HBPM/AVK, en el 89% de las simulaciones del ASP (Figura 2).

Discusión

El TEV supone un importante problema de salud pública, que afecta a varios millones de personas en el mundo

anualmente. El coste aproximado para prevenir o tratar el TEV es de 1.300 millones de dólares en los países occidentales y en España, en concreto, la hospitalización por EP puede alcanzar los 20 millones de euros anuales⁶. Además los pacientes que sobreviven pueden presentar episodios crónicos que requieren hospitalización y tratamientos adicionales, y muchos de los individuos ven reducida su capacidad laboral (menos horas de trabajo, bajas periódicas, descenso de productividad, etc.), lo que incrementa el impacto clínico y económico del TEV.

No hay duda de que las terapias estándares con AVK resultan eficaces, aunque conllevan ciertos inconvenientes inherentes al mecanismo de acción que pueden afec-

Tabla 4. Resultados del caso base y de los análisis de sensibilidad

ESCENARIO	Resultados de coste-efectividad según los escenarios considerados							
	APIXABAN			HBPM/AVK			Coste por AVG adicional	Coste por AVAC adicional
	Coste total	AVG	AVAC	Coste total	AVG	AVAC		
Caso Base	13.374,70 €	7,160	5,865	13.738,30 €	7,182	5,838	Dominante	Dominante
3 meses de tratamiento	13.174,53 €	7,177	5,861	13.642,89 €	7,155	5,837	Dominante	Dominante
12 meses de tratamiento	13.664,57 €	7,235	5,909	13.940,81 €	7,208	5,871	Dominante	Dominante
Tratamiento durante toda la vida del paciente	17.592,75 €	7,366	6,014	16.879,29 €	7,266	5,864	7.179 €	4.751 €/AVAC
Horizonte temporal de 1 año	4.095,90 €	0,957	0,783	4.453,66 €	0,955	0,776	Dominante	Dominante
Horizonte temporal de 5 años	8.306,19 €	3,952	3,233	8.676,83 €	3,941	3,216	Dominante	Dominante
Horizonte temporal de 10 años	11.532,74 €	6,115	4,997	11.902,23 €	6,097	4,973	Dominante	Dominante

AVAC: años de vida ajustados por calidad, AVG: años de vida ganados; AVK: antagonistas de la vitamina K; HBPM: heparinas de bajo peso molecular.

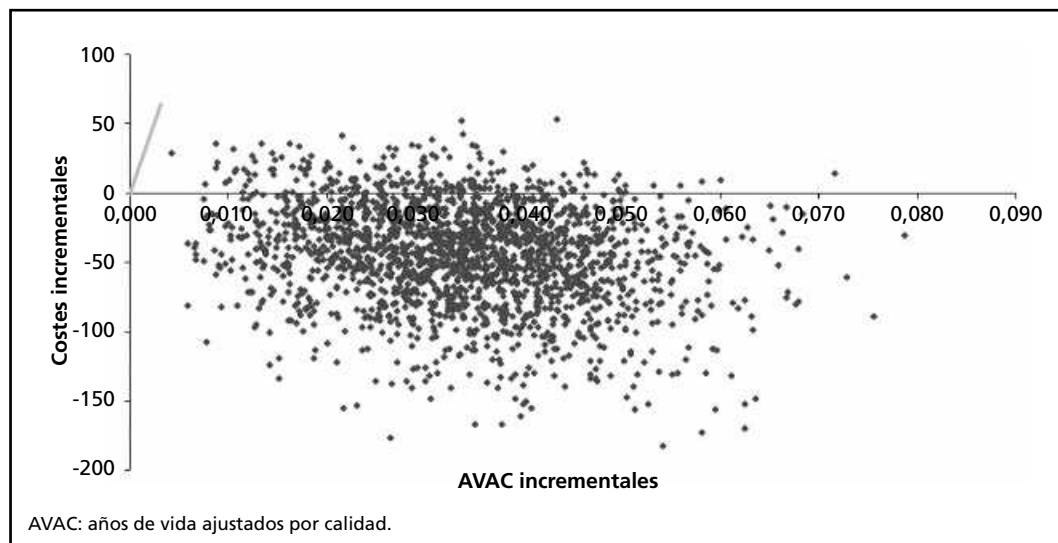


Figura 2. Plano coste-efectividad de apixaban vs HBPM/AVK.

tar la calidad de vida de los pacientes, como las posibles interacciones alimentarias y farmacológicas, y la necesidad de monitorización continua del INR para realizar ajustes de dosis que aseguren un buen control del paciente. La existencia de pacientes mal controlados, se asocia con un incremento del riesgo de complicaciones y del coste que el SNS debe destinar a su manejo, lo que evidencia la necesidad real de desarrollo de terapias, no solo más eficaces, sino que aporten beneficios en términos de seguridad, y calidad de vida.

La inclusión de nuevas alternativas supone frecuentemente un aumento de los costes farmacológicos que pueden compensarse, o incluso generar ahorros en el coste total, debido a un menor consumo de recursos para el manejo de los pacientes. Los nuevos anticoagulantes orales de acción directa, como apixaban, evitan por ejemplo, los costes asociados a la monitorización del INR que requieren los AVK.

Los resultados de este análisis establecen una mayor efectividad del tratamiento con apixaban debido a una disminución en el número de eventos, que conlleva mejoras en la supervivencia (aumento de AVG y AVAC) y además supone un ahorro de costes en 363,60 €/paciente, siendo apixaban una alternativa dominante frente a HBPM/AVK. Se denominan alternativas dominantes aquellas que aportan mayor efectividad y consiguen una reducción en los costes totales.

Apixaban resultó dominante en el caso base, y en casi la totalidad de los escenarios alternativos. Cuando se consideró tratamiento durante toda la vida del paciente se obtuvo un coste incremental/AVG y AVAC adicional de 7.179 € y 4.751 €, resultando apixaban, una opción coste-efectiva frente a HBPM/AVK en base a los umbrales de eficiencia reflejados en la literatura (30.000 € a 45.000 €/AVAC)^{39,40}.

Actualmente, no existe en nuestro país ninguna evaluación económica publicada que compare apixa-

ban versus HBPM/AVK en esta indicación. Este mismo modelo se ha empleado para la evaluación de la eficiencia de apixaban en otros entornos como Reino Unido⁴¹, que estableció un análisis de coste-efectividad del tratamiento del TEV y la prevención de recurrencias con apixaban durante toda la vida del paciente frente HBPM/AVK estimando una relación coste-efectividad incremental de 10.820 libras esterlinas/AVAC adicional, resultando también coste-efectivo.

El presente análisis no está exento de posibles limitaciones. El carácter teórico de cualquier modelización, puede no representar con exactitud la práctica clínica habitual. La validez de los modelos analíticos viene condicionada por la calidad de los datos en los que se basa. En este caso, la fuente utilizada para incluir la eficacia en el modelo fueron los ensayos pivotaes de apixaban (AMPLIFY y AMPLIFY EXT)^{11,20}. La utilización de datos de ensayos clínicos, enmascarados, y aleatorizados es discutible, por los estrictos criterios de inclusión, siendo recomendable la utilización de estudios prospectivos realizados en situación de práctica clínica habitual cuando están disponibles (*real world data*). Los valores de utilidad empleados se obtuvieron de la literatura, dado que los ensayos realizados con apixaban en esta indicación no incluyeron la evaluación de la calidad de vida con cuestionarios que aportaran valores de utilidad susceptibles de emplearse en esta evaluación económica. Los datos empleados, correspondieron a pacientes de Reino Unido, dado que no se localizaron valores específicamente referidos a población española. Estas utilidades fueron validadas por el panel de expertos como representativas de los pacientes en España, corroborando que las utilidades obtenidas con el cuestionario EuroQol-5D, no difieren en la población general entre distintos países europeos⁴².

Otra posible limitación fue la exclusión en la modelización del riesgo de TEV recurrente después de una

hemorragia intracranial y después de una primera recidiva. Sin embargo, la inclusión de estos supuestos se traduciría en una mayor reducción de los eventos para los pacientes con apixaban debido al menor riesgo con esta alternativa y, por tanto, resultados más favorables para esta estrategia de tratamiento respecto a HBPM/AVK.

Los resultados de la evaluación demuestran que apixaban es una opción altamente eficiente en el tratamiento del TEV, siendo una alternativa dominante (mejores resultados en salud con menor coste) frente al tratamiento con HBPM/AVK, por lo que debería ser la opción de tratamiento de elección en los pacientes con TEV.

Conflicto de intereses

Este estudio ha sido financiado por Bristol-Myers Squibb y Pfizer.

Isabel Elías, Itziar Oyagüez y Fernando de Andrés desarrollan su actividad profesional en PORIB, una consultora especializada en la evaluación económica de tecnologías sanitarias que ha recibido remuneración de Bristol-Myers Squibb S.A.U. para la realización de este proyecto. Luis Antonio Álvarez-Sala y Fernando García-Bragado han recibido honorarios de PORIB, por labores de asesoría en relación al desarrollo del presente proyecto. AN declara no tener conflicto de intereses. Paloma González desarrollan su actividad profesional en Bristol-Myers Squibb S.A.U. Javier Soto desarrolla su actividad profesional en Pfizer S.L.U. Los autores declaran que el soporte económico no ha interferido en el desarrollo del trabajo.

Bibliografía

- Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet*. 2012;379:1835-46.
- Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JL, Bergqvist D, Brecht JG, et al.; VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost*. 2007;98:756-64.
- Laporte S, Mismetti P, Décousus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, et al.; RIETE Investigators. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation*. 2008;117:1711-6.
- Liu X, Phatak H, Dillon R, Mitchell S. Epidemiology and mortality of venous thromboembolism across patient populations: a systematic literature review. *Value in Health*. 2013;16:A1-A298.
- Guijarro Merino R, Montes Santiago J, San Román Terán CM. Epidemiología hospitalaria de la enfermedad tromboembólica venosa en España. *Med Clin (Barc)*. 2008;131 Suppl 2:2-9.
- Páramo JA, Lecumberri R. Enfermedad tromboembólica venosa: una llamada urgente a la acción. *Med Clin (Barc)*. 2009;133:547-51.
- Wells P, Anderson D. The diagnosis and treatment of venous thromboembolism. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:457-63.
- Grupo Multidisciplinario para el Estudio de la Enfermedad Tromboembólica en España. Estudio sobre la enfermedad tromboembólica venosa en España. Sociedad Española de Medicina Interna: Madrid; 2006. Disponible en: <http://www.fesemi.org/documentos/1335540355/grupos/tromboembolica/publicaciones/estudio-etv.pdf> (Acceso 20/03/2014).
- Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al. 2014 ESC Guidelines on the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:64.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Eliquis®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf (Acceso 30/7/2014).
- Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al.; AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369:799-808.
- Caro JJ, Briggs AH, Siebert U, Kuntz KM, Force I-SMGRPT. Modeling good research practices--overview: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--1. *Value Health*. 2012;15:796-803.
- Siebert U, Alagoz O, Bayoumi AM, Jahn B, Owens DK, Cohen DJ, et al.; ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force. State-transition modeling: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--3. *Value Health*. 2012;15:812-20.
- National Institute for Health and Care Excellence. NICE technology appraisal guidance 287. Rivaroxaban for treating pulmonary embolism and preventing recurrent venous thromboembolism. Junio 2013. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta287>.
- National Institute for Health and Care Excellence. NICE technology appraisal guidance 261. Rivaroxaban for the treatment of deep vein thrombosis and prevention of recurrent deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Julio 2012. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta261>.
- National Institute for Health and Care Excellence. NICE technology appraisal guidance 327. Dabigatran etexilate for the treatment and secondary prevention of deep vein thrombosis and/or pulmonary embolism. Diciembre 2014. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta327>.
- López Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, et al. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. *Gac Sanit*. 2010;24:154-70.
- Poli D, Grifoni E, Antonucci E, Arcangeli C, Prisco D, Abbate R, et al. Incidence of recurrent venous thromboembolism and of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after a first episode of pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2010;30:294-9.
- Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, Pengo V, Bernardi E, Pesavento R, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica*. 2007;92:199-205.
- Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al.; AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368:699-708.
- Miniati M, Monti S, Bottai M, Scoscia E, Bauleo C, Tonelli L, et al. Survival and restoration of pulmonary perfusion in a long-term follow-up of patients after acute pulmonary embolism. *Medicine (Baltimore)*. 2006;85:253-62.
- Prandoni P, Villalta S, Bagatella P, Rossi L, Marchiori A, Piccioli A, et al. The clinical course of deep-vein thrombosis. Prospective long-term follow-up of 528 symptomatic patients. *Haematologica*. 1997;82:423-8.
- Linkins L, O'Donnell M, Julian JA, Kearon C. Intracranial and fatal bleeding according to indication for long-term oral anticoagulant therapy. *Journal of thrombosis and haemostasis*. JTH. 2010;8:2201-7.
- Ariesen MJ, Claus SP, Rinkel GJ, Algra A. Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: a systematic review. *Stroke*. 2003;34:2060-5.

25. Kind P, Dolan P, Gudex C, Williams A. Variations in population health status: results from a United Kingdom national questionnaire survey. *BMJ*. 1998;316:736-41.
26. Locadia M, Bossuyt PM, Stalmeier PF, Sprangers MA, van Dongen CJ, Middeldorp S, et al. Treatment of venous thromboembolism with vitamin K antagonists: patients' health state valuations and treatment preferences. *Thromb Haemost*. 2004;92:1336-41.
27. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, et al.; CHEST-1 Study Group. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369:319-29.
28. National Institute of Health and Care Excellence (NICE); Venous thromboembolism: reducing the risk; January 2010; NICE CG92. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg92/resources/guidance-venous-thromboembolism-reducing-the-risk-pdf>
29. Hogg K, Kimpton M, Carrier M, Coyle D, Forgie M, Wells P. Estimating quality of life in acute venous thrombosis. *JAMA Intern Med*. 2013;173:1067-72.
30. Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, Ghushchyan V. Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom. *Med Decis Making*. 2011;31:800-80.
31. Lenert LA, Soetikno RM. Automated computer interviews to elicit utilities: potential applications in the treatment of deep venous thrombosis. *J Am Med Inform Assoc*. 1997;4:49-56.
32. Gage BF, Cardinalli AB, Owens DK. The effect of stroke and stroke prophylaxis with aspirin or warfarin on quality of life. *Arch Intern Med*. 1996;156:1829-36.
33. Base de Datos de Medicamentos del Consejo General de Colegios Farmacéuticos. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/botplus.aspx> (Acceso 31/07/2014).
34. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Listado de medicamentos afectados por las deducciones del Real Decreto-Ley 8/2010- Julio 2014. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/deduccionesJul2014.pdf>. (Acceso 31/07/2014).
35. Oblikue Consulting. Base de datos de costes sanitarios. eSalud - Información económica del sector sanitario. Disponible en: <http://www.oblikue.com/bddcostes/> (Acceso 01/08/2014).
36. Barón Esquivias G, Escolar Albaladejo G, Zamorano JL, Betegón Nicolás L, Canal Fontcuberta C, de Salas-Cansado M, et al. Análisis coste-efectividad de apixabán frente a acenocumarol en la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular en España. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:680-90.
37. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Instituto de Información Sanitaria. (2013). Registro de altas. CIE9 MC – CMBD 2011. Disponible en: <http://pestadistico.inteligenciadegestion.msssi.es/publicoSNS/comun/DefaultPublico.aspx> (Acceso 20/03/2015).
38. Monreal M, González-Rojas N, Vieta A, Wolowacz SE. Análisis económico de dabigatrán etexilato en prevención primaria del tromboembolismo venoso tras artroplastia total de cadera o rodilla. *Pharmacoecon Span Res Art*. 2009;6:105-162.
39. Sacristán JA, Oliva J, Del Llano J, Prieto L, Pinto JL. ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España? *Gac Sanit*. 2002;16:334-43.
40. De Cock E, Miravittles M, González-Juanatey JR, Azanza-Perea JR. Valor umbral del coste por año de vida ganado para recomendar la adopción de tecnologías sanitarias en España: evidencias procedentes de una revisión de la literatura. *Pharmacoeconomics Spanish Research Articles*. 2007;4:97-107.
41. Lanitis T, Hamilton M, Rublee DA, Leipold R, Quon P, Browne C, et al. Cost-effectiveness of apixaban compared to other anticoagulants for lifetime treatment and prevention of recurrent venous thromboembolism. *Value Health*. 2014;17:A488.
42. Greiner W, Weijnen T, Nieuwenhuizen M, Oppe S, Badia X, Busschbach J, et al. A single European currency for EQ-5D health states. Results from a six-country study. *Eur J Health Econ*. 2003;4(3):222-31.