

COMISIÓN NACIONAL DE EVALUACIÓN DE  
TECNOLOGÍAS DE SALUD (CONETEC)

# ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS EN FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR

Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias N°09

Fecha de realización: Septiembre a Diciembre 2020

Fecha de publicación: Marzo 2021



Ministerio de Salud  
Argentina

**INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS N° 09:**

Anticoagulantes orales directos en fibrilación auricular no valvular.

Comisión Nacional de Tecnologías de Salud / Ministerio de Salud (CONETEC/MSAL).

Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/conetec/informes-de-ets>

**Contacto:** *conetec.msal@gmail.com*

**Conflictos de interés:** No se presentaron.

# GRUPO DE TRABAJO

El Grupo de Trabajo encargado de participar en la evaluación de la evidencia clínica y la elaboración de la evaluación económica bajo la Supervisión de las áreas operativas de la CONETEC fue el perteneciente al **Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS)**:

Andrea Alcaraz - Darío Balan – Juan Martín González

## **Supervisión CONETEC:**

Manuel Donato - Carlos González Malla - Ariel Izcovich - Santiago Torales

*El presente informe es producto del trabajo colaborativo de la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC), dependiente del Ministerio de Salud de la Nación y creada por RM N° 623/2018. La CONETEC realiza evaluaciones y emite recomendaciones a la autoridad sanitaria sobre la incorporación, forma de uso, financiamiento y políticas de cobertura de las tecnologías sanitarias desde una perspectiva global del sistema de salud argentino.*

*En sus evaluaciones y recomendaciones, la CONETEC tiene en cuenta criterios de calidad, seguridad, efectividad, eficiencia y equidad, evaluados bajo dimensiones éticas, médicas, económicas y sociales. Sus resultados son consensuados mediante discusiones públicas y ponderados a través de un marco de valor explícito, con la participación de todos los actores involucrados en el proceso de toma de decisiones en salud.*

*Los informes y recomendaciones de esta comisión surgen de este proceso público, transparente y colaborativo, siendo de libre consulta y acceso para toda la sociedad.*

## RESUMEN EJECUTIVO

La fibrilación auricular (FA) representa un importante problema socio-sanitario, siendo la arritmia cardíaca más frecuente en la práctica clínica con una prevalencia actual del 1 al 2% de la población, y donde la FA no asociada a valvulopatías (FANV) es la forma más frecuente.

Esta patología favorece la formación de trombos, cuyas complicaciones más severas son el tromboembolismo arterial periférico, el accidente cerebrovascular (ACV) isquémico, la insuficiencia cardíaca (IC) y la muerte. El tratamiento con anticoagulantes antagonistas de la vitamina K (AVK) reduce el riesgo de eventos tromboembólicos, sin embargo, estos tienen una eficacia limitada y requieren controles hematológicos estrictos debido a que una proporción elevada de pacientes no se encuentran en rango óptimo de anticoagulación, siendo el tiempo en rango promedio en Argentina de 66,6% (IC 95%: 54 a 80%). El grupo terapéutico de anticoagulantes orales directos (ACODs), que no requieren de controles hematológicos tan estrictos y poseen rangos terapéuticos más estables, se postulan que serían tan o más efectivos que los AVK en la prevención de eventos tromboembólicos en pacientes FANV y podrían presentar un mejor perfil de seguridad en relación a la incidencia de sangrados asociados a la anticoagulación.

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las guías de práctica clínica, políticas de cobertura y económicos del uso de ACODs (apixabán, dabigatrán, rivaroxabán) para pacientes con FANV.

Como resultado se incluyeron cuatro revisiones sistemáticas con metaanálisis, diez guías de práctica clínica, once políticas de cobertura, una revisión sistemática de evaluación de tecnologías sanitarias, diecisiete estudios de costo-efectividad, y se realizó un análisis de impacto presupuestario (AIP).

Los resultados sobre eficacia y seguridad basados en ensayos clínicos, y validados en estudios de la vida real, han demostrado que ACODs tienen eficacia similar y un mejor perfil de seguridad que los AVK, debido principalmente al menor riesgo de complicaciones hemorrágicas. Por estos motivos las guías de práctica clínica de las principales sociedades científicas internacionales relevadas (Europa, Estados Unidos, Canadá, Australia, Nueva Zelanda) posicionan a los ACODs como de primera elección frente a los AVK para pacientes con FANV.

En relación a la evidencia económica relevada, los países de altos ingresos (Estados Unidos, Europa y Asia) reportan que los ACODs son estrategias costo-efectivas para los umbrales propuestos para cada país. En América Latina, estudios económicos provenientes de Brasil y Colombia, evidencian resultados dispares especialmente como consecuencia de los costos de adquisición de los ACODs. En Argentina, los estudios de costo-efectividad de apixabán y dabigatrán frente a AVK (warfarina) los consideran alternativas costo-efectivas mientras que el AIP de elaboración propia estima que la incorporación de los ACODs, tanto en primera línea de tratamiento como en pacientes refractarios fuera de rango de anticoagulación, generaría un alto impacto presupuestario al sistema de salud argentino, principalmente debido a los elevados precios de adquisición de los ACODs en relación al acenocumarol.

Los países de altos ingresos en general brindan cobertura pero existe disparidad entre sí es para primera línea de tratamiento o para pacientes fuera de rango de anticoagulación con AVK. En América Latina, los financiadores de salud relevados no cubren los ACODs para ninguna de las indicaciones evaluadas, mientras que en Colombia y Brasil fueron rechazados explícitamente por el alto costo según estudios locales.

Finalmente, el impacto en la equidad podría variar en función de los esquemas de cobertura considerados pudiendo ser probablemente positivo si la cobertura es completa pero probablemente negativo si los pacientes tienen que realizar pagos de bolsillo. El impacto en la salud pública sería probablemente positivo dada la mejoría en el tratamiento de esta enfermedad crónica de alta prevalencia.

Completando el proceso de evaluación de la evidencia científica y económica, la votación sobre los atributos del marco de valor realizado por la Mesa Técnica y el análisis final de la Mesa de Recomendaciones, el presente informe de la CONETEC sugiere una COBERTURA CONDICIONAL de estas tecnologías, sujeta a la aplicación conjunta de distintos ítems prestacionales y de acceso.

# ÍNDICE

<b>Contexto y Justificación</b> .....	<b>Pág. 6</b>
<b>Introducción</b> .....	<b>Pág. 7</b>
Información Epidemiológica .....	Pág. 7
Descripción de la tecnología .....	Pág. 8
<b>Objetivo y preguntas de investigación y cobertura</b> .....	<b>Pág. 9</b>
Preguntas de investigación .....	Pág. 9
Preguntas de cobertura .....	Pág. 9
<b>Métodos</b> .....	<b>Pág. 10</b>
Búsqueda bibliográfica .....	Pág. 10
Pregunta pico y criterios de elegibilidad de los estudios .....	Pág. 11
Calidad de la evidencia .....	Pág. 11
Análisis de impacto presupuestario .....	Pág. 11
<b>Resultados</b> .....	<b>Pág. 12</b>
Evidencia Clínica .....	Pág. 12
Calidad de la evidencia clínica .....	Pág. 16
Evidencia económica .....	Pág. 25
Impacto presupuestario/estimación de costos .....	Pág. 27
Recomendaciones y políticas de cobertura .....	Pág. 36
<b>Aportes de la sociedad civil y científica</b> .....	<b>Pág. 38</b>
Participación de los pacientes .....	Pág. 38
Participación de las sociedades científicas .....	Pág. 38
Participación de áreas específicas del Ministerio de Salud .....	Pág. 39
Participación de la industria .....	Pág. 40
<b>Conclusiones</b> .....	<b>Pág. 41</b>
<b>Proceso final de la evaluación</b> .....	<b>Pág. 42</b>
Mesa Técnica .....	Pág. 42
Mesa de recomendaciones .....	Pág. 44
<b>Contribuciones recibidas en el proceso de consulta pública</b> .....	<b>Pág. 45</b>
<b>Referencias</b> .....	<b>Pág. 46</b>

# CONTEXTO Y JUSTIFICACIÓN

La fibrilación auricular (FA) representa un importante problema sociosanitario ya que es la arritmia cardíaca más frecuente en la práctica clínica, la que produce el mayor número de consultas en los servicios de urgencias y la que con mayor frecuencia se diagnostica en el medio hospitalario.<sup>1</sup> Desde el punto de vista epidemiológico, la FA se constituye como una enfermedad de proporciones epidémicas, con una prevalencia actual del 1 a 2% de la población general.<sup>2</sup> El envejecimiento progresivo de la población, la mayor supervivencia de los pacientes con enfermedad cardiovascular y el aumento de los factores de riesgo cardiovascular, hacen prever que el número de casos incidentes aumentará en forma considerable en los próximos años. Desde el punto de vista clínico conlleva importantes complicaciones, en particular de tipo tromboembólico, lo cual duplica la morbimortalidad de los pacientes que la padecen.<sup>1,2</sup>

El tratamiento de la FA estuvo dirigido entre otros aspectos a prevenir principalmente las complicaciones tromboembólicas usando históricamente fármacos anticoagulantes orales como los antagonistas de la vitamina K (AVK), los cuales deben administrarse bajo un estricto control hematológico debido a que un exceso de actividad puede producir hemorragias (en ocasiones graves) y su disminución puede facilitar la aparición de procesos tromboembólicos. En Argentina el registro TERRA que evaluó el tiempo en rango terapéutico (TER) en pacientes con FA no valvular (FANV) tratados crónicamente con AVK por especialistas hematólogos, evidenció que sobre un total de 1190 paciente seguidos durante un año, el TER tuvo una media de 66,6% (IC 95%: 54 a 80).<sup>3</sup> Considerando toda la muestra, un 35% de los pacientes evaluados obtuvo un TER menor de 60% y un 55% de los pacientes un TER menor al 70%.

Estas limitaciones llevaron al advenimiento de los anticoagulantes orales directos, que no requieren de controles hematológicos tan estrictos y demuestran tener rangos terapéuticos más estables. A partir de estas y otras ventajas, se postula que los anticoagulantes orales directos serían al menos no inferiores a los AVK en la prevención de eventos tromboembólicos en pacientes con FANV.<sup>1,2</sup>

# INTRODUCCIÓN

La FA es una enfermedad que se caracteriza por latidos auriculares descoordinados y desorganizados, que producen un ritmo cardíaco rápido e irregular. La estasis auricular resultante puede promover la formación de trombos. Las complicaciones más severas de la formación de estos trombos son el tromboembolismo arterial periférico, el accidente cerebrovascular (ACV) isquémico, la insuficiencia cardíaca (IC) y la muerte.<sup>4</sup>

La FA se clasifica de acuerdo a la duración y presentación clínica en: FA paroxística (aquella que termina espontáneamente o mediante una intervención, dentro de los primeros siete días desde su inicio), FA persistente (se sostiene por más de siete días pero menos de un año) y FA permanente (superior a un año). En aquellos casos en donde los pacientes sean portadores de FA y estenosis mitral severa y/o prótesis valvular mecánica hablamos de FA valvular; el resto de los casos se clasifican como FANV.<sup>4</sup>

En pacientes con FANV se utilizan las terapias antiplaquetarias y anticoagulantes con el objetivo de disminuir los episodios tromboembólicos. A pesar de que los AVK son los agentes anticoagulantes más utilizados, su empleo implica limitaciones debido a su estrecho rango terapéutico, múltiples interacciones farmacológicas y a la exigencia de un monitoreo constante con pruebas de laboratorio, entre ellos la Relación Internacional Normatizada (RIN). Esto ha promovido el advenimiento de nuevos anticoagulantes orales con distintos mecanismos de acción y diferentes perfiles de seguridad y monitorización, entre ellos, apixaban, dabigatran y rivaroxaban.<sup>4</sup> Destacamos que si bien en Argentina el acenocumarol es el agente terapéutico más indicado y la warfarina el comparador más frecuentemente utilizado en los estudios clínicos, podemos concluir que debido a que sus mecanismos de acción son similares y a que los resultados de la evidencia publicada indican que no presentan diferencias significativas en eventos cardiovasculares entre sí, la extrapolación que habitualmente se hace de los resultados obtenidos con warfarina en los grandes estudios clínicos de FANV al acenocumarol es válida.<sup>5</sup>

## INFORMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

La FA es la arritmia cardíaca con repercusión clínica más frecuente y la que genera mayor número de consultas a los servicios de emergencias, así también como días de ingreso hospitalario.<sup>1</sup> En modelos epidemiológicos ajustados por otros factores, la FA se asocia con un incremento de la mortalidad y la morbilidad (especialmente secundarias a ACV e IC).<sup>6-7</sup>

Respecto a su prevalencia, la FA afecta a un 1 al 2% de la población general y está previsto un incremento en los próximos años debido a que la FA se incrementa con la edad. Esto es válido para hombres como para mujeres.<sup>8,9</sup> En un porcentaje significativo de casos, la FA se asocia con enfermedad cardíaca estructural (valvulopatías, cardiopatía isquémica), aunque cada vez con mayor frecuencia, la aparición de FA se relaciona con la presencia de una combinación de factores de riesgo cardiovascular estrechamente asociados al estilo de vida y sin presencia de cardiopatía estructural detectable (obesidad, sedentarismo, hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia). Estos factores asociados al creciente envejecimiento poblacional y cambios de estilos de vida, nos permite prever que la FA llegará a tener proporciones epidémicas en los próximos años.<sup>10</sup> Misayaka y cols. estiman que para 2050, 16 millones de personas en la población de Estados Unidos, padecerá FA.<sup>11</sup>

La prevalencia por grupos etarios es de aproximadamente de 0,2 a 0,3% en población de 25 a 35 años de edad, del 3 a 4% para 55 a 60 años, y del 5 a 9% en mayores de 65 años, llegando al 10% en octogenarios. Por sexos está en torno al 2,8% en mujeres y 5,9% en varones entre 65 a 69 años, llegando a 6,7% en mujeres y 8% en varones de 80 o más años.<sup>12</sup>

En relación a su incidencia existe menor información. El estudio de Framingham de 1982 fue el primero que aportó información al respecto, y publicó una incidencia general de FA crónica de 2/100 pacientes de 32 a 65 años de edad, seguidos con electrocardiogramas (ECG) cada 2 años durante 22 años.<sup>13</sup> Hay escasos estudios posteriores, y con resultados difícilmente comparables por falta de homogeneidad entre las poblaciones analizadas (diferentes grupos de edad, tipos de FA y formas de diagnosticarlo).

En Estados Unidos, en pacientes mayores de 65 años la incidencia de FA no ha cambiado sustancialmente desde 1993 (27,3/1.000 personas/año) hasta 2007 (28,3/1.000 personas/año). Tal incidencia es mayor en varones que en mujeres (34 y 25/1.000 personas/año, respectivamente) y especialmente alta en ancianos

(18,8/1.000 personas/año en la franja de 70 a 74 años frente a 53,9/1.000 personas/año en la de 84 a 89).<sup>14</sup>

En Europa, en el estudio de Rotterdam realizado en población mayor de 55 años, la incidencia total fue de 9,9/1.000 personas/año, siendo mayor en varones que en mujeres. La incidencia en el grupo de edad de 55 a 59 años fue de 1,1/1.000 personas/año, y ascendía a 20,7/1.000 personas/año en la franja de etaria de 80 a 84 años.<sup>15</sup> Estudios más recientes realizados en población general en la última década reportan incidencias que van desde 0,23/1.000 personas/año en Islandia a 0,41 en Alemania y 0,9 en Escocia.<sup>15</sup>

Hay una incidencia significativamente mayor (aproximadamente el doble) de FA en países desarrollados que en países en desarrollo. Si estas tasas de incidencia se aplican a la población mundial en 2010, el número estimado de nuevos casos de FA por año sería de 2,7 millones de varones y 2 millones de mujeres.<sup>10</sup> En Argentina no se dispone de estudios prospectivos que permitan evaluar la incidencia de FA en población general.

## DESCRIPCIÓN DE LAS TECNOLOGÍAS

Los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) actúan básicamente en dos niveles de la cascada de la coagulación: inhibiendo el Factor X activado (apixabán, rivaroxabán) o inhibiendo a la trombina (dabigatrán).<sup>16</sup>

**Apixabán:** es un potente inhibidor directo del factor Xa de uso oral. Como inhibidor de factor Xa previene la generación de trombinas y por lo tanto el desarrollo de trombos. La metabolización es principalmente hepática, sin inducción o inhibición a nivel de citocromos, por lo que tiene escasa interacción con otros fármacos. La excreción es mayoritariamente fecal, siendo sólo 25% por vía renal. La dosis es de 5 mg dos veces al día, sin requerir pruebas de monitoreo específicas. En pacientes con filtrado glomerular menor a 30 ml/min se ajusta su dosis a 2,5 mg dos veces al día, o cuando presenten al menos dos de las siguientes características: edad mayores a 80 años, peso corporal mayor a 60 kg o creatinina sérica mayor a 1,5 mg/d.<sup>17</sup>

**Dabigatrán:** es un inhibidor directo, competitivo y reversible de la trombina, la cual permite la conversión de fibrinógeno a fibrina en la cascada de coagulación. Esta inhibición de la trombina impide la formación de trombos. Adicionalmente interfiere con otros múltiples efectos de la trombina como: activación de otros factores de la coagulación (V, VIII, XI y XII), activación plaquetaria e inhibición de la fibrinólisis. La dosis que se utiliza es de 150 mg cada 12 horas para pacientes menores de 80 años y de 110 mg cada 12 horas en pacientes mayores de 80 años y en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina: 30 a 49 ml/min.); no requiere el seguimiento de los tiempos de coagulación y el evento adverso más frecuentemente reportado es la dispepsia.<sup>18</sup> Dabigatrán es el único ACOD que cuenta con antídoto aprobado para su comercialización en nuestro país, el idarucizumab, un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado que se une en forma específica e irreversible al dabigatran que desde 2015 se encuentra aprobado y disponible para su uso en Europa y Estados Unidos y desde 2017 en Argentina.

**Rivaroxabán:** es un inhibidor selectivo y directo del factor Xa, de uso oral. El factor Xa representa la convergencia de las vías intrínseca y extrínseca de la coagulación. La excreción es 66% renal (36% como fármaco y 30% como metabolito), mientras que el resto (28%) se elimina por deposiciones. Tiene baja interacción con otros fármacos, pero los azoles e inhibidores de proteasa-VIH pueden aumentar su nivel plasmático. La dosis es de 20 mg cada 24 horas para pacientes con filtrado glomerular mayor a 50 ml/min, y 15 mg cada 24 horas para pacientes con filtrado glomerular menor a 15 ml/min.<sup>19</sup>

Respecto al estado regulatorio de estas fármacos, desde el año 2013 la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*), la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicine Agency*) y la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (NMAT) de la Argentina aprobaron el dabigatrán etexilato (Pradaxa®), rivaroxabán (Xarelto®) y apixabán (Eliquis®) para prevención de ACV secundario a FANV.<sup>20-2526-28</sup>

# OBJETIVO Y PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN Y COBERTURA

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las guías de práctica clínica, políticas de cobertura y estudios de costo-efectividad del uso de anticoagulantes orales directos para pacientes con fibrilación auricular no valvular.

## PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

- ¿Es apixabán más efectivo que warfarina/acenocumarol para la prevención de eventos cardiovasculares y/o más seguro en cuanto a frecuencia de sangrados en pacientes con FANV?
- ¿Es dabigatrán más efectivo que warfarina/acenocumarol para la prevención de eventos cardiovasculares y/o más seguro en cuanto a frecuencia de sangrados en pacientes con FANV?
- ¿Es rivaroxabán más efectivo que warfarina/acenocumarol para la prevención de eventos cardiovasculares y/o más seguro en cuanto a frecuencia de sangrados en pacientes con FANV?

## PREGUNTAS DE COBERTURA

- ¿Se debería incorporar apixaban a la cobertura? ¿Se debería prestar cobertura del 40/70/100% para apixabán?
- ¿Se debería incorporar dabigatran a la cobertura? ¿Se debería prestar cobertura del 40/70/100% para dabigatrán?
- ¿Se debería incorporar rivaroxaban a la cobertura? ¿Se debería prestar cobertura del 40/70/100% para rivaroxabán?

# MÉTODOS

## BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Se realizó una búsqueda sistemática de información publicada con fecha límite hasta el 01/10/2020 sobre el uso clínico de ACOD en FANV. Se priorizó para la búsqueda inicial, la identificación de revisiones sistemáticas (RS) y metaanálisis (MAA) de estudios que compararon los ACOD (apixabán, dabigatrán, y rivaroxabán) frente a los AVK. Posteriormente, se buscaron estudios sobre efectividad comparativa en el mundo real (RWE, su sigla del inglés *Real World Evidence*). Para la identificación de guías de práctica clínica (GPC), políticas de cobertura (PC) y evidencia económica, se realizó una búsqueda con los filtros metodológicos correspondientes.

Las búsquedas se llevaron a cabo en las principales bases de datos bibliográficas (Pubmed, Lilacs, BRISA –REDETSA-, CRD, Cochrane), en buscadores genéricos de internet y en sitios web de financiadores de salud. En PubMed se utilizó el filtro metodológico terapéutico específico y la estrategia de búsqueda incluyó el nombre genérico de la tecnología a evaluar y de la indicación para la que se solicitó la evaluación, según los pasos previamente descritos. En CRD (University of York - Centre for Reviews and Dissemination) la estrategia de búsqueda incluyó solamente al nombre genérico de la tecnología. En Tripdatabase, en los sitios web de financiadores de salud y en los buscadores genéricos de internet se buscó con el nombre de la tecnología.

Las estrategias primarias de búsqueda utilizadas fueron:

### 1. Eficacia, efectividad y seguridad:

(Atrial Fibrillation[Mesh] OR Atrial Fibrillat\*[tiab] OR Auricular Fibrillat\*[tiab]) AND (Rivaroxaban[Mesh] OR Rivaroxaban[tiab] OR Xarelto[tiab] OR Aurovitas[tiab] OR Apixaban[Supplementary Concept] OR Apixaban[tiab] OR Eliquis[tiab] OR Dabigatran[Mesh] OR Dabigatran[tiab] OR Pradaxa[tiab] OR Dabigatran Ethyl Ester[Supplementary Concept]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys\*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab])

(Atrial Fibrillation[Mesh] OR Atrial Fibrillat\*[tiab] OR Auricular Fibrillat\*[tiab]) AND (Real Life[tiab] OR Real World[tiab]) AND (Rivaroxaban[Mesh] OR Rivaroxaban[tiab] OR Xarelto[tiab] OR Aurovitas[tiab] OR Apixaban[Supplementary Concept] OR Apixaban[tiab] OR Eliquis[tiab] OR Dabigatran [Mesh] OR Dabigatran[tiab] OR Pradaxa[tiab] OR Dabigatran Ethyl Ester[Supplementary Concept]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys\*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab])

### 2. Guías de Práctica Clínicas y Evaluación de Tecnología Sanitaria:

(Atrial Fibrillation[Mesh] OR Atrial Fibrillat\*[tiab] OR Auricular Fibrillat\*[tiab]) AND (Rivaroxaban[Mesh] OR Rivaroxaban[tiab] OR Xarelto[tiab] OR Aurovitas[tiab] OR Apixaban[Supplementary Concept] OR Apixaban[tiab] OR Eliquis[tiab] OR Dabigatran[Mesh] OR Dabigatran[tiab] OR Pradaxa[tiab] OR Dabigatran Ethyl Ester[Supplementary Concept]) AND (Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline\*[ti] OR Guide Line\*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation\*[ti] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[all] OR Technology Appraisal[all])

### 3. Evaluaciones Económicas:

((Atrial Fibrillation[Mesh] OR Atrial Fibrillat\*[tiab] OR Auricular Fibrillat\*[tiab]) AND (Rivaroxaban[Mesh] OR Rivaroxaban[tiab] OR Xarelto[tiab] OR Aurovitas[tiab] OR Apixaban[Supplementary Concept] OR Apixaban[tiab] OR Eliquis[tiab] OR Dabigatran[Mesh] OR Dabigatran[tiab] OR Pradaxa[tiab] OR Dabigatran Ethyl Ester[Supplementary Concept])) AND (Value of Life[Mesh] OR Economics, Dental[Mesh] OR Economics, Hospital[Mesh])

OR Economics, Medical [Mesh] OR Economics, Pharmaceutical [Mesh] OR Economics, Nursing[Mesh] OR "Fees and Charges"[Mesh] OR Budgets[Mesh] OR Models, Economic[Mesh] OR "Costs and Cost Analysis" [Mesh] OR Cost [tiab] OR Costs[tiab] OR Costed[tiab] OR Costly[tiab] OR Economic\*[ti] OR Pharmacoeconomic\* [tiab] OR Price\*[tiab] OR Pricing[tiab] OR Contingent Valuat\*[tiab] OR "Willingness to Pay"[tiab] OR Conjoint Analysis[tiab] OR DALY\*[tiab] OR QALY\*[tiab] OR Burden[tiab] OR Quality-Adjusted[tiab] OR Expenditure\*[tiab] OR Out-of-Pocket[tiab] OR Budgets[Mesh] OR Budget Impact[tiab] OR Impact Model\*[tiab] OR Impact Analysis[tiab] OR Budget Model [tiab] OR Budget Analysis[tiab])

En el caso de las RS y MAA se optó por seleccionar aquellos estudios con información más actualizada y que permitieran responder correctamente a la pregunta PICO de la evaluación. Para tal fin se utilizó un filtro metodológico con fecha de búsqueda a partir de enero de 2017. La presente evaluación no exploró el efecto de los ACOD en diferentes subpoblaciones y/o subgrupos de pacientes. Respecto de la información económica considerada, se incluyó el análisis de datos de países de altos ingresos así también como datos regionales y locales (Latinoamérica y Argentina).

## PREGUNTA PICO Y CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD DE LOS ESTUDIOS

<b>Población</b>	Pacientes con fibrilación auricular no valvular
<b>Intervención</b>	Apixabán, Dabigatrán, Rivaroxabán
<b>Comparadores</b>	Antagonistas de la vitamina K: Warfarina/Acenocumarol
<b>Puntos finales relevantes</b>	Mortalidad general, calidad de vida, accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico, embolismo periférico, infarto agudo de miocardio.
<b>Diseño de estudios</b>	Metaanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados aleatorizados, registros de pacientes, evaluaciones de tecnologías sanitarias, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica y políticas de cobertura de otros sistemas de salud.
<b>Criterios de Exclusión</b>	Pacientes con fibrilación auricular valvular

## CALIDAD DE LA EVIDENCIA

Para la evaluación de la calidad de la evidencia incluida se utilizará la metodología GRADE (su sigla del inglés, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), que ofrece un proceso transparente y estructurado para desarrollar y presentar los resúmenes de la evidencia evaluada.

## ANÁLISIS DE IMPACTO PRESUPUESTARIO

Se desarrolló un modelo de análisis impacto presupuestario (AIP) de *novo*, con el objetivo de analizar la asequibilidad y el impacto financiero de la potencial cobertura de uno o más ACODs para pacientes con FANV. La población objetivo fue calculada a partir de la población total del país, para pacientes con fibrilación auricular, CHADS2 Score mayor a 2 y con una tasa de diagnóstico del 50%. Se consideró un horizonte temporal de 3 años, los costos están expresados en pesos corrientes de octubre 2020 y se utilizó la perspectiva del sistema de salud argentino. Los principales costos incluidos en el modelo fueron los costos de adquisición de los fármacos, los costos incrementales del seguimiento hematológico, y

los costos de los eventos adversos. A partir del sitio web Kairos, se estimaron los precios de salida de laboratorio (PSL) sin IVA como costo de adquisición de los fármacos incluidos en el modelo. Los costos de seguimiento hematológico y los costos de los eventos de salud fueron obtenidos de la Base de Costos Unitarios del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS). Los eventos de salud incluidos en el modelo fueron el ACV isquémico, el sangrado mayor y la hemorragia intracerebral siempre que hubiesen presentados beneficios estadísticamente significativos en la comparación entre fármacos. El infarto agudo de miocardio no fue incluido en el modelo dado que las tres fármacos no presentan beneficios estadísticamente significativos versus acenocumarol.

Las cuotas de mercado incorporadas al modelo fueron estimadas en función de la realización de dos escenarios: uno en el cual se evalúa el impacto presupuestario de la potencial cobertura de cada ACODs versus acenocumarol sin la presencia del resto de los ACODs en el mercado y otro escenario de cobertura de todos los ACODs simultáneamente versus acenocumarol.

Como medidas de resultado se presentan el análisis de AIP diferencial absoluto, el impacto presupuestario diferencial absoluto como porcentaje del gasto en salud, el impacto presupuestario diferencial relativo y el impacto presupuestario por miembro por mes para cada uno de los fármacos en carácter individual versus acenocumarol y en conjunto como fue explicado anteriormente. Los resultados se presentan en dos escenarios: un escenario en el cual los ACODs se utilizan en primera línea (elección de ACODs por sobre AVK, según tasas de mercado) y un escenario en donde se asume que solamente el 35% de los pacientes es elegible para el tratamiento con ACODs por encontrarse fuera de rango de anticoagulación (RIN 2 a 3) con AVK, esto significa que el 60% del tiempo están fuera de TER con AVK (ACODs en segunda línea). Para considerar este análisis de este escenario se tuvieron en cuenta los datos del registro argentino TERRA, que como se destacó previamente, evalúa el rendimiento de los AVK en pacientes crónicamente tratados por FANV en Argentina y los datos aportados por la contribución de las sociedades científicas (miembros de la Comisión de Hemostasia y Trombosis de la Sociedad Argentina de Hematología).<sup>3</sup>

Los resultados se expresaron como costo incremental anual y costo por paciente, y se pusieron en perspectiva de costo de oportunidad con parámetros de presupuesto sanitario disponible para incorporación de innovación tecnológica, adaptado a la capacidad del sistema de salud argentino (de acuerdo a PBI per capita, gasto global en salud, gasto per capita en salud y otros componentes presupuestarios anuales de referencia) siguiendo lineamientos de la bibliografía actualizada.

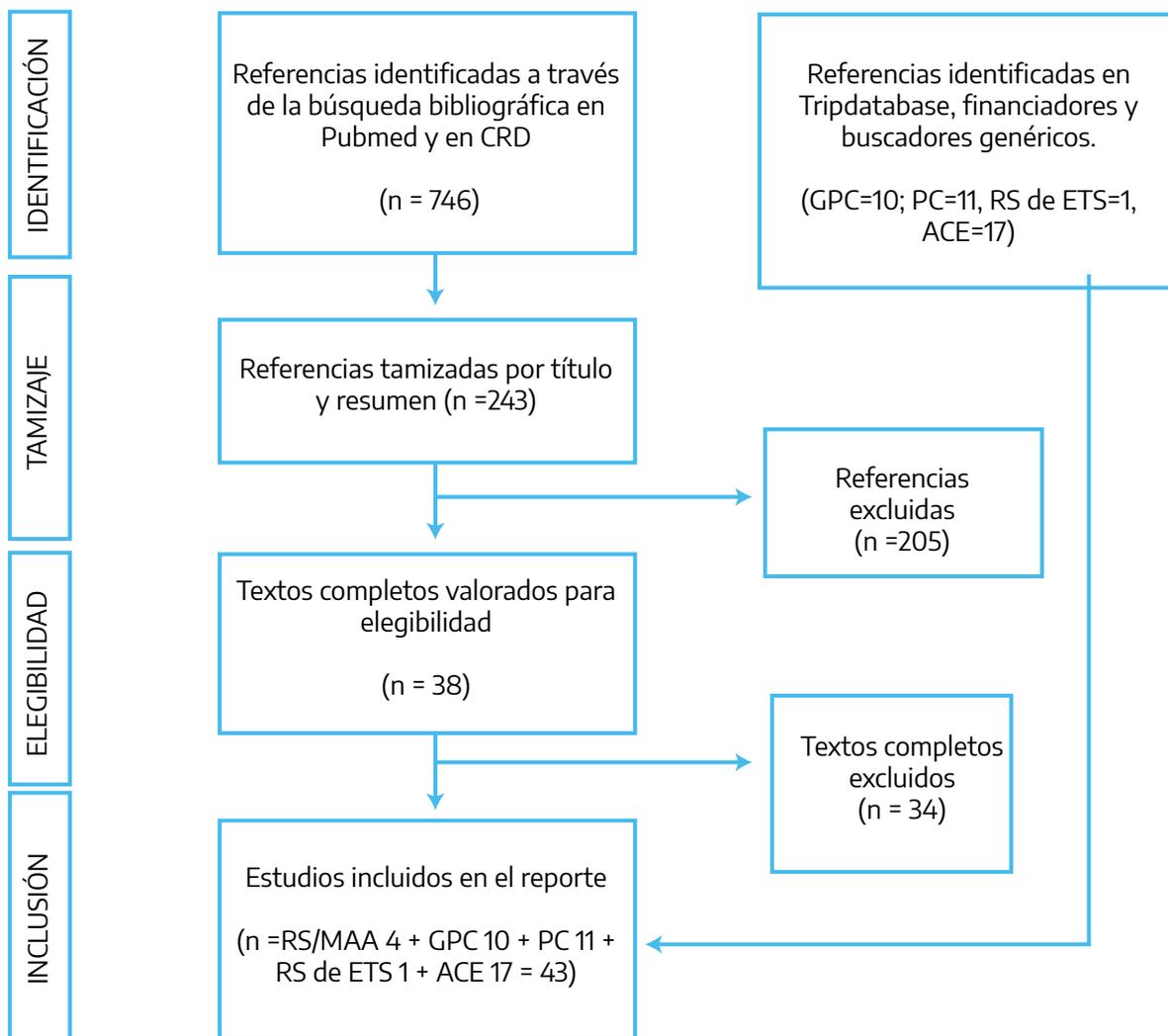
Para la instancia final de Mesa de Recomendaciones, sobre la ponderación anual del impacto presupuestario, se realizó una comparación frente a estimaciones presupuestarias de referencia en el sistema de salud argentino (gasto en salud total del país, presupuesto sanitario estimado para innovación tecnológica y gasto en salud per cápita) de acuerdo a la revisión bibliográfica realizada por la Dirección de Economía de la Salud del Ministerio de Salud de la Nación, tomando como referencia general el uso del grupo ACODs en primera línea vs AVK.

## RESULTADOS

### EVIDENCIA CLÍNICA

Luego de realizar la estrategia de búsqueda exhaustiva de estudios siguiendo los criterios establecidos en el apartado metodológico, se procedió a la eliminación de artículos que no cumplían con los criterios de interés planteados en la pregunta PICO, tanto a través de la lectura del título y del resumen (en una primera instancia) como de la lectura crítica completa de los trabajos potencialmente relevantes (segunda instancia). Se seleccionaron finalmente para el reporte un total de 43 estudios: cuatro revisiones sistemáticas con metaanálisis, diez guías de práctica clínica, once políticas de cobertura, una revisión sistemática de evaluación de tecnologías sanitarias y diecisiete análisis de costo-efectividad. En la figura 1 se puede observar el diagrama de flujo de estudios identificados y seleccionados

Figura 1. diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados.



Respecto de la evidencia relevada para evaluar la eficacia y la seguridad de los ACODs en FANV, se seleccionaron tres revisiones sistemáticas (RS) con metaanálisis (MA) de ECAs que comparan en forma directa apixabán, dabigatran y rivaroxabán versus AVK (warfarina), y una RS con MA sobre estudios de la vida real. No se encontraron estudios que compararan en forma directa a los anticoagulantes directos entre sí, por lo que esta evidencia surge de comparaciones indirectas proveniente de metaanálisis en red.

### Eficacia y seguridad de apixabán, dabigatran y rivaroxabán comparados con AVK

López-López y cols. publicaron en 2017 una RS con MA en red sobre el uso de anticoagulantes orales para prevenir eventos tromboticos en pacientes con FANV.<sup>29</sup> Incluyeron ECAs o estudios de no inferioridad (n=23) publicados hasta el año 2016, que compararon ACODs versus warfarina (en rango óptimo, RIN 2 a 3) y/o agentes antiplaquetarios (n=94.656 pacientes). El tiempo de tratamiento con ACOD tuvo en la mayoría de los estudios una mediana de cuatro meses (rango: de 2 a 30 meses). Los puntos finales evaluados fueron mortalidad por todas las causas, ACV (isquémico y hemorrágico), infarto de miocardio y sangrados (mayores, menores, gastrointestinales, intracraneales y clínicamente relevantes). En relación a los resultados, apixabán 5 mg dos veces al día, redujo la mortalidad por todas las causas en forma estadísticamente significativa, mientras que dabigatran 150 mg dos veces al día y rivaroxabán 20 mg una vez al día lo hicieron en forma no significativa, cuando se los comparó con warfarina (apixabán OR 0,88, IC95%: 0,79 a 0,98; dabigatran OR 0,88, IC95%: 0,77 a 1,01; y rivaroxabán OR 0,83, IC95%: 0,69 a 1). En la prevención de ACV isquémico, sólo dabigatran (300 mg/día) redujo el riesgo de padecerlo (OR 0,76; IC95%: 0,58 a 0,98) no así apixabán ni rivaroxabán. En la prevención del infarto de miocardio ninguno de los ACOD fueron desde inferiores a superiores frente a warfarina, evidenciándose que si bien dabigatran mostró una tendencia a incrementar el riesgo respecto de warfarina, esta fue estadísticamente no significativa (OR 1,29; IC 95%: 0,96 a 1,75); en el caso de rivaroxaban este redujo el riesgo en forma no significativa (HR 0,80; IC 95%: 0,61 a 1,04). En la evaluación de sangrados mayores, apixabán presentó menor riesgo (OR 0,71; IC

95%: 0,61 a 0,81), mientras que dabigatrán presentó una reducción no significativa en relación a warfarina (OR 0,94; IC 95%: 0,81 a 1,08), y rivaroxabán evidenció una tendencia no significativa al incremento de estas (OR 1,03; IC 95% de 0,9 a 1,18).

Antza y cols. publicaron en 2019 una RS con MA en red sobre el uso de ACOD en pacientes con FANV.<sup>30</sup> Incluyeron ECAs (n=18) publicados hasta el Septiembre de 2017 que compararan ACOD versus AVK (n=78.796 pacientes). El tiempo de tratamiento con los ACOD fue variable, presentando un rango de 3 a 30 meses. Los dos puntos finales primarios evaluados fueron el resultado combinado de ACV + embolia sistémica y el de sangrado mayor; como resultados secundarios se evaluaron mortalidad por todas las causas, ACV (isquémico y hemorrágico), infarto de miocardio y otros sangrados (menores, gastrointestinales, intracraneales y clínicamente relevantes). El tiempo en rango óptimo de anticoagulación para pacientes con warfarina (RIN 2 a 3) entre los diferentes estudios, osciló entre el 57% y el 79% del tiempo. Los ACOD, apixabán 5 mg dos veces al día y dabigatran 150 mg dos veces al día, redujeron en forma estadísticamente significativa el punto final combinado de ACV + embolia sistémica cuando se los comparó con warfarina, mientras que rivaroxabán 20 mg una vez al día no lo redujo en forma significativa (OR 0,79, IC 95%: 0,66 a 0,95; OR 0,66, IC 95%: 0,53 a 0,82; OR 0,88, IC 95%: 0,74 a 1,03, respectivamente). En la evaluación de sangrados mayores, apixabán 5 mg dos veces al día, presentó una reducción significativa de los mismos en comparación a warfarina (OR 0,69; IC 95%: 0,60 a 0,80), dabigatrán 150 mg dos veces al día evidenció una reducción no significativa (OR 0,93; IC 95%: 0,8 a 1,08), mientras que rivaroxabán 20 mg al día presentó un incremento no significativo del riesgo de sangrado mayor (OR de 1,03; IC 95%: 0,89 a 1,19).

Coleman y cols. publicaron en 2019 una RS con MA en red sobre evidencia en la vida real del uso de ACOD versus AVK en pacientes con FANV.<sup>31</sup> Incluyeron 96 estudios no aleatorizados, publicados hasta diciembre de 2017, que compararon ACODs versus AVK, donde 79 compararon el uso de dabigatrán, 49 rivaroxabán y 18 apixabán. Entre los puntos finales evaluados se tuvieron en cuenta mortalidad por todas las causas, ACV isquémico, infarto de miocardio, sangrados mayores y hemorragia intracraneal. La mediana de seguimiento informada osciló entre un mes y cinco años, presentando la mayoría hasta un año de seguimiento. Basado en resultados agrupados de cinco estudios, rivaroxabán se asoció significativamente con menor riesgo de mortalidad por todas las causas en relación al AVK (n=5, HR 0,50; IC 95%: 0,29 a 0,85); sin embargo, no se evidenciaron diferencias significativas entre los tratamientos para el infarto de miocardio (n=5). Asimismo, el uso de rivaroxabán resultó en un riesgo menor de hemorragia intracraneal (n=10, HR 0,69; IC 95%: 0,52 a 0,90). Cuando se realizó una comparación análoga entre dabigatrán y AVK, el ACOD se asoció con un menor riesgo de mortalidad por todas las causas (n=15, HR 0,65; IC 95%: 0,55 a 0,76), ACV isquémico (n=10, HR 0,80; IC 95%: 0,65 a 0,98) y hemorragia mayor (n=24, HR 0,80; IC 95%: 0,71 a 0,91). No hubo diferencias significativas en el riesgo de infarto de miocardio (n=11). Respecto de apixabán, los MA no evidenciaron diferencias significativas entre apixaban y AVK para mortalidad por todas las causas (n=2) y ACV isquémico (n=4); y en cambio se evidenciaron diferencias significativas en favor de apixaban en relación a hemorragia mayor (n=7, HR 0,69; IC 95%: 0,63 a 0,75) y hemorragia intracraneal (n=4, HR 0,41; IC 95%: 0,28 a 0,60).

Respecto a la evidencia de los anticoagulantes orales en población de Latinoamérica, destacamos la publicación de Su y cols., una RS con MA publicado en 2020 sobre el uso de ACODs en pacientes latinoamericanos con FANV (n=8.493).<sup>32</sup> Incluyeron ECAs (n=4) publicados hasta el año 2019 que compararan ACODs versus warfarina. En el análisis se incluyeron apixabán, dabigatrán, rivaroxabán y endoxabán (este último no se comercializa en Argentina). El tiempo de seguimiento de los estudios oscilaron entre una mediana de 1,9 y 2,8 años (sub-análisis de estudios pivotaes). Entre los puntos finales evaluados se tuvieron en cuenta ACV y/o embolia periférica, ACV isquémico, sangrados y mortalidad por todas las causas. El análisis agrupado de datos evidenció que los ACODs en relación a la warfarina tuvieron una reducción estadísticamente significativa en relación a los puntos finales de ACV/embolia periférica, hemorragia mayor, hemorragia intracraneal y cualquier hemorragia, (RR 0,76, IC 95%: 0,60 a 0,96; RR 0,71, IC95%: 0,58 a 0,87; RR 0,19, IC95%: 0,04 a 0,91; RR 0,74, IC95%: 0,65 a 0,85; respectivamente), en pacientes latinoamericanos. No hubo diferencias significativas en los riesgos de ACV isquémico, muerte por cualquier causa y hemorragia gastrointestinal.

**Tabla 2: Estudios incluidos para el análisis de efectividad y seguridad sobre anticoagulantes orales directos en fibrilación auricular no valvular**

Estudio (año de publicación)	Características del estudio (diseño, fecha de búsqueda, población)	Intervención y comparador	Puntos finales evaluados (primarios y secundarios)	Resultados: apixabán, dabigatrán rivaroxabán vs warfarina (OR, IC 95%), respectivamente.	Consideraciones/ Comentarios
<p><b>Lopez-Lopez y cols. (2017)</b></p>	<p>- RS con MA en red de ACOD para prevención de eventos tromboembólicos en pacientes con FANV.</p> <p>- Incluye 23 ECAs con fecha de búsqueda hasta Agosto de 2016 (n= 94.656 pacientes).</p>	<p><b>- Intervención:</b> ACOD: apixabán, dabigatrán y rivaroxabán (se incluyó también endoxaban).</p> <p><b>- Comparadores:</b> AVK en rango óptimo (warfarina, RIN entre 2-3) y antiplaquetarios (aspirina y clopidogrel).</p>	<p>-Muertes por todas las causas -ACV isquémico -ACV hemorrágico -Infarto de miocardio -Hemorragias (mayor, menor, gastrointestinal, intracraneal y clínicamente relevante).</p>	<p><b>Mortalidad por todas las causas:</b> OR 0,88 (IC 95 %: 0,79 a 0,98); OR 0,88 (IC 95%: 0,77 a 1,01); OR 0,83 (IC 95%: 0,69 a 1)</p> <p><b>ACV isquémico:</b> OR 0,92 (IC 95 %: 0,74 a 1,14); OR 0,76 (IC 95%: 0,58 a 0,98); OR 0,93 (IC 95%: 0,74 a 1,16)</p> <p><b>Infarto de miocardio:</b> OR 0,87 (IC 95%: 0,66 a 1,15); OR 1,29 (IC 95%: 0,96 a 1,75); OR 0,80 (IC95%: 0,61 a 1,04).</p> <p><b>Sangrado Mayor:</b> OR 0,71 (IC 95%: 0,61 a 0,81); OR 0,94 (IC 95%: 0,81 a 1,08); OR 1,03 (IC 95%: 0,89 a 1,18).</p> <p><b>Hemorragia intracraneal:</b> OR 0,42 (IC 95%: 0,30 a 0,58); OR 0,40 (IC 95%: 0,27 a 0,59); OR 0,65 (IC 95%: 0,46 a 0,91).</p> <p><b>Hemorragia gastrointestinal:</b> OR 0,89 (IC 95%: 0,68 a 1,15; OR 1,52 (IC 95%: 1,20 a 1,92; OR 1,47 (IC 95%: 1,20 a 1,81).</p>	<p>Los resultados corresponden a las siguientes dosis evaluadas:</p> <p>-apixabán 5 mg cada 12 hs -dabigatrán 150 mg cada 12 hs -rivaroxabán 20 mg día</p> <p>Los autores concluyen que los ACODs parecen ser al menos equivalentes a la warfarina en prevenir ACV en pacientes con FANV y tener un riesgo reducido de hemorragias.</p>
<p><b>Antz y cols. (2019)</b></p>	<p>- RS y MA en red sobre ACOD en pacientes con FANV.</p> <p>- Incluye 18 estudios con fecha de búsqueda hasta Septiembre de 2017 (n=78.796 pacientes).</p>	<p><b>- Intervención:</b> ACOD: apixabán, dabigatrán y rivaroxabán (se incluyó también endoxaban).</p> <p><b>- Comparadores:</b> AVK (warfarina, tiempo en rango óptimo de 57-79%).</p>	<p><b>Puntos finales primarios:</b> ACV + embolia sistémica, sangrado mayor.</p> <p><b>Puntos finales secundarios:</b> muertes por todas las causas, ACV (isquémico, hemorrágico), infarto de miocardio, otras hemorragias ( menor, gastrointestinal, intracraneal y clínicamente relevante).</p>	<p><b>Mortalidad por todas las causas:</b> OR 0,89 (IC95 %: 0,79 a 1); OR 0,88(IC 95%: 0,77 a 1,01); OR 0,83 (IC 95%: 0,69 a 1).</p> <p><b>ACV isquémico:</b> OR 0,92 (IC 95%: 0,74 a 1,14); OR 0,77 (IC 95%: 0,60 a 0,98); OR 0,93 (IC 95%: 0,74 a 1,16).</p> <p><b>Infarto de miocardio:</b> OR 0,88 (IC 95%: 0,66 a 1,17); OR 1,41 (IC 95%: 1,02 a 1,94); OR 0,80 (IC 95%: 0,62 a 1,04).</p> <p><b>Sangrado Mayor:</b> OR 0,69 (IC 95%: 0,60 a 0,80); OR 0,93 (IC 95%: 0,80 a 1,08); OR 1,03 (IC 95%: 0,89 a 1,19).</p> <p><b>ACV hemorrágico:</b> OR 0,51 (IC 95%: 0,35 a 0,75; OR 0,26 (IC 95%: 0,14 a 0,50); OR 0,58 (IC 95%: 0,37 a 0,92).</p> <p><b>Hemorragia gastrointestinal:</b> OR 0,88 (IC 95%: 0,67 a 1,14); OR 1,52 (IC 95%: 1,20 a 1,92); OR 1,47 (IC 95%: 1,20 a 1,81).</p>	<p>Los resultados corresponden a las siguientes dosis evaluadas:</p> <p>-apixabán 5 mg cada 12 hs -dabigatrán 150 mg cada 12 hs -rivaroxabán 20 mg día</p> <p>Los autores concluyen que los ACODs parecen ser al menos tan efectivos como la warfarina en reducir el riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes con FANV presentando menor riesgo de hemorragias.</p>
<p><b>Coleman y cols. (2019)</b></p>	<p>- RS y MA de ACOD versus AVK en pacientes con FANV.</p> <p>- Incluye 96 estudios no aleatorizados con fecha de búsqueda hasta Diciembre de 2017.</p> <p>- 49 compararon rivaroxaban, 79 dabigatran y 18 apixaban.</p>	<p><b>- Intervención:</b> ACOD: apixabán, rivaroxabán, dabigatrán.</p> <p><b>- Comparadores:</b> AVK (warfarina).</p>	<p>-Muertes por todas las causas -ACV isquémico -ACV hemorrágico -Infarto de miocardio -Hemorragias (mayor, menor, gastrointestinal, intracraneal).</p>	<p><b>Mortalidad por todas las causas:</b> OR 0,32 (IC 95%: 0,05 a 2,08; 2 estudios y 45.933 pacientes); OR 0,65 (IC 95%: 0,55 a 0,76; 15 estudios y 348.597 pacientes); OR 0,50 (IC 95%: 0,29 a 0,85; 5 estudios y 59.077 pacientes)</p> <p><b>ACV isquémico:</b> OR 1,01 (IC 95%: 0,87 a 1,17; 4 estudios y 65.755 pacientes); OR 0,80 (IC 95%: 0,65 a 0,98; 10 estudios y 219.508 pacientes); OR 0,83 (IC 95%: 0,75 a 0,93; 8 estudios y 243.165 pacientes)</p> <p><b>Infarto de miocardio:</b> No informa; OR 0,85 (IC 95%: 0,72 a 1; 11 estudios y 400.474 pacientes); OR 0,96 (IC 95%: 0,80 a 1,14; 5 estudios y 175.213 pacientes)</p> <p><b>Sangrado Mayor:</b> OR 0,69 (IC 95%: 0,63 a 0,75; 7 estudios y 109.636 pacientes); OR 0,80 (IC 95%: 0,71 a 0,91; 24 estudios y 501.900 pacientes); OR 1,05 (IC 95%: 0,93 a 1,18; 21 estudios y 422.244 pacientes)</p>	<p>Los datos para dosis de rivaroxabán de 15 mg y 20 mg y dabigatrán 110 mg y 150 mg se analizaron en forma conjunta.</p> <p>Los autores concluyen que los resultados del metanálisis sobre RWE son similares a los de los ECAs pivotales de los ACODs. En este análisis los pacientes tratados con rivaroxabán tuvieron menor riesgo de ACV isquémico o muerte por cualquier causa que aquellos tratados con AVK, mientras que el estudio ROCKET AF no detectó diferencias significativas en estos puntos.</p>

## Apixabán, dabigatrán y rivaroxabán comparados entre sí

Como se destacó previamente, no se encontraron estudios que comparen en forma directa a los anticoagulantes directos entre sí; esta evidencia surge de comparaciones indirectas proveniente de un MA en red. El resumen de las comparaciones indirectas del MA en red de Lopez-Lopez y cols. se presentan en la tabla 3. Excepto en las comparaciones entre dabigatrán y rivaroxabán vs apixabán para sangrados mayores, y rivaroxabán vs dabigatrán para infarto de miocardio, las diferencias encontradas no fueron estadísticamente significativas.

**Tabla 3: Efectividad comparativa entre anticoagulantes directos (comparación indirecta, metanálisis en red)**

ACOD*	Mortalidad de todas las causas	Sangrados mayores	ACV isquémico	Infarto de miocardio	Hemorragia intracranial
<b>Dabigatrán vs. Apixabán*</b>	HR 1 (IC 95%: 0,84 a 1,19)	HR 1,33 (IC 95%: 1,09-1,62)	HR 0,83 (IC 95%: 0,59-1,16)	HR 1,48 (IC 95%: 0,98-2,22)	HR 0,96 (IC 95%: 0,58-1,60)
<b>Rivaroxabán vs. Apixabán*</b>	HR 0,94 (IC 95%: 0,76 a 1,17)	HR 1,45 (IC 95%: 1,19-1,78)	HR 1,01 (IC 95%: 0,74-1,38)	HR 0,92 (IC 95%: 0,63-1,34)	HR 1,55 (IC 95%: 0,97-2,49)
<b>Rivaroxabán vs. Dabigatrán*</b>	HR 0,94 (IC 95%: 0,74-1,18)	HR 1,10 (IC 95%: 0,90-1,34)	HR 1,22 (IC 95%: 0,87-1,73)	HR 0,62 (IC 95%: 0,41-0,93)	HR 1,61 (IC 95%: 0,96-2,72)

Referencias: ACOD: anticoagulantes orales directos; ACV: accidente cerebrovascular.

\*Las dosis de las comparaciones corresponden a: apixabán 5 mg dos veces al día, dabigatrán 150 mg dos veces al día, rivaroxabán 20 mg una vez al día.

## CALIDAD DE LA EVIDENCIA CLÍNICA

Para evaluar la calidad de la evidencia y el tamaño del efecto en el análisis de efectividad, se confeccionaron las tablas de resumen de hallazgos (del inglés *Summary of Findings*) por medio de la metodología GRADE. Para ello se utilizó el software en línea disponible en [www.gradepro.com](http://www.gradepro.com). Los puntos finales considerados para el análisis fueron: mortalidad por todas las causas, ACV isquémico, infarto de miocardio, hemorragias mayores y hemorragia intracraneal. En el caso de hemorragia gastrointestinal, debido a que las piezas de evidencia incorporadas en esta evaluación aportan datos relativos (OR) pero no datos absolutos de eventos para este punto final, se decidió no incluirlo en el análisis de calidad de evidencia.

Para llevar a cabo la evaluación, se optó por elegir para cada punto final evaluado, aquella publicación que tuviese mejor calidad metodológica y permitiera una extracción correcta de datos para el análisis. En una primera etapa dos investigadores en forma independiente, realizaron el análisis sobre las piezas de evidencia previamente consensuadas; luego en aquellos puntos de disenso y, con la intervención de un tercer investigador, se debatió hasta llegar a un resultado final.

La RS publicada por Lopez-Lopez y cols. fue elegida para el análisis principal, ya que aporta a través de su publicación principal y su apéndice suplementario los datos necesarios para el análisis. Las tablas GRADE que surgen de dicho análisis se adjuntan a continuación:

**Tabla 4: Tablas GRADE de evaluación de la evidencia**

**1- Apixabán 5 mg cada 12 hs comparado con Warfarina (RIN 2-3) para reducir la mortalidad por todas las causas en pacientes con FANV**

Bibliografía: López-lópez JA, Sterne JAC, Thom HHZ, et al. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis. 2017. doi:10.1136/bmj.j5058

Valoración de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Apixaban 5 mg cada 12 hs	Warfarina (RIN 2-3)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mortalidad por todas las causas (Apixabán 5 mg cada 12 hs) (seguimiento: mediana 1.8 años)												
1	ensayos aleatorios	No es serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	603/9120 (6.6%)	69/9081 (7.4%)	OR 0.88 (0.79 a 0.98)	8 menos por 1000 (de 15 menos a 1 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	

CI: Intervalo de confianza ; OR: Razón de momios

**Explicaciones**

a. El enmascaramiento de la asignación fue considerado como incierto (Insuficiente información como para para definir “Bajo riesgo” o “Alto riesgo”).

**2- Dabigatrán 150 mg cada 12 hs comparado con Warfarina (RIN 2-3) para reducir la mortalidad por todas las causas**

Bibliografía: López-lópez JA, Sterne JAC, Thom HHZ, et al. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis. 2017. doi:10.1136/bmj.j5058

Valoración de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Dabigatran 150 mg cada 12 hs	Warfarina (RIN 2-3)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mortalidad por todas las causas (Dabigatrán 150 mg cada 12 hs) (seguimiento: mediana 1.93 años)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>b</sup>	ninguno	208/7061 (2.9%)	250/7082 (3.5%)	OR 0.88 (0.77 a 1.01)	4 menos por 1000 (de 8 menos a 0 menos)	⊕⊕○○ BAJA	

CI: Intervalo de confianza ; OR: Razón de momios

**Explicaciones**

a. El cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de desempeño o realización, debido al conocimiento de las intervenciones asignadas por parte de los participantes y/o del personal durante el estudio) fue catalogado como de alto riesgo de sesgo: “Warfarin was administered, in an unblinded fashion, in tablets of 1, 3, or 5 mg and was adjusted locally to an international normalized ratio (INR) of 2.0 to 3.0, with the INR measured at least monthly”

b. El IC del 95% en uno de sus extremos es superior a 1, valor de no diferencia.

### 3-Rivaroxabán 20 mg día comparado con Warfarina (RIN 2-3) para reducir la mortalidad de todas las causas en pacientes con FANV

Bibliografía: López-lópez JA, Sterne JAC, Thom HHZ, et al. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation : systematic review , network meta-analysis , and cost effectiveness analysis. 2017. doi:10.1136/bmj.j5058

Valoración de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Rivaroxaban 20 mg día	Warfarina (RIN 2-3)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mortalidad por todas las causas (Rivaroxabán 20 mg/día) (seguimiento: mediana 2 años)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>a</sup>	ninguno	438/7076 (6.2%)	487/6022 (8.1%)	OR 0.83 (0.69 a 1.00)	13 menos por 1000 (de 24 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	

CI: Intervalo de confianza ; OR: Razón de momios

#### Explicaciones

a. El IC del 95% en uno de sus extremos es de 1, valor de no diferencia.

### 4-Apixabán 5 mg cada 12 hs comparado con Warfarina (RIN 2-3) para prevención de ACV isquémico en pacientes con FANV

Bibliografía: López-lópez JA, Sterne JAC, Thom HHZ, et al. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review , network meta-analysis , and cost effectiveness analysis. 2017. doi:10.1136/bmj.j5058

Valoración de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Apixaban 5 mg cada 12 hs	Warfarina (RIN 2-3)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Accidente cerebrovascular isquémico (Apixabán 5 mg cada 12 hs) (seguimiento: rango 3 meses a 21 meses)												
2	ensayos aleatorios	serio <sup>a,b</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>c</sup>	ninguno	162/9191 (1.8%)	176/9156 (1.9%)	OR 0.92 (0.74 a 1.14)	2 menos por 1000 (de 5 menos a 3 más)	⊕⊕○○ BAJA	

CI: Intervalo de confianza ; OR: Razón de momios

#### Explicaciones:

a. El cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de desempeño o realización, debido al conocimiento de las intervenciones asignadas por parte de los participantes y/o del personal durante el estudio) del estudio ARISTOTLE J, fue catalogado como de alto riesgo de sesgo: "This was a randomized, partially blinded study comparing 2 double-blinded doses of apixaban with open-label warfarin. On the first day of study drug dosing (week 0), patients were randomized in a 1:1:1 fashion to receive 12 weeks of double-blinded apixaban 2.5 mg b.i.d., or 5 mg b.i.d., or openlabel warfarin". b. El análisis proviene principalmente del estudio ARISTOTLE (n=18.201, mediana de seguimiento 1.8 años), mientras que el estudio ARISTOTLE J tuvo menor peso en aporte de los datos (n=222, seguimiento 3 meses). Este es el motivo por el que se decidió bajar 1 y no 2 niveles de evidencia en el dominio riesgo de sesgo de desempeño. c. El IC del 95% en uno de sus extremos es superior a 1, con lo cual cambia la dirección del efecto.

### 5-Dabigatrán 150 mg cada 12 hs comparado con Warfarina (RIN 2-3) para prevenir accidente cerebrovascular isquémico

Bibliografía: López -lópez JA, S terne JAC, Thom HHZ, et al. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation : systematic review , network meta-analysis , and cost effectiveness analysis. 2017. doi:10.1136/bmj.j5058

Valoración de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Dabigatran 150 mg cada 12 hs	Warfarina (RIN 2-3)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Accidente cerebrovascular isquémico (Dabigatrán 150 mg cada 12 hs) (seguimiento: mediana 2 años )												
31	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	149/7061 (2.1%)	161/7082 (2.3%)	OR 0.76 (0.58 a 0.98)	5 menos por 1000 (de 9 menos a 0 menos )	⊕⊕⊕○ MOD-ERADO	

CI: Intervalo de confianza ; OR: Razón de momios

#### Explicaciones

a. El cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de desempeño o realización, debido al conocimiento de las intervenciones asignadas por parte de los participantes y/o del personal durante el estudio) fue catalogado como de alto riesgo de sesgo: "RE-LY was a randomized trial designed to compare two fixed doses of dabigatran, each administered in a blinded manner, with open-label use of warfarin in patients who had atrial fibrillation and were at increased risk for stroke".

### 6-Rivaroxabán 20 mg día comparado con Warfarina (RIN 2-3) para prevenir accidentes cerebrovasculares en pacientes con FANV

Bibliografía: López -lópez JA, S terne JAC, Thom HHZ, et al. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation : systematic review , network meta-analysis , and cost effectiveness analysis. 2017. doi:10.1136/bmj.j5058.

Valoración de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Rivaroxaban 20 mg día	Warfarina (RIN 2-3)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Accidente cerebrovascular isquémico (Rivaroxabán 20 mg día) (seguimiento: mediana 1.9 años )												
1	ensayos aleatorios	no es serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>b</sup>	ninguno	149/7061 (2.1%)	161/7082 (2.3%)	OR 0.93 (0.74 a 1.16)	2 menos por 1000 (de 6 menos a 4 más )	⊕⊕⊕○ MOD-ERADO	

CI: Intervalo de confianza ; OR: Razón de momios

#### Explicaciones

a. El cegamiento de los evaluadores de los resultados (sesgo de detección, a causa del conocimiento de las intervenciones asignadas por parte de los evaluadores), fue evaluada como incierta.

b. El IC del 95% en uno de sus extremos es superior a 1, con lo cual cambia la dirección del efecto.

### 7-Apixabán 5 mg cada 12 hd comparado con Warfarina (RIN 2-3) para prevenir infarto de miocardio en pacientes con FANV

Bibliografía: López -lópez JA, S terne JAC, Thom HHZ, et al. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation : systematic review , network meta-analysis , and cost effectiveness analysis. 2017. doi:10.1136/bmj.j5058

Valoración de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Apixaban 5 mg cada 12 hs	Warfarina (RIN 2-3)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Infarto de miocardio (Apixabán 5 mg cada 12 hs) (seguimiento: mediana 1.8 años )												
1	ensayos aleatorios	no es serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>b</sup>	ninguno	90/9120 (1.0%)	102/9081 (1.1%)	OR 0.87 (0.66 a 1.15)	1 menos por 1000 (de 4 menos a 2 más )	⊕⊕⊕○ MOD-ERADO	

CI: Intervalo de confianza ; OR: Razón de momios

#### Explicaciones

a. El enmascaramiento de la asignación fue considerado como incierto (Insuficiente información como para definir “Bajo riesgo” o “Alto riesgo”. b. El IC del 95% en uno de sus extremos es superior a 1, con lo cual cambia la dirección del efecto

### 8-Dabigatrán 150 mg cada 12 hs comparado con Warfarina (RIN 2-3) para prevenir infarto de miocardio en pacientes con FANV

Bibliografía: López -lópez JA, S terne JAC, Thom HHZ, et al. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation : systematic review , network meta-analysis , and cost effectiveness analysis. 2017. doi:10.1136/bmj.j5058

Valoración de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Dabigatran 150 mg cada 12 hs	Warfarina (RIN 2-3)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Infarto de miocardio (Dabigatrán 150 mg cada 12 hs) (seguimiento: mediana 2 años )												
1	ensayos aleatorios	no es serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>b</sup>	ninguno	90/9120 (1.0%)	102/9081 (1.1%)	OR 0.87 (0.66 a 1.15)	1 menos por 1000 (de 4 menos a 2 más )	⊕⊕⊕○ MOD-ERADO	

CI: Intervalo de confianza ; OR: Razón de momios

#### Explicaciones

a. El cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de desempeño o realización, debido al conocimiento de las intervenciones asignadas por parte de los participantes y/o del personal durante el estudio) fue catalogado como de alto riesgo de sesgo: “RE-LY was a randomized trial designed to compare two fixed doses of dabigatran, each administered in a blinded manner, with open-label use of warfarin in patients who had atrial fibrillation and were at increased risk for stroke”.

b. El IC del 95% en uno de sus extremos es superior a 1, con lo cual cambia la dirección del beneficio.

### 9-Rivaroxabán 20 mg día comparado con Warfarina (RIN 2-3) para prevenir infarto de miocardio en pacientes con FANV

Bibliografía: López -lópez JA, S terne JAC, Thom HHZ, et al. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation : systematic review , network meta-analysis , and cost effectiveness analysis. 2017. doi:10.1136/bmj.j5058

Valoración de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Rivaroxaban 20 mg día	Warfarina (RIN 2-3)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Infarto de miocardio (Rivaroxabán 20 mg día) (seguimiento: mediana 1.9 años )												
1	ensayos aleatorios	no es serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>b</sup>	ninguno	101/7061 (1.4%)	126/7082 (1.8%)	OR 0.80 (0.61 a 1.04)	4 menos por 1000 (de 7 menos a 1 más )	⊕⊕⊕○ MOD-ERADO	

CI: Intervalo de confianza ; OR: Razón de momios

Explicaciones

a. El cegamiento de los evaluadores de los resultados (sesgo de detección a causa del conocimiento de las intervenciones asignadas por parte de los evaluadores), fue evaluada como de riesgo incierto.

b. El IC del 95% en uno de sus extremos es superior a 1, valor de no diferencia

### 10-Apixabán 5 mg cada 12 hs comparado con Warfarina (RIN2-3) en la prevención de sangrados mayores en pacientes con FANV

Bibliografía: López -lópez JA, S terne JAC, Thom HHZ, et al. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation : systematic review , network meta-analysis , and cost effectiveness analysis. 2017. doi:10.1136/bmj.j5058

Valoración de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Apixaban 5 mg cada 12 hs	Warfarina (RIN2-3)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Sangrado Mayor (Apixabán 5 mg cada 12 hs) (seguimiento: rango 3 meses a 21 meses )												
2	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	327/9159 (3.6%)	463/9127 (5.1%)	OR 0.71 (0.61 a 0.81)	14 menos por 1000 (de 19 menos a 9 menos )	⊕⊕⊕○ MOD-ERADO	

CI: Intervalo de confianza ; OR: Razón de momios

Explicaciones

a. El enmascaramiento de la asignación fue considerado como incierto (Insuficiente información como para para definir "Bajo riesgo" o "Alto riesgo") y el cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de desempeño o realización, debido al conocimiento de las intervenciones asignadas por parte de los participantes y/o del personal durante el estudio) del estudio ARISTOTLE J, fue catalogado como de alto riesgo. El metaanálisis proviene principalmente del estudio ARISTOTLE (n=18.201, mediana de seguimiento 1.8 años), mientras que el estudio ARISTOTLE J tuvo menor peso en aporte de los datos (n=222, seguimiento 3 meses), motivo por el cual se bajó solo 1 nivel.

### 11-Dabigatran 150 cada 12 hs comparado con Warfarina (RIN 2-3) en prevención de sangrados mayores en pacientes con FANV

Bibliografía: López -López JA, S terne JAC, Thom HHZ, et al. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review , network meta-analysis , and cost effectiveness analysis. 2017. doi:10.1136/bmj.j5058

Valoración de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Dabigatran 150 cada 12 hs	Warfarina (RIN 2-3)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Sangrado Mayor (Dabigatran 150 mg cada 12 hs) (seguimiento: mediana 1.9 años)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>b</sup>	ninguno	399/6076 (6.6%)	421/6022 (7.0%)	OR 0.94 (0.81 a 1.08)	4 menos por 1000 (de 13 menos a 5 más )	⊕⊕○○ BAJA	

CI: Intervalo de confianza ; OR: Razón de momios

#### Explicaciones

a. El cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de desempeño o realización, debido al conocimiento de las intervenciones asignadas por parte de los participantes y/o del personal durante el estudio) fue catalogado como de alto riesgo de sesgo: "RE-LY was a randomized trial designed to compare two fixed doses of dabigatran, each administered in a blinded manner, with open-label use of warfarin in patients who had atrial fibrillation and were at increased risk for stroke".

b. El IC del 95% en uno de sus extremos es superior a 1, con lo cual cambia la dirección del beneficio.

### 12-Rivaroxabán 20 mg día comparado con Warfarina (RIN 2-3) en prevención de sangrados mayores en pacientes con FANV

Bibliografía: López -López JA, S terne JAC, Thom HHZ, et al. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation : systematic review , network meta-analysis , and cost effectiveness analysis. 2017. doi:10.1136/bmj.j5058

Valoración de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Rivaroxaban 20 mg día	Warfarina (RIN 2-3)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Sangrado Mayor (Rivaroxabán 20 mg día) (seguimiento: mediana 1.93 años)												
1	ensayos aleatorios	no es serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>b</sup>	ninguno	395/7111 (5.6%)	386/7125 (5.4%)	OR 1.03 (0.89 a 1.18)	2 más por 1000 (de 6 menos a 9 más )	⊕⊕⊕○ MOD-ERADO	

CI: Intervalo de confianza ; OR: Razón de momios

#### Explicaciones

a. El cegamiento de los evaluadores de los resultados (sesgo de detección, a causa del conocimiento de las intervenciones asignadas por parte de los evaluadores), fue evaluada como incierta.

b. El IC del 95% en uno de sus extremos es menor de 1, lo cual cambia la dirección del efecto.

### 13- Apixabán 5 mg cada 12 hs comparado con Warfarina (RIN 2-3) en prevención de hemorragias intracraneales en pacientes con FANV

Bibliografía: López -lópez JA, S terne JAC, Thom HHZ, et al. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation : systematic review , network meta-analysis, and cost effectiveness analysis. 2017. doi:10.1136/bmj.j5058

Valoración de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Apixaban 5 mg cada 12 hs	Warfarina (RIN 2-3)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Hemorragia intracraneal (Apixabán 5 mg cada 12 hs) (seguimiento: mediana 1.8 años )												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	52/9088 (0.6%)	122/9052 (1.3%)	OR 0.42 (0.30 a 0.58)	8 menos por 1000 (de 9 menos a 6 menos )	⊕⊕⊕○ MOD-ERADO	

CI: Intervalo de confianza ; OR: Razón de momios

#### Explicaciones

a. Los dominios de riesgo de sesgos metodológicos enmascaramiento de la asignación y datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste debido a la cantidad de datos de resultado incompletos, su naturaleza o la forma en que los analizaron), fueron considerados como inciertos (Insuficiente información como para para definir “Bajo riesgo” o “Alto riesgo”).

### 14- Dabigatrán 150 mg cada 12 hs comparado con Warfarina (RIN 2-3) en prevención de hemorragias intracraneales en pacientes con FANV

Bibliografía: López -lópez JA, S terne JAC, Thom HHZ, et al. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation : systematic review , network meta-analysis , and cost effectiveness analysis. 2017. doi:10.1136/bmj.j5058

Valoración de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Dabigatran 150 mg cada 12 hs	Warfarina (RIN 2-3)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Hemorragia intracraneal (Dabigatrán 150 mg cada 12 hs) (seguimiento: mediana 2 años )												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	36/6076 (0.6%)	87/6022 (1.4%)	OR 0.40 (0.27 a 0.59)	9 menos por 1000 (de 11 menos a 6 menos )	⊕⊕⊕○ MOD-ERADO	

CI: Intervalo de confianza ; OR: Razón de momios

#### Explicaciones

a. El cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de desempeño o realización, debido al conocimiento de las intervenciones asignadas por parte de los participantes y/o del personal durante el estudio) fue catalogado como de alto riesgo de sesgo: “Warfarin was administered, in an unblinded fashion, in tablets of 1, 3, or 5 mg and was adjusted locally to an international normalized ratio (INR) of 2.0 to 3.0, with the INR measured at least monthly”

### 15- Rivaroxabán 20 mg día comparado con Warfarina (RIN 2-3) en prevención de hemorragias intracraneales en pacientes con FANV

Bibliografía: López -Iópez JA, S terne JAC, Thom HHZ, et al. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review , network meta-analysis , and cost effectiveness analysis. 2017. doi:10.1136/bmj.j5058

Valoración de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Rivaroxaban 20 mg día	Warfarina (RIN 2-3)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Hemorragia intracraneal (Rivaroxabán 20 mg día) (seguimiento: mediana 1.9 años )												
1	ensayos aleatorios	no es serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	55/7111 (0.8%)	84/7125 (1.2%)	OR 0.65 (0.46 a 0.91)	4 menos por 1000 (de 6 menos a 1 menos )	⊕⊕⊕⊕ ALTA	

CI: Intervalo de confianza ; OR: Razón de momios

#### Explicaciones

a. El cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de desempeño o realización, debido al conocimiento de las intervenciones asignadas por parte de los participantes y/o del personal durante el estudio) fue catalogado como de alto riesgo de sesgo: "RE-LY was a randomized trial designed to compare two fixed doses of dabigatran, each administered in a blinded manner, with open-label use of warfarin in patients who had atrial fibrillation and were at increased risk for stroke"

b. El IC del 95% en uno de sus extremos es superior a 1, con lo cual cambia la dirección del beneficio.

La RS de Antza y cols. (2019) presenta resultados muy similares y en ocasiones superpuestos (OR e IC 95%) a los evaluados en la publicación de Lopez-Lopez y cols. través del sistema GRADE.

Respecto a la evidencia proveniente del mundo real, la cual clasificamos como de muy baja calidad (en su mayoría registros, estudios de casos y controles) en general evidenció datos coincidentes y en línea con los ya existentes de estudios en fase 3. Se destaca que se encontraron resultados contradictorios sólo para dos puntos finales: apixabán presentó mayor riesgo de ACV isquémico cuando se compararon los datos con los del MA de Lopez-Lopez, observándose diferencias a nivel de medidas sumarias (OR) con intervalos de confianza prácticamente superpuestos (OR 1,01, IC 95% 0,87 a 1,17 vs OR 0,92, IC 95% 0,74 a 1,14), mientras que dabigatrán se asoció a una reducción de infarto de miocardio en pacientes de estudios de la vida real (OR 0,85, IC 95% 0,72 a 1 vs OR 1,29, IC 95% 0,96 a 1,75).<sup>31</sup>

En cuanto a la evidencia que evalúa las comparaciones indirectas entre los ACODs entre sí la misma fue categorizada como de baja calidad. Las diferencias reportadas no fueron estadísticamente significativas, excepto en las comparaciones para sangrados mayores siendo dabigatrán vs apixabán OR 1,33 (IC 95%: 1,09 a 1,62) y rivaroxabán versus apixabán OR 1,45 (IC 95%: 1,19 a 1,78), y en la comparación de rivaroxabán vs dabigatrán para infarto de miocardio (OR 0,62; IC 95%: 0,41 a 0,93).

## EVIDENCIA ECONÓMICA

Lopes y cols. publicaron en 2020 una RS de ETS a nivel internacional sobre ACODs versus AVK en FANV con el objetivo de evaluar las similitudes y diferencias entre ellas en cuanto a metodología, consideraciones de datos, decisiones finales sobre el uso recomendado de cada ACOD y declaraciones preferenciales de uso.<sup>33</sup> De los 35 estudios, que además evaluaron la costo-efectividad de los nuevos anticoagulantes orales, la mayoría realizaron análisis de costo-efectividad y análisis costo-utilidad, mientras que cuatro evaluaron la costo-minimización. Solamente 11 ETS reportaron los umbrales de costo efectividad, los cuales oscilaron entre los USD 20.000 a 50.000 (USD, dólares estadounidenses). De los 35 reportes, sólo 13 realizaron un análisis de impacto presupuestario. La mayoría de los estudios encontraron a los ACODs como una opción costo-efectiva comparada con los AVK. En los países donde evaluaron esta comparación, 10 de 13 encontraron al rivaroxabán costo-efectivo, 10 de 12 al apixabán, 9 de 13 al dabigatrán y 5 de 7 al endoxabán. Las reglas de decisión para las recomendaciones no fueron en general explicitadas en los reportes. Dieciséis reportes concluyeron que la costo efectividad de las intervenciones, es decir, tener un relación de costo efectividad incremental (RCEI) menor al umbral de costo efectividad y fue el motivo de la recomendación positiva. Dos reportes explicitan la no recomendación debido al alto costo de los nuevos ACODs en relación al costo de los fármacos actuales y al incremento marginal en los beneficios clínicos. En 13 reportes, los criterios de decisión no fueron reportados o no estuvieron públicamente disponibles. La mayoría de las ETS relevadas recomendaron el uso de los nuevos ACODs en FANV, donde la costo-efectividad fue un elemento importante para las recomendaciones positivas dadas por estas agencias. En Colombia y Brasil, apixabán, dabigatrán y rivaroxabán no fueron recomendadas principalmente por el alto costo de los fármacos. Singapur no recomendó dabigatrán debido a los resultados de la costo-efectividad y el impacto presupuestario. A diferencia de estos países, los altos costos de los nuevos ACOD respecto a sus comparadores no impactaron negativamente en la recomendación de Canadá, Escocia y Reino Unido, donde todos los nuevos ACOD fueron recomendados por sobre la warfarina.

Posterior a la publicación del estudio de Lopes y cols. recientemente descrito, se publicaron los estudios que se describen a continuación:

En Taiwán, Japón y Corea del Sur entre los años 2016 y 2020 se publicaron tres estudios económicos de costo efectividad acerca del uso de ACODs versus warfarina en el tratamiento de la FANV.<sup>34-36</sup> Para esto, los tres estudios realizaron una simulación utilizando modelos de Markov. Estudiaron los costos y las consecuencias aplicando un descuento que varió entre el 2 y el 5% para costos y utilidades. En el caso de Taiwán y Japón adoptaron la perspectiva del sector público, mientras que en el estudio de Corea del Sur se seleccionó una perspectiva social. Los umbrales de costo efectividad utilizados fueron desde los USD 20.000 por años de vida ajustado a calidad (AVAC) a los USD 50.000/AVAC, aproximadamente. En el caso de Taiwán, tanto el apixabán, como el dabigatrán y el rivaroxabán se presentaron como alternativas costo efectivas. En un estudio los RCEI reportados fueron de USD 4.115/AVAC, USD 6.415/AVAC y USD 4.225/AVAC para un umbral de USD 20.000/AVAC. En el estudio realizado en Japón y bajo un umbral de costo efectividad de USD 50.000/AVAC aproximadamente, rivaroxabán se presenta como una alternativa costo-efectiva versus warfarina con un RCEI de USD 27.500/AVAC aproximadamente. Finalmente en el estudio realizado en Corea del Sur y con un umbral de costo efectividad de USD 30.000/AVAC el modelo resuelve que el rivaroxabán podría ser una opción costo efectiva versus la utilización de la warfarina con un RCEI de USD 9.707 por AVAC.

Gilligan y cols. publicaron en el 2018 un estudio de comparación de costos y uso de recursos asociados a los ACV y a los sangrados para para pacientes adultos recientemente diagnosticados con FANV y recientemente tratados con dabigatrán, rivaroxabán o warfarina para los Estados Unidos.<sup>37</sup> Se midieron los costos de seguros de salud privados y Medicare. Los resultados sugieren que los pacientes con dabigatrán consumen menos recursos asociados a los sangrados y menores costos por pacientes por mes que los pacientes con rivaroxabán y menor consumo de recursos ambulatorios asociado a los ACVs, mayor consumo de recursos ambulatorios asociados a los sangrados y menores costos de sangrado por paciente por mes que los pacientes con warfarina.

En Colombia en el año 2016 se publicaron dos estudios económicos de costo efectividad acerca del uso de ACODs versus warfarina en el tratamiento de la FANV.<sup>38,39</sup> Para esto, ambos estudios realizaron una simulación utilizando modelos de Markov. Estudiaron los costos y las consecuencias aplicando un descuento del 5% para costos y utilidades. En uno de los estudios se utilizó la perspectiva del financiador del sistema de salud y en el otro, la perspectiva del sector público. Para ambos estudios, el umbral de costo efectividad utilizado fue calculado como el equivalente a 3 PIB per cápita, lo que ronda entre los \$45.000.000 y \$47.500.000 por AVAC, aproximadamente. En el estudio publicado por Traina y cols. el resultado del modelo presenta que el RCEI de dabigatrán 150 mg es de \$23.078.506/AVAC y para el dabigatrán de 110 mg es de \$34.186.731/AVAC, con lo cual ambas presentaciones se presentan como alternativas costo efectivas versus warfarina. En cambio, en el estudio publicado por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) la RCEI oscila entre los \$72.000.000 por AVAC para el dabigatrán 150 mg y \$98.000.000 por AVAC para apixaban aproximadamente. A su vez, para pacientes con falla renal, los cuales utilizan dabigatrán 110 mg, esta relación fue de \$72.000.000 por AVAC aproximadamente, finalmente para la comparación rivaroxabán versus warfarina, esta relación asciende a los \$92.000.000 aproximadamente.

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) publicó en 2016 un análisis de impacto presupuestario (AIP) de apixabán, dabigatrán y rivaroxabán comparado con warfarina para prevención de fenómenos tromboembólicos e isquémicos en pacientes con fibrilación auricular no valvular en Colombia.<sup>40</sup> Se utilizó la perspectiva de la Seguridad Social de Colombia y un horizonte temporal de 3 años. A los precios de adquisición actuales, la inclusión de dabigatran, rivaroxaban y apixaban como terapia de prevención de fenómeno tromboembólico e isquémico en pacientes adultos con FANV implicaría una inversión de COP 479.616.207.902 en el año 1 y de COP 145.201.625.581 en el año 3 (COP, peso colombiano). En el caso en el que los medicamentos del escenario nuevo sean incluidos con un precio más bajo (menor al 50% del precio actual), el impacto presupuestal se reduciría sustancialmente a COP 212.829.453.5 en el año 1 y COP 69.849.046.563 en el año 3.

La CONITEC en su reporte 195 del año 2016 evaluó la potencial incorporación al Sistema Único de Salud de Brasil del apixaban, dabigatran y rivaroxaban para pacientes con fibrilación auricular no valvular.<sup>41</sup> Uno de los componentes que tuvo en cuenta fue la asequibilidad de estos fármacos, la cual evaluó mediante la realización de un AIP. Se plantearon dos escenarios: uno suponiendo que el 30% de los pacientes con FANV recibieron la nueva tecnología (apixabán, dabigatrán o rivaroxabán) y otro escenario donde este porcentaje aumenta al 90% con un horizonte temporal de 5 años. El resultado del modelo realizado estima que la incorporación de estos fármacos generaría un incremento en los gastos de R\$ 731.392.431,00 en el escenario del 30% y R\$ 2.194.170.935,17 en el escenario del 90%. La CONITEC finalmente recomendó la no incorporación de apixabán, dabigatrán y rivaroxabán para la prevención de ACV en pacientes con FANV crónica para el Sistema Único de Salud.

Pepe Ribeiro de Souza y cols. publicaron en el 2015 un estudio costo efectividad y costo utilidad con el objetivo de comparar el dabigatrán versus warfarina en pacientes con FANV con riesgo moderado a alto de ACV isquémico o embolismo sistémico, y elegibles para el tratamiento con anticoagulantes orales para la perspectiva privada y del sistema público de Brasil.<sup>42</sup> Se realizó un modelo de Markov con una tasa de descuento para costos y utilidades de 5%. Considerando un umbral de costo efectividad de R\$ 57.048, el modelo indica que el uso de dabigatrán es costo-efectivo comparado con el tratamiento con warfarina para ambas perspectivas con un RCEI de R\$ 22.160/AVAC para el sector privado y R\$ 34.867 para el sector público.

Morais y cols. publicaron el 2014 un análisis costo efectividad sobre el rivaroxabán versus warfarina para la prevención de ACV en pacientes con FANV en Portugal.<sup>43</sup> Para esto se desarrolló un modelo de Markov donde se utilizó una perspectiva social considerando solo los costos médicos directos. Los costos y las utilidades se descontaron al 5% y se consideró un umbral de costo efectividad de € 30.000/AVAC. En este valor del umbral, con un RCEI de € 3.895/AVAC el modelo sugiere que el rivaroxaban es una alternativa costo-efectiva a la warfarina en la prevención de ACV para pacientes con FANV.

Kleintjens y cols. publicaron en el 2013 un análisis costo-efectividad para evaluar el uso de rivaroxabán versus warfarina para la prevención de ACV para pacientes con FANV con riesgo moderado a alto de ACV, y bajo la perspectiva del financiador del de salud de Bélgica.<sup>44</sup> Para esto desarrollaron un modelo de Markov donde los

costos y las utilidades fueron descontadas al 3% y 1,5% respectivamente y se considera un umbral de costo efectividad de € 35.000/AVAC. El análisis sugiere que con un RCEI de € 8.809/AVAC, la utilización de rivaroxabán es una estrategia costo-efectiva versus warfarina para la prevención de ACV en pacientes con FANV.

Harrington y cols. publicaron en el 2013 un estudio costo-efectividad de la utilización de apixabán, dabigatrán y rivaroxabán versus warfarina para la prevención de ACV en pacientes con FANV bajo una perspectiva social en los Estados Unidos.<sup>45</sup> Para esto se desarrolló un modelo de Markov donde se utilizó una tasa de descuento del 3% tanto para costos como para utilidades y un umbral costo-efectividad de USD 50.000/AVAC. El modelo sugiere que apixaban (USD 15.026/AVAC), dabigatrán (USD 11.150/AVAC) y rivaroxaban (USD 3.190/AVAC) son alternativas costo efectivas a la warfarina para pacientes con FANV con elevado riesgo de ACV.

Lee y cols. publicaron en el 2012 un análisis costo-efectividad, mediante un modelo de Markov, sobre rivaroxabán versus warfarina en pacientes con FANV y alto riesgo de ACV para los Estados Unidos.<sup>46</sup> La perspectiva de análisis fue la del financiador de salud, los costos y las utilidades se descontaron al 3% anual se utilizó un umbral de costo efectividad de USD 50.000/AVAC. Como resultado y con un RCEI de USD 27.498/AVAC, el modelo sugiere que la utilización de rivaroxabán podría ser una alternativa costo-efectiva versus warfarina en la prevención de ACV para pacientes con FANV.

### Argentina

Giorgi y cols. publicaron en el 2015 un estudio costo-efectividad de apixabán versus warfarina para pacientes con FANV elegibles para anticoagulantes orales en la Argentina.<sup>47</sup> Los autores desarrollaron un modelo de Markov en el cual se simuló una cohorte hipotética de 1000 individuos. El horizonte temporal fue definido como la expectativa de vida y se utilizó una tasa de descuento del 5% para costos y utilidades. Se consideró la perspectiva del sistema de salud de la Argentina. El umbral costo-efectividad fue calculado como 1 PIB per cápita, definiéndose en el estudio de USD 11.558. Como resultado del modelo, la utilización de apixabán en una cohorte de 1000 individuos generaría una disminución de 24 ACVs (isquémicos y hemorrágicos), 41 sangrados mayores, y 26 muertes asociadas a eventos cardiovasculares. Este estudio estima que la utilización de apixabán es costo-efectiva versus warfarina para el manejo de la FANV presentando un RCEI de USD 786,08 por año de vida ajustado por calidad.

Ferrante publicó en 2013 un estudio costo-efectividad del dabigatrán versus warfarina en la prevención de ACV para pacientes con FA bajo la perspectiva del financiador de la seguridad social y el sector privado de la Argentina.<sup>48</sup> Para esto, se desarrolló un modelo de Markov donde se simuló una cohorte de pacientes de 65 años o más con FA y riesgo incrementado de ACV con indicación de anticoagulante. Los estados de salud incorporados al modelo fueron la FA sin eventos embólicos, ACV isquémicos leves-graves, ACV hemorrágicos leve, moderado-grave y muerte. Se utilizó un horizonte temporal de 20 años y una tasa de descuento del 3% ajustada por inflación. Según el autor, el dabigatrán resultó una opción costo-efectiva en comparación a la warfarina sin embargo, no explicita el umbral de costo-efectividad sobre el cual compara el ratio de costo-efectividad incremental resultante del análisis.

No se encontraron estudios que hayan evaluado la costo-efectividad, el impacto presupuestario y/o el uso de recursos del rivaroxabán versus AVK para la Argentina.

## IMPACTO PRESUPUESTARIO/ESTIMACIÓN DE COSTOS

En esta sección se presentan los insumos relevantes para la realización del modelo de AIP y los resultados obtenidos. En primera instancia, se presenta la tabla de costos de adquisición anual y el costo incremental del seguimiento hematológico por tipo de fármaco y como ACODs en conjunto para el sistema de salud de la Argentina para el escenario de primera línea (elección de ACODs por sobre AVK, según tasas de mercado).

**Tabla 5. Costos de adquisición y seguimiento por tipo de fármaco y como ACODs en conjunto. En pesos argentinos de octubre 2020. Precio de salida de laboratorio.**

Concepto	Apixaban	Dabigatran	Rivaroxaban	Acenocumarol
Adquisición de drogas (1)	\$61.541	\$76.532	\$65.393	\$9.037
Seguimiento hematológico incremental (2)	\$0	\$0	\$0	\$6.808

Notas: (1): El costo de adquisición para el escenario de los ACODs en conjunto se calcula como un promedio ponderado de cada uno de los costos de adquisición por la cuota de mercado de cada año. (2): El seguimiento hematológico incremental se compone de una consulta médica y un coagulograma extra por mes.

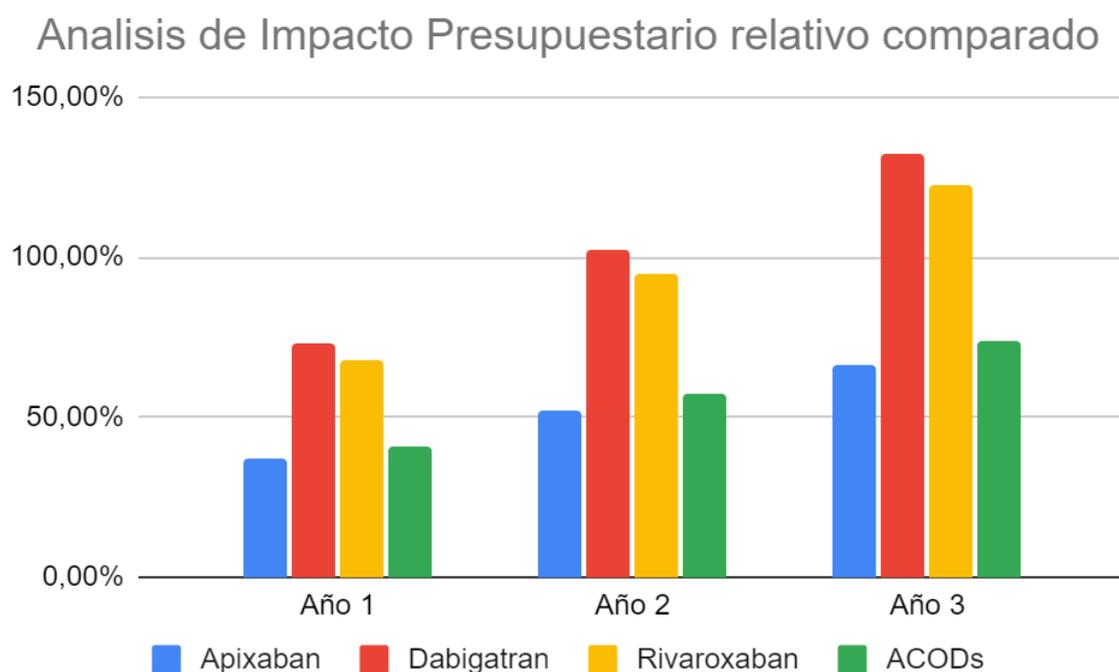
A continuación se presentan los resultados del AIP realizado para la evaluación del impacto financiero de la potencial cobertura de uno o todos los ACODs versus acenocumarol bajo la perspectiva del sistema de salud de la Argentina en su conjunto.

**Tabla 6. Análisis de Impacto Presupuestario. Resumen de resultados. ACODs vs acenocumarol. Pesos argentinos de octubre 2020. Precio de salida de laboratorio.**

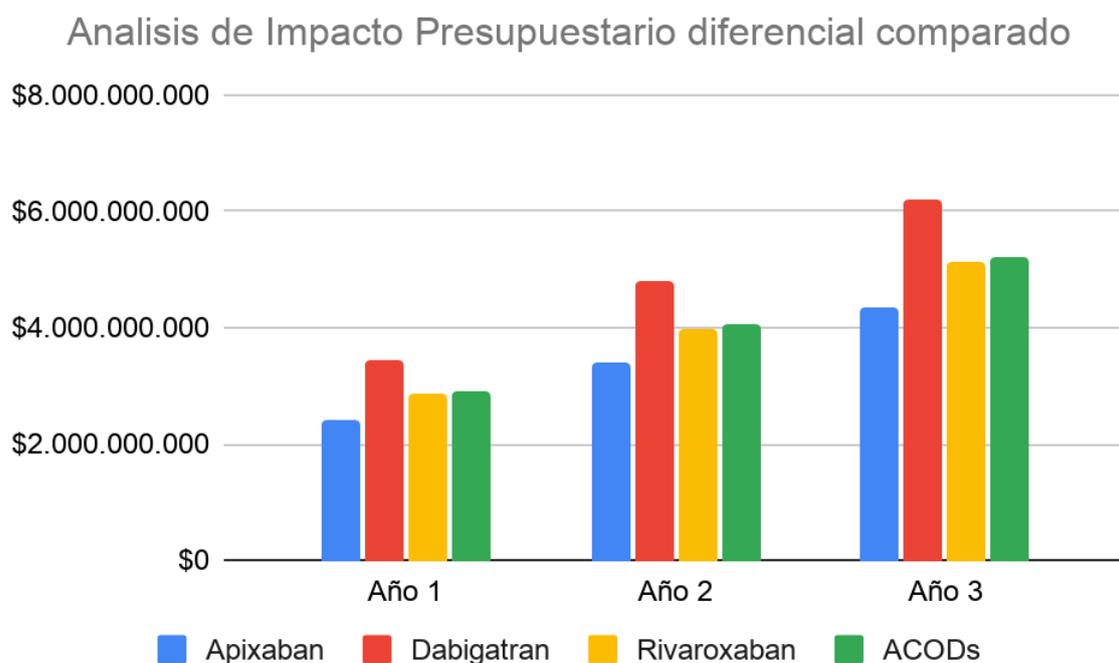
Intervención	Comparador	Resultado	Año 1	Año 2	Año 3
Apixaban	Acenocumarol	Costo nuevo escenario	\$8.978.963.691	\$9.949.442.824	\$10.919.921.956
		Costo escenario actual	\$6.552.765.859	\$6.552.765.859	\$6.552.765.859
		AIP Diferencial	\$2.426.197.832	\$3.396.676.964	\$4.367.156.097
		AIP/Gasto en Salud	0,11%	0,15%	0,20%
		AIP Relativo	37,03%	51,84%	66,65%
		AIP PMPM	\$4,46	\$6,24	\$8,02
Dabigatran	Acenocumarol	Costo nuevo escenario	\$8.131.550.625	\$9.507.696.515	\$10.883.842.405
		Costo escenario actual	\$4.691.185.900	\$4.691.185.900	\$4.691.185.900
		AIP Diferencial	\$3.440.364.725	\$4.816.510.615	\$6.192.656.505
		AIP/Gasto en Salud	0,15%	0,22%	0,28%
		AIP Relativo	73,34%	102,67%	132,01%
		AIP PMPM	\$6,32	\$8,85	\$11,37
Rivaroxaban	Acenocumarol	Costo nuevo escenario	\$7.044.608.178	\$8.184.814.539	\$9.325.020.900
		Costo escenario actual	\$4.194.092.276	\$4.194.092.276	\$4.194.092.276
		AIP Diferencial	\$2.850.515.902	\$3.990.722.263	\$5.130.928.624
		AIP/Gasto en Salud	0,13%	0,18%	0,23%
		AIP Relativo	67,97%	95,15%	122,34%
		AIP PMPM	\$5,23	\$7,33	\$9,42
ACODs	Acenocumarol	Costo nuevo escenario	\$9.941.476.388	\$11.098.123.149	\$12.254.769.911
		Costo escenario actual	\$7.049.859.484	\$7.049.859.484	\$7.049.859.484
		AIP Diferencial	\$2.891.616.904	\$4.048.263.666	\$5.204.910.427
		AIP/Gasto en Salud	0,13%	0,18%	0,23%
		AIP Relativo	41,02%	57,42%	73,83%
		AIP PMPM	\$5,31	\$7,43	\$9,56

Notas: ACOD: anticoagulantes orales directos; AIP: análisis de impacto presupuestario; PMPM: por miembro por mes.

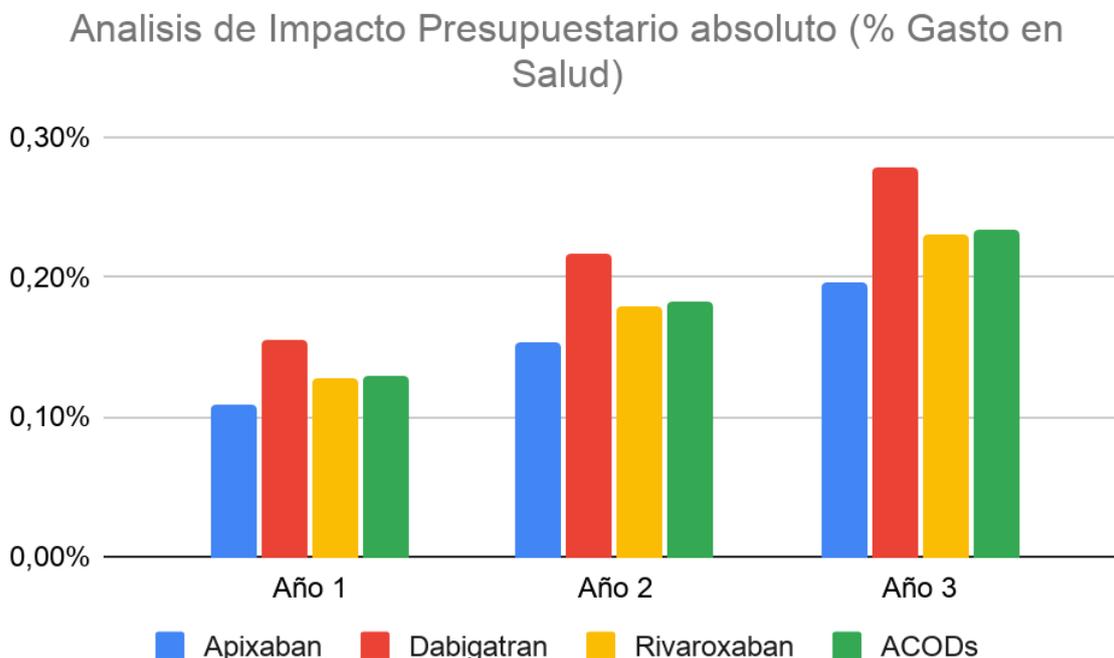
**Figura 2. Impactos presupuestarios relativos comparados. ACODs versus acenocumarol en comparación individual y en conjunto. Pesos argentinos de octubre 2020. Precio de salida de laboratorio.**



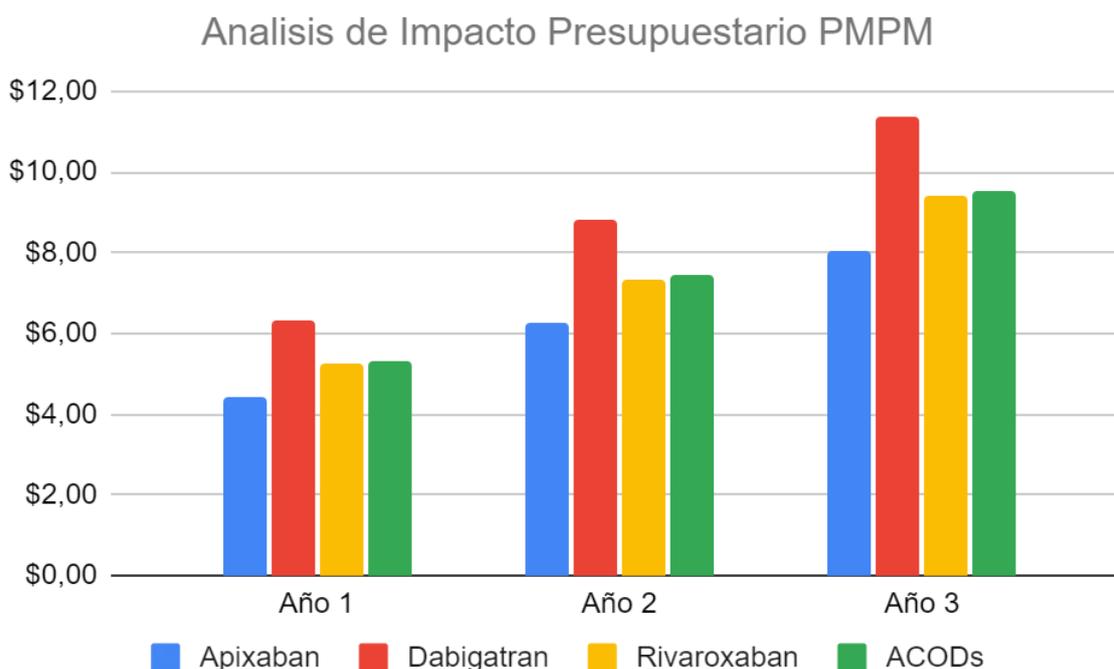
**Figura 3. Impactos presupuestarios diferenciales comparados. ACODs versus acenocumarol en comparación individual y en conjunto. Pesos argentinos de octubre 2020. Precio de salida de laboratorio.**



**Figura 4. Impactos presupuestarios diferencial como porcentaje del gasto en salud nacional. ACODs versus acenocumarol en comparación individual y en conjunto. Pesos argentinos de octubre 2020. Precio de salida de laboratorio.**



**Figura 5. Impactos presupuestarios diferencial por miembro por mes (PMPM). ACODs versus acenocumarol en comparación individual y en conjunto. Pesos argentinos de octubre 2020. Precio de salida de laboratorio.**

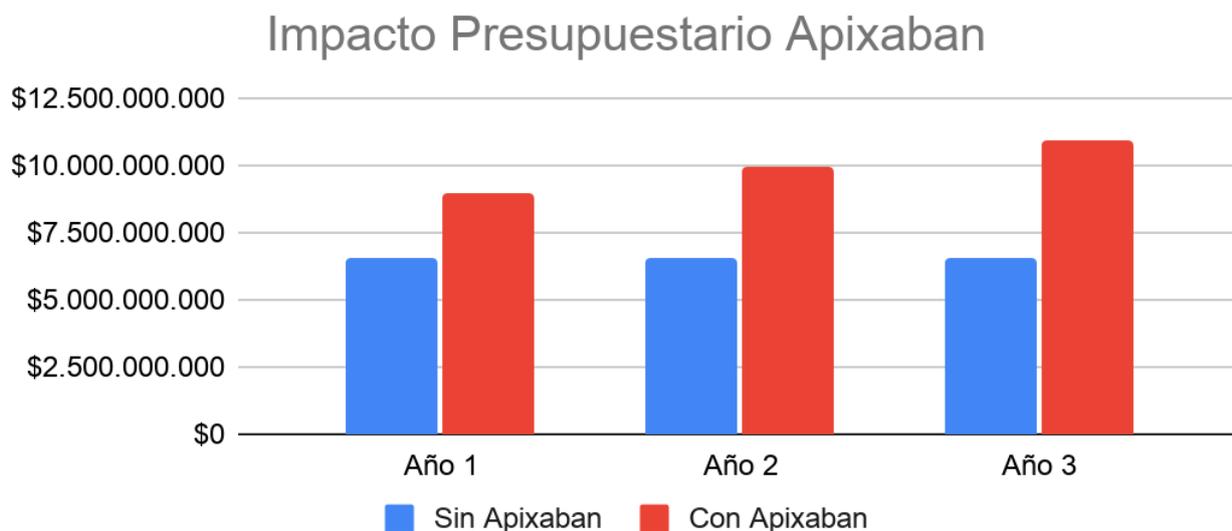


A continuación se presentan los resultados desagregados por tipo de comparación haciendo foco en los componentes determinantes del resultado.

**Apixabán vs acenocumarol:**

El impacto presupuestario absoluto de incorporar apixaban genera un incremento en el gasto actual del 37,03% para el primer año y 66,65% para el tercero. Esto se debe principalmente a la diferencia de los costos de adquisición de los fármacos (apixabán: ARS 61.541 vs acenocumarol: ARS 9.037 por paciente-año) y los pocos ahorros generados por estos fármacos (ARS 1.223 por paciente-año en hemorragias intracerebrales y ARS 2.928 por paciente-año en sangrados mayores). Como porcentaje del gasto en salud, este incremento ronda el 0,15% promedio para los tres años.

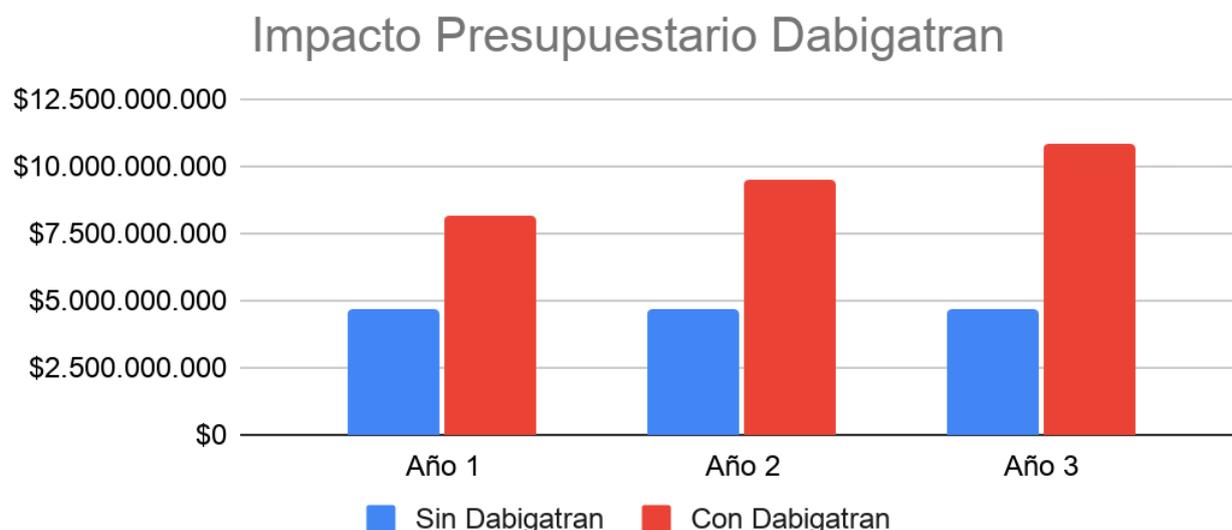
**Figura 6. Impacto presupuestario apixabán. Pesos argentinos de octubre 2020. Precio de salida de laboratorio.**



**Dabigatrán vs acenocumarol:**

El impacto presupuestario absoluto de incorporar dabigatrán genera un incremento en el gasto actual del 73,34% para el primer año y 132,01% para el tercero. Esto se debe principalmente a la diferencia de los costos de adquisición de los fármacos (dabigatrán: ARS 76.532 vs acenocumarol: ARS 9.037 por paciente-año) y los pocos ahorros generados por este fármaco (ARS 511 por paciente-año en ACVs isquémicos). Como porcentaje del gasto en salud, este incremento ronda el 0,22% promedio para los tres años.

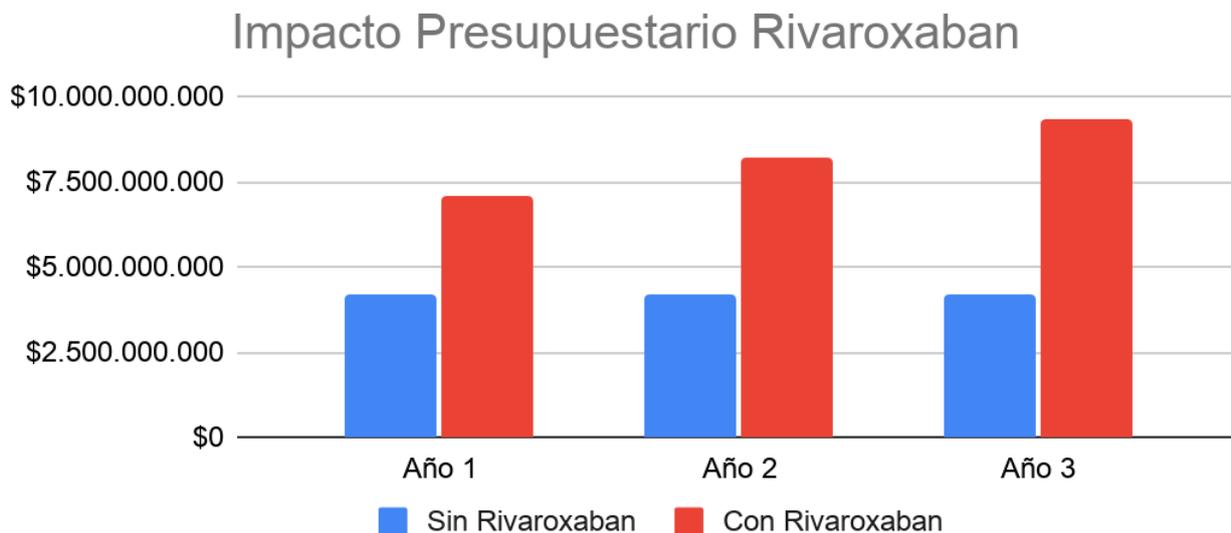
**Figura 7. Impacto presupuestario dabigatrán. Pesos argentinos de octubre 2020. Precio de salida de laboratorio.**



### Rivaroxabán vs acenocumarol:

El impacto presupuestario absoluto de incorporar rivaroxabán genera un incremento en el gasto actual del 67,97% para el primer año y 122,34% para el tercero. Esto se debe principalmente a la diferencia de los costos de adquisición de los fármacos (rivaroxabán: ARS 65.393 vs acenocumarol: ARS 9.037 por paciente-año) y los pocos ahorros generados por el fármaco (ARS 738 por paciente-año en hemorragias intracerebrales). Como porcentaje del gasto en salud, este incremento ronda el 0,18% promedio para los tres años.

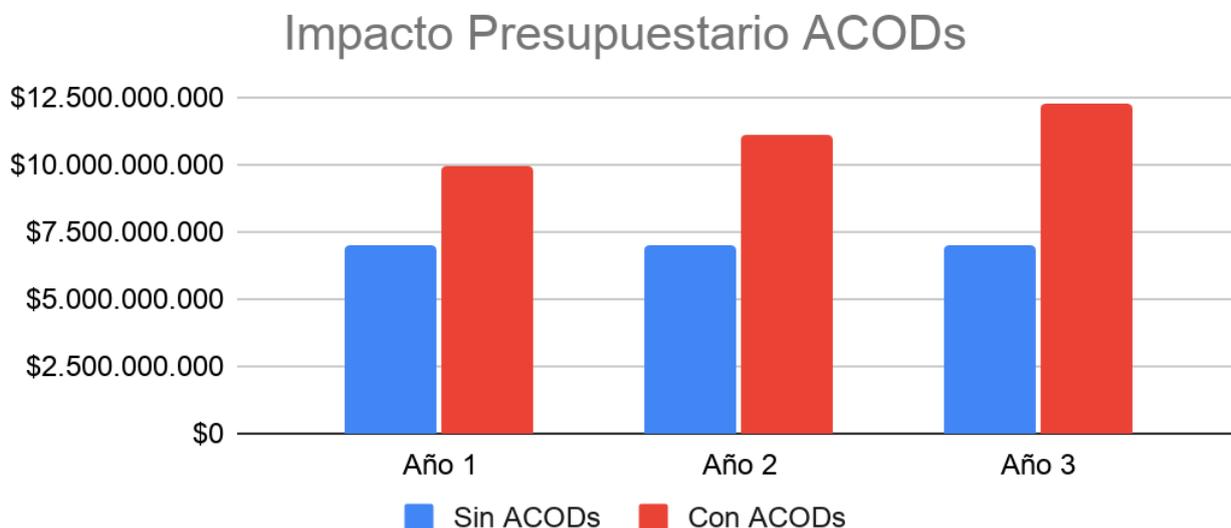
**Figura 8. Impacto presupuestario rivaroxabán. Pesos argentinos de octubre 2020. Precio de salida de laboratorio.**



### ACODs vs acenocumarol:

El impacto presupuestario absoluto de incorporar apixabán, dabigatrán y rivaroxabán en conjunto versus acenocumarol genera un incremento en el gasto actual del 41,02% para el primer año y 73,83% para el tercero. Esto se debe principalmente a la diferencia de los costos de adquisición de los fármacos y los pocos ahorros generados por este conjunto de fármacos (ARS 2.463 por paciente-año como resultado de los diferentes eventos de salud en conjunto). Como porcentaje del gasto en salud, este incremento ronda el 0,18% promedio para los tres años.

**Figura 9. Impacto presupuestario anticoagulantes orales directos. Pesos argentinos de octubre 2020. Precio de salida de laboratorio.**



**Escenario alternativo ACODs vs AVK para pacientes fuera de rango de anticoagulación con precio de salida de laboratorio.**

A continuación se presentan los resultados del análisis de impacto presupuestario realizado para la evaluación del impacto financiero de la potencial cobertura de uno o todos los ACODs versus acenocumarol bajo la perspectiva del sistema de salud de la Argentina en su conjunto para el escenario de los individuos con indicación de ACODs en segunda línea, por presentar tratamiento con AKV con TER menor a 60%.

Los principales cambios de este escenario se encuentran en que solo el 35% de la población elegible en el escenario de primera línea es candidata a recibir las tecnologías y que los pacientes generan un 50% más de costos en el seguimiento hematológico por año.

**Tabla 7. Resumen de Análisis de Impacto Presupuestario. ACODs vs acenocumarol. Pesos argentinos de octubre 2020. Precio de salida de laboratorio.**

Intervención	Comparador	Resultado	Año 1	Año 2	Año 3
Apixaban	Acenocumarol	Costo nuevo escenario	\$3.351.362.344	\$3.663.200.033	\$3.975.037.723
		Costo escenario actual	\$2.571.768.120	\$2.571.768.120	\$2.571.768.120
		AIP Diferencial	\$779.594.224	\$1.091.431.913	\$1.403.269.603
		AIP/Gasto en Salud	0,04%	0,05%	0,06%
		AIP Relativo	30,31%	42,44%	54,56%
		AIP PMPM	\$1,43	\$2,00	\$2,58
Dabigatran	Acenocumarol	Costo nuevo escenario	\$3.054.767.771	\$3.508.588.825	\$3.962.409.880
		Costo escenario actual	\$1.920.215.135	\$1.920.215.135	\$1.920.215.135
		AIP Diferencial	\$1.134.552.636	\$1.588.373.691	\$2.042.194.745
		AIP/Gasto en Salud	0,05%	0,07%	0,09%
		AIP Relativo	59,08%	82,72%	106,35%
		AIP PMPM	\$2,08	\$2,92	\$3,75
Rivaroxaban	Acenocumarol	Costo nuevo escenario	\$2.674.337.914	\$3.045.580.134	\$3.416.822.353
		Costo escenario actual	\$1.746.232.366	\$1.746.232.366	\$1.746.232.366
		AIP Diferencial	\$928.105.548	\$1.299.347.768	\$1.670.589.987
		AIP/Gasto en Salud	0,04%	0,06%	0,08%
		AIP Relativo	53,15%	74,41%	95,67%
		AIP PMPM	\$1,70	\$2,39	\$3,07
ACODs	Acenocumarol	Costo nuevo escenario	\$3.688.241.788	\$4.065.238.147	\$4.442.234.507
		Costo escenario actual	\$2.745.750.889	\$2.745.750.889	\$2.745.750.889
		AIP Diferencial	\$942.490.899	\$1.319.487.259	\$1.696.483.618
		AIP/Gasto en Salud	0,04%	0,06%	0,08%
		AIP Relativo	34,33%	48,06%	61,79%
		AIP PMPM	\$1,73	\$2,42	\$3,12

Notas: ACOD: anticoagulantes orales directos; AIP: análisis de impacto presupuestario; PMPM: por miembro por mes.

*Escenarios ACODs versus AVK para pacientes en primera línea y para pacientes fuera de rango de anticoagulación con precio de adquisición de las tecnologías valuadas a precio de venta al público.*

A continuación se presentan los resultados del análisis de impacto presupuestario realizado para la evaluación del impacto financiero de la potencial cobertura de uno o todos los ACODs versus acenocumarol como primera línea de tratamiento y para pacientes fuera de rango de anticoagulación con AVK con el precio de adquisición de las tecnologías valuadas a precio de venta al público bajo la perspectiva del sistema de salud de la Argentina en su conjunto.

**Tabla 8. Resumen de Análisis de Impacto Presupuestario. ACODs vs acenocumarol escenario primera línea. Pesos argentinos de octubre 2020. Precio de venta al público.**

Intervención	Comparador	Resultado	Año 1	Año 2	Año 3
Apixaban	Acenocumarol	Costo nuevo escenario	\$12.884.619.432	\$14.780.345.176	\$16.676.070.921
		Costo escenario actual	\$8.145.305.070	\$8.145.305.070	\$8.145.305.070
		AIP Diferencial	\$4.739.314.362	\$6.635.040.106	\$8.530.765.851
		AIP/Gasto en Salud	0,21%	0,30%	0,38%
		AIP Relativo	58,18%	81,46%	104,73%
		AIP PMPM	\$8,70	\$12,19	\$15,67
Dabigatran	Acenocumarol	Costo nuevo escenario	\$12.697.635.448	\$15.263.199.584	\$17.828.763.719
		Costo escenario actual	\$6.283.725.111	\$6.283.725.111	\$6.283.725.111
		AIP Diferencial	\$6.413.910.338	\$8.979.474.473	\$11.545.038.608
		AIP/Gasto en Salud	0,29%	0,40%	0,52%
		AIP Relativo	102,07%	142,90%	183,73%
		AIP PMPM	\$11,78	\$16,49	\$21,20
Rivaroxaban	Acenocumarol	Costo nuevo escenario	\$11.119.985.825	\$13.253.327.560	\$15.386.669.295
		Costo escenario actual	\$5.786.631.486	\$5.786.631.486	\$5.786.631.486
		AIP Diferencial	\$5.333.354.338	\$7.466.696.074	\$9.600.037.809
		AIP/Gasto en Salud	0,24%	0,34%	0,43%
		AIP Relativo	92,17%	129,03%	165,90%
		AIP PMPM	\$9,79	\$13,71	\$17,63
ACODs	Acenocumarol	Costo nuevo escenario	\$14.123.849.125	\$16.316.429.297	\$18.509.009.469
		Costo escenario actual	\$8.642.398.694	\$8.642.398.694	\$8.642.398.694
		AIP Diferencial	\$5.481.450.430	\$7.674.030.603	\$9.866.610.775
		AIP/Gasto en Salud	0,25%	0,35%	0,44%
		AIP Relativo	63,43%	88,80%	114,17%
		AIP PMPM	\$10,07	\$14,09	\$18,12

Notas: ACOD: anticoagulantes orales directos; AIP: análisis de impacto presupuestario; PMPM: por miembro por mes.

**Tabla 9. Resumen de Análisis de Impacto Presupuestario. ACODs vs acenocumarol escenario pacientes fuera de rango de anticoagulación. Pesos argentinos de octubre 2020. Precio de venta al público.**

Intervención	Comparador	Resultado	Año 1	Año 2	Año 3
Apixaban	Acenocumarol	Costo nuevo escenario	\$4.718.341.853	\$5.354.015.857	\$5.989.689.861
		Costo escenario actual	\$3.129.156.844	\$3.129.156.844	\$3.129.156.844
		AIP Diferencial	\$1.589.185.009	\$2.224.859.013	\$2.860.533.017
		AIP/Gasto en Salud	0,07%	0,10%	0,13%
		AIP Relativo	50,79%	71,10%	91,42%
		AIP PMPM	\$2,92	\$4,09	\$5,25
Dabigatran	Acenocumarol	Costo nuevo escenario	\$4.652.897.459	\$5.523.014.899	\$6.393.132.340
		Costo escenario actual	\$2.477.603.858	\$2.477.603.858	\$2.477.603.858
		AIP Diferencial	\$2.175.293.601	\$3.045.411.041	\$3.915.528.482
		AIP/Gasto en Salud	0,10%	0,14%	0,18%
		AIP Relativo	87,80%	122,92%	158,04%
		AIP PMPM	\$3,99	\$5,59	\$7,19
Rivaroxaban	Acenocumarol	Costo nuevo escenario	\$4.100.720.091	\$4.819.559.691	\$5.538.399.292
		Costo escenario actual	\$2.303.621.090	\$2.303.621.090	\$2.303.621.090
		AIP Diferencial	\$1.797.099.001	\$2.515.938.602	\$3.234.778.202
		AIP/Gasto en Salud	0,08%	0,11%	0,15%
		AIP Relativo	78,01%	109,22%	140,42%
		AIP PMPM	\$3,30	\$4,62	\$5,94
ACODs	Acenocumarol	Costo nuevo escenario	\$5.152.072.246	\$5.891.645.299	\$6.631.218.352
		Costo escenario actual	\$3.303.139.613	\$3.303.139.613	\$3.303.139.613
		AIP Diferencial	\$1.848.932.633	\$2.588.505.687	\$3.328.078.740
		AIP/Gasto en Salud	0,08%	0,12%	0,15%
		AIP Relativo	55,98%	78,37%	100,76%
		AIP PMPM	\$3,40	\$4,75	\$6,11

Notas: ACOD: anticoagulantes orales directos; AIP: análisis de impacto presupuestario; PMPM: por miembro por mes. Para completar el análisis general y dar parámetros adicionales al trabajo de valoración por parte de la Mesa de Recomendaciones, se establecieron estimaciones presupuestarias de referencia en el sistema de salud argentino (gasto en salud total del país, gasto en salud per cápita y haberes jubilatorios mínimos) de acuerdo al reporte realizado por la Dirección de Economía de la Salud del Ministerio de Salud de la Nación ([www.argentina.gob.ar/banco-de-recursos-para-investigar/umbral-de-costo-efectividad-para-la-evaluacion-de-tecnologias](http://www.argentina.gob.ar/banco-de-recursos-para-investigar/umbral-de-costo-efectividad-para-la-evaluacion-de-tecnologias)). A partir de estimaciones de Producto Interno Bruto y de Gasto Total en Salud en Argentina, se proyectó un gasto en salud total de AR\$ 3.463 millones para 2020; por extrapolación de referencias internacionales se definió como límite para la incorporación de una innovación tecnológica en salud a una variación de 0,015% en el gasto total en salud. Como valores adicionales para referir el impacto en términos de costo de oportunidad se definieron el gasto total en salud per cápita (AR\$ 77.060,4) y el valor del haber jubilatorio mínimo anualizado (AR\$ 235.675,3 – (Resolución N°325/BONA agosto 2020)).

## RECOMENDACIONES Y POLÍTICAS DE COBERTURA

Las Guías de Práctica Clínica (GPC) de las principales sociedades científicas relevadas de Estados Unidos (Colegio Americano de Cardiología/Asociación Estadounidense del Corazón/Sociedad de Ritmo Cardíaco, sus siglas del inglés *American College of Cardiology/American Heart Association/Heart Rhythm Society*; 2019) y de Europa, como la Grupo de trabajo para el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC, su sigla del inglés *European Society of Cardiology*; 2020); recomiendan como tratamiento preventivo de embolismo secundario a FANV a los ACODs como primera línea de tratamiento por sobre la warfarina.<sup>49,50</sup> En consonancia con estas sociedades, las GPC de los sistemas de salud de Australia, Nueva Zelanda y Canadá (2018) realizan las mismas recomendaciones.<sup>51,52</sup> En pacientes que ya reciben warfarina con RIN estable en rango terapéutico, sin complicaciones hemorrágicas y que no soliciten un cambio en la terapia anticoagulante, la recomendación de uso de un ACOD es más débil.

Las GPC del Reino Unido (Guías 249, 256 y 275; año 2014) recomiendan el uso de ACODs para pacientes con FANV, dado que poseen la ventaja por sobre la warfarina de no requerir monitoreo con RIN para el seguimiento.<sup>53</sup> Recomiendan que la decisión sobre comenzar el tratamiento con warfarina, apixaban, dabigatran y rivaroxaban debe tomarse después de una discusión informada entre el médico y el paciente sobre los riesgos y beneficios de cada terapia. Para las personas que toman warfarina, los riesgos y beneficios potenciales de cambiar a ACODs deben considerarse teniendo en cuenta la estabilidad del RIN.

La Sociedad Argentina de Cardiología (SAC) en su consenso sobre fibrilación auricular publicado en 2015, recomienda a los inhibidores directos de la trombina y del factor Xa como una alternativa válida a los antagonistas de la vitamina K, excepto cuando estén contraindicados (Nivel de evidencia A).<sup>54</sup>

En relación a los aspectos de cobertura, es importante destacar que la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó en 2019 una lista de medicamentos considerados esenciales para la población por su respaldo de evidencia científica y perfil favorable en relación al costo-beneficio, entre los cuales se incluyen a los ACOD (apixabán, dabigatrán, rivaroxabán) para la prevención del ACV y el embolismo sistémico en pacientes con FANV.<sup>55</sup> Respecto de las políticas de cobertura, tanto países de altos y bajos ingresos basan en parte la cobertura de la tecnología en el resultado de estudios de costo-efectividad. Como fuera destacado en el apartado de evidencia económica, la RS de ETS publicada en 2020 por Lopes y cols evidenció que, teniendo en cuenta umbrales de entre USD 20.000 y 50.000, se recomienda apixabán en 10/12 (83%) países, dabigatrán en 9/13 (69%) países y rivaroxabán en 10/13 (76%) sobre warfarina.<sup>33</sup> Financiadores de salud estadounidenses públicos y privados (Medicare, Aetna, Primera Blue Cross) cubren la tecnología para prevención de eventos embólicos en pacientes con FANV.<sup>56-58</sup> El sistema de salud canadiense cubre el uso de ACODs para el tratamiento de pacientes en FANV sólo como tratamiento de segunda línea dado que no han demostrado mayor efectividad presentando un costo más alto que el uso de warfarina como primer línea de tratamiento.<sup>59</sup> El sistema de salud francés no cubre el uso de ACODs en 1ra línea para la prevención de eventos trombóticos asociados a FANV; destacan que los ACODs no tienen un claro perfil de superioridad respecto de los AVK (las pruebas de hemostasia de rutina no reflejan el nivel de anticoagulación, presentan susceptibilidad a complicaciones por olvido de dosis por vida media corta, dificultad al acceso al uso de antidotos).<sup>60</sup> Los financiadores de salud relevados de América Latina, (Perú, Colombia, Brasil, Uruguay, Chile) no cubren los ACODs para ninguna de las indicaciones aprobadas por las agencias regulatorias.<sup>61-65</sup> En Argentina, no se encuentra contemplado su uso en el Programa Médico Obligatorio ni se recupera a través del Sistema Único de Reintegro.<sup>66</sup> La tabla 10 resume información respecto de las políticas de cobertura de los países relevados.

**Tabla 10. Anticoagulantes orales directos y políticas de cobertura según países.**

País	ACODs aprobados	Cobertura	Comentario/Justificación sobre la decisión	Referencias
Argentina	Si	No	NR	NA
Australia	Si	Si	Costos	Lopes y cols. 2020
Brasil	Si	No	Costos	Lopes y cols. 2020
Colombia	Si	No	Costos	Lopes y cols. 2020
Canadá	Si	Si (2° línea)	Información clínica y costos	Lopes y cols. 2020
EE.UU	Si	Si	Costos	Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS)
Francia	NA	Si (2° línea)	Información clínica: heterogeneidad en metodología de estudios y poblaciones evaluadas	Lopes y cols. 2020
España	Si	NR		Lopes y cols. 2020
Holanda	Si	Si	Información clínica: eficacia y seguridad	Lopes y cols. 2020
Inglaterra	Si	Si	Información clínica y datos de costos de monitoreo de RIN	Lopes y cols. 2020
Irlanda	Si	Si	NR	Lopes y cols. 2020
Singapur	Si	No	Costos	Lopes y cols. 2020
Suiza	Si	Si	Costos	Lopes y cols. 2020

Notas: ACODs: anticoagulantes orales directos; NA: no aplica; NR: no reportado.

# APORTES DE LA SOCIEDAD CIVIL Y CIENTÍFICA

Con el objeto de reunir todas los enfoques posibles y ordenar sus aportes de manera sistematizada, diferentes actores de la sociedad civil y científica fueron convocados desde la Coordinación General de la CONETEC para su participación en el proceso de evaluación, tanto para brindar información a los Grupos de Trabajo como a través de mecanismos concretos (formularios web, exposición y/o votación en reuniones de Mesa Técnica) de acuerdo a lo descrito en los puntos 4.7 y 4.8 del Manual Operativo de Estructura y Funcionamiento (Documento Técnico N° 1).

## PARTICIPACIÓN DE LOS PACIENTES

Para esta instancia se pusieron a disposición 4 (tres) modelos de participación:

- A. Formulario web de acceso abierto y directo (disponible en la página web CONETEC)
- B. Formulario específico (enviado al listado de asociaciones de pacientes)
- C. Exposición de pacientes expertos (sobre su experiencia personal y visión particular ante representantes de la Mesa Técnica).
- D. Votación en el marco de Valor de la Mesa Técnica (2 votos)

A pesar de la disponibilidad de los recursos brindados y las invitaciones formales de participación, no se recibieron aportes en las opciones A, B y C. Dos miembros en representación de los pacientes participaron con su votación en el Marco de Valor de la Mesa Técnica.

## PARTICIPACIÓN DE LAS SOCIEDADES CIENTÍFICAS

Para esta instancia se pusieron a disposición 3 (tres) modelos de participación:

- A. Formulario específico (enviado al listado de sociedades científicas)
- B. Discusión en las reuniones de Mesa Técnica
- C. Votación en el marco de Valor de la Mesa Técnica (1 voto)

Las sociedades científicas participaron del proceso de evaluación a través del llenado de un formulario específico de CONETEC. El formulario fue completado por profesionales miembros de la Comisión de Hemostasia y Trombosis de la Sociedad Argentina de Hematología (SAH) y por profesionales del Consejo de Cardiología Clínica y Terapéutica "Dr. Tiburcio Padilla" y del Consejo de Stroke de la Sociedad Argentina de Cardiología (SAC).

Las preguntas del formulario se presentan agrupadas en cinco dominios de aspectos relacionados a: **Pacientes, Beneficios y Riesgos, Evidencia, Costos y Organización Asistencial.**

De esta contribución los especialistas destacan, en relación al dominio relacionado a **pacientes**, que la FA es una causa considerable de deterioro de calidad de vida, tanto por los síntomas clínicos y psico-emocionales que genera, en particular con la ocurrencia de un ACV, como también por las potenciales complicaciones que conlleva su tratamiento anticoagulante, la asiduidad de los controles que el mismo requiere, el riesgo de sangrados y la potencial interacción con otros fármacos comunes al grupo etario. Respecto de los **beneficios y riesgos**, destacan que el uso de ACODs requieren controles con menor periodicidad en comparación con los AVK y que se administran en dosis fijas, ajustados al aclaramiento de creatinina, edad y peso, dependiendo de cuál se utilice. Asimismo hacen referencia a su menor interacción con otros fármacos, alimentos y menor riesgo de sangrado cerebral, estando todos contraindicados en embarazo y lactancia. Así mismo se destacan sus beneficios en la reducción de la mortalidad, la tasa de stroke y sangrados mayores. La SAH plantea que los pacientes que más se benefician son aquellos que con los AVK tienen tiempos en **rango terapéuticos menores al 65% y los pacientes que viven alejados de un centro de salud y no tienen acceso a clínicas de anticoagulación.** En relación a la **evidencia** consideran

que en la actualidad es de calidad y completa, aunque se destaca la necesidad de contar con más evidencia sobre su uso en condiciones de vida real. Desde la SAH se plantea a modo de hipótesis/duda que espaciar las visitas al médico podrían generar menor adherencia; por otra parte se plantea la existencia de dificultad para acceder a los antídotos y revertir el efecto anticoagulante en situaciones de urgencia. En relación al dominio **costos**, al ser el precio ampliamente superior al de los AVK, se plantea a partir de este punto una potencial limitante para su uso y/o adherencia a largo plazo, aunque la SAC cita los estudios de Giorgi y Ferrante revisados previamente en relación a un adecuado resultado de costo-efectividad en nuestro país. En el apartado de **organización asistencial** consideran que la incorporación de la nueva tecnología podría influir positivamente, beneficiaría la calidad de vida de los pacientes, agilizaría la atención y de acuerdo con la evidencia científica aportaría mejor calidad terapéutica. Los miembros de la SAC citan que estos fármacos se encuentran incluidos en el listado de medicamentos esenciales de la OMS. Por otra parte, la SAH considera que es riesgosa la indicación y seguimiento de los pacientes con ACOD por parte de médicos no especializados en el manejo de la anticoagulación, como ante la idea errónea de la no necesidad de supervisión de pruebas de laboratorio como sinónimo de no necesidad de supervisión médica, destacan que los pacientes que reciban estas tecnologías deben recibir el mensaje frecuente de que están anticoagulados. Se finaliza la sección de comentarios finales con la siguiente frase: *“Se sugiere que los ACODs reciban el mismo tratamiento que otros anticoagulantes en cuanto a su inclusión dentro del listado de medicación crónica que recibe un 70% de descuento”*.

## PARTICIPACIÓN DE ÁREAS ESPECÍFICAS DEL MINISTERIO DE SALUD

Para esta instancia se pusieron a disposición 3 (tres) modelos de participación:

- A. Formulario específico (enviado al listado de sociedades científicas)
- B. Discusión en las reuniones de Mesa Técnica
- C. Votación en el marco de Valor de la Mesa Técnica (1 voto)

El Programa Nacional de Prevención de las Enfermedades Cardiovasculares del Ministerio de Salud de la Nación fue la instancia que participó del proceso de evaluación.

De esta contribución se destacan, en relación al dominio relacionado a **pacientes**, que la FA afecta la calidad de vida debido a la propia arritmia, generando palpitaciones molestas, disnea o un aumento de la morbilidad; como las consecuencias derivadas del tratamiento con AVK, con incremento en el riesgo de sangrados, interacciones farmacológicas y alimentarias, necesidad de controles mensuales del coagulograma, correcciones frecuentes de las dosis e intervalos entre dosis. Entre los **beneficios y riesgos**, destacan que los ACODs sean probablemente más efectivos que los AVK en términos de reducción en el riesgo de ACV isquémico y otros eventos embólicos, que generan temor en los pacientes y afectarían seriamente su calidad de vida. También, los ACODs son probablemente al menos tan seguros como la warfarina en términos de sangrado, aunque dabigatrán, apixaban y el rivaroxabán probablemente presenten menor riesgo de sangrados intracraneales y así podrían ser preferidos por los pacientes para no padecer un ACV hemorrágico, que son de mayor gravedad que los ACV isquémicos, y que genera temor en un paciente para aceptar ser anticoagulado. También, es probable que aquellos pacientes con efectos muy estables del tratamiento con AVK obtengan ventajas marginales al cambiar por un ACOD, aunque los pacientes con RIN lábil, es decir con tiempo en rango terapéutico menor al 60% o interacciones problemáticas con otros fármacos, puedan beneficiarse en una magnitud mayor. Respecto a la **evidencia** en torno a los ACODs es considerada por los cardiólogos como muy robusta y en esa línea concluyó la ETS aportada. Se cuenta con varios ensayos clínicos aleatorizados, la mayoría de los cuales tienen más de cinco años de concluidos. La cobertura de estos fármacos se presenta como dispar en los diferentes países y esto responde a su elevado precio y al costo adicional de los antídotos para revertir su efecto ante complicaciones hemorrágicas agudas o necesidad de cirugía mayor de urgencia. El **costo** directo de la tecnología es sin dudas la principal limitante para el uso de los ACOD en la FANV, donde sin dudas se debe impulsar un incremento en su indicación, pero a una reducción de precios. Finalmente, la incorporación de los ACODs influiría positivamente en la **organización asistencial** dado que el médico que diagnosticara una FANV para recibir anticoagulación beneficiaría inmediatamente al paciente con la primera dosis, evitando la necesidad de derivación a un especialista con las demoras y barreras lógicas de toda intervención que requiere la complejidad de controles médicos y laboratorios frecuentes.

## PARTICIPACIÓN DE LA INDUSTRIA

Para esta instancia se pusieron a disposición 3 (tres) modelos de participación:

- A. Exposición de evidencias y análisis económicos ante los representantes de la Mesa Técnica.
- B. Envío de información complementaria a representantes de la Mesa Técnica.
- C. Colaboración voluntaria con información requerida por los Grupos de Trabajo.

Mediante gestiones coordinadas a través de la Dirección Médica de la Cámara Argentina de Especialidades Medicinales (CAEMe) se generó la participación de las exposiciones ante la Mesa Técnica (20 de Noviembre de 2020) para los representantes de los laboratorios Pfizer (apixabán), Bayer (rivaroxabán) y Boheriger-Ingelheim (dabigatrán), en relación a datos de evidencia clínica y aspectos económicos. Se solicitó a los expositores el envío de las presentaciones y material adicional para su distribución a los miembros de la Mesa Técnica, así como el contacto con el Grupo de Trabajo.

# CONCLUSIONES

- Apixabán, dabigatrán y rivaroxabán presentan beneficios marcados en la mortalidad y algún grado de beneficio en la prevención de ACV isquémico e infarto de miocardio y presentan menos incidencia de sangrados intracraneales (y en algunos casos también menos sangrados mayores) en comparación con warfarina. Dependiendo del resultado de salud evaluado, varía el grado de certeza de la evidencia. El perfil de estos resultados de calidad y tamaño del beneficio según el marco de valor de CONETEC puede visualizarse en la Tabla 11. No se encontraron estudios que compararen los anticoagulantes orales directos (ACODs) con acenocumarol.

**Tabla 11. Calidad de la evidencia y tamaño del beneficio de ACODs versus antagonistas de la vitamina K.**

Comparado con warfarina	Apixaban		Dabigatran		Rivaroxaban	
	Calidad	Beneficio	Calidad	Beneficio	Calidad	Beneficio
Mortalidad	Alta	Considerable	Baja	Considerable	Moderada	Mayor
ACV isquémico	Baja	Menor	Moderada	Considerable	Moderada	Menor
Infarto de miocardio	Moderada	Considerable	Baja	Sin beneficio	Moderada	Considerable
Sangrado Mayor	Moderada	Mayor	Baja	Menor	Moderada	Sin beneficio
Sangrado Intracraneal	Moderada	Mayor	Alta	Mayor	Moderada	Mayor

- En las comparaciones indirectas entre los ACODs entre sí, la evidencia es de baja calidad y sugiere que para la mayor parte de los resultados de salud evaluados las diferencias no son estadísticamente significativas, excepto en el caso de dabigatrán y rivaroxabán que podrían presentar mayor incidencia de sangrados que apixabán y en el caso de rivaroxabán que podría presentar menor incidencia de infarto de miocardio que dabigatrán (ver tabla 3).
- Las guías de práctica clínica de las principales sociedades científicas internacionales recomiendan como tratamiento preventivo de embolismo secundario a FANV a los ACODs como primera línea de tratamiento por sobre la warfarina.
- En relación a los estudios de costo-efectividad, los países de altos ingresos (Estados Unidos, Europa y Asia), teniendo en cuenta diversas perspectivas, horizontes temporales y tasas de descuento, evidenciaron que los ACODs en relación a los antagonistas de vitamina K (AVK), son estrategias costo-efectivas para los umbrales propuestos para cada país. En América Latina, estudios económicos provenientes de Brasil y Colombia evidencian resultados dispares especialmente como consecuencia de los costos de adquisición de las tecnologías. En Argentina los estudios publicados de costo-efectividad de apixaban y dabigatran frente a AVK (warfarina) reportaron que son estrategias costo-efectivas en pacientes con FANV. Sin embargo, el análisis de impacto presupuestario realizado para este informe estima que la incorporación de los ACODs (ya sea de manera individual o en conjunto) comparado con los AVK, generaría un alto impacto presupuestario al sistema de salud argentino dado los precios elevados de adquisición de los tratamientos actuales, aún ante un escenario conservador de evaluación utilizando el precio de salida de laboratorio y una tasa de penetración en el mercado del 25%, 35% y 50% a uno, dos y tres años respectivamente. El impacto presupuestario se mantiene elevado incluso en el análisis de subgrupo de pacientes fuera de rango de anticoagulación.
- Respecto a políticas de cobertura, los países de altos ingresos relevados brindan cobertura pero varían si es para primera línea de tratamiento o para pacientes fuera de rango de anticoagulación con AVK. En América Latina, los financiadores de salud identificados no cubren los ACODs para ninguna de las indicaciones; mientras que en Colombia y Brasil la cobertura fue rechazada explícitamente por el alto costo de los fármacos, en base a estudios locales.

# PROCESO FINAL DE EVALUACIÓN

De acuerdo a los considerandos del Manual Operativo de Estructura y Funcionamiento (Documento Técnico N° 1), a partir de los datos preliminares expuestos en el informe, se dio participación a la Mesa Técnica y a la Mesa de Recomendaciones de manera sucesiva para la conformación del resultado final de la evaluación.

## MESA TÉCNICA

Conformada por 13 (trece) representantes de diferentes espacios, su objetivo es acercar todas las perspectivas técnicas necesarias para el correcto consenso e integración del Marco de Valor.

Esta instancia tuvo como funciones participar en reuniones de presentación de resultados del Grupo de Trabajo, así como presentaciones de pacientes y la industria, emitiendo en base a dichos informes la votación sobre los criterios del Marco de Valor, generando una justificación explícita avalando la opción elegida.

Los parámetros brindados para la referencia por parte del Grupo de Trabajo fueron los siguientes:

### Calidad de la evidencia

Utilizando la metodología GRADE, la Mesa Técnica clasificó la calidad evidencia de los anticoagulantes orales directos (apixaban, dabigatran y rivaroxaban), tanto como grupo o de forma individual, versus antagonistas de la vitamina K en pacientes con fibrilación auricular no valvular, según puntos finales evaluados, como MODERADA.

### Magnitud del beneficio

Para la comparación de anticoagulantes orales directos (apixaban, dabigatran y rivaroxaban), tanto como grupo o de forma individual, versus antagonistas de la vitamina K, y en base a la clasificación propuesta por el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG, Alemania), la Mesa Técnica clasificó la magnitud del beneficio como MODERADA. En cuanto a los riesgos, la Mesa Técnica clasificó la comparación entre apixabán, dabigatrán y los antocoagulantes orales directos como grupo como INSIGNIFICANTE frente a los antagonistas de vitamina K. Para la comparación entre rivaroxabán frente a los antagonistas de vitamina K, la Mesa Técnica clasificó el riesgo como MODERADA.

### Impacto económico

Para evaluar el impacto económico, en base a las evaluaciones económicas relevadas y el análisis de impacto presuestario de elaboración propia, la Mesa Técnica clasificó la certeza de la evaluación económica de MODERADA a ALTA, conllevando la incorporación de ACODs a un GASTO EXTENSO frente a los antagonistas de vitamina K. Como conclusión la Mesa Técnica observó que la evaluación económica FAVORECE desde PROBABLEMENTE a CLARAMENTE AL COMPARADOR, que son los los antagonistas de vitamina K.

### Impacto en la equidad

Para este dominio, la Mesa Técnica concluyó que la incorporación de los anticoagulantes orales directos FAVORECE PROBABLEMENTE LA EQUIDAD frente a los antagonistas de vitamina K.

## Impacto en la salud pública

Teniendo en cuenta la metas del desarrollo sustentable 2030 aprobadas por la Organización de la Naciones Unidas (ONU) en 2015 y las políticas sustantivas del Ministerio de Salud de la Nación de la Argentina referidas a reducción de mortalidad prematura por enfermedades no transmisibles mediante la prevención y el tratamiento de las mismas, podría asumirse que la implementación de la tecnología evaluada (ACODs en FANV) probablemente colabore con alcanzar dichas metas, siendo poco probable que interfiera con la implementación y desarrollo de otras metas o políticas del Ministerio de Salud de la Nación Argentina.

Es por lo expuesto que se estima que el impacto global en la salud pública de la incorporación de la tecnología a la cobertura del país, se considera como **PROBABLEMENTE POSITIVO**, ya que permitiría continuar el desarrollo y la promoción de estrategias de cobertura de tratamiento que se encuentran el línea con el objetivo de reducir la morbilidad de enfermedad crónicas no transmisibles, y por otra parte no limitaría la continuidad otras políticas sustantivas del Ministerio de Salud de la Nación.

Los resultados de las comparativas en relación a las tecnologías evaluadas y sus comparadores se muestran a continuación:

ATRIBUTOS DEL MARCO DE VALOR	RIVAROXABAN VS AVK	APIXABAN VS AVK	DABIGATRAN VS AVK	NACOs VS AVK
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	MODERADA	MODERADA	MODERADA	MODERADA
MAGNITUD DEL BENEFICIO	MODERADO	MODERADO	MODERADO	MODERADO
MAGNITUD DEL RIESGO	MODERADO	INSIGNIFICANTE	INSIGNIFICANTE	INSIGNIFICANTE
IMPACTO RELACIÓN GASTO / AHORRO	GASTO EXTENSO	GASTO EXTENSO	GASTO EXTENSO	GASTO EXTENSO
IMPACTO ECONÓMICO INTERVENCIÓN VS COMPARADOR	PROBABLEMENTE COMPARADOR	CLARAMENTE COMPARADOR	CLARAMENTE COMPARADOR	CLARAMENTE COMPARADOR
CERTEZA DE LA EVALUACIÓN ECONÓMICA	ALTA	MODERADO	MODERADO	ALTA
IMPACTO EN LA EQUIDAD	PROBABLEMENTE EQUIDAD	PROBABLEMENTE EQUIDAD	PROBABLEMENTE EQUIDAD	PROBABLEMENTE EQUIDAD
IMPACTO EN LA SALUD PÚBLICA	PROBABLEMENTE POSITIVO	PROBABLEMENTE POSITIVO	PROBABLEMENTE POSITIVO	PROBABLEMENTE POSITIVO

## MESA DE RECOMENDACIONES

Este espacio tiene como función la votación de una recomendación respecto al marco posible de cobertura de las tecnologías evaluadas. Por dicho motivo, convoca a la participación de financiadores clave del sistema de salud, con peso de representatividad en función del número de afiliados bajo cobertura. Las recomendaciones generadas se efectivizan mediante un proceso de votación final. Para poder cumplir con sus funciones, la Mesa de Recomendaciones evaluó la documentación aportada por el Grupo de Trabajo y la votación del Marco de Valor realizado por la Mesa Técnica, que suma en su proceso de elaboración las consideraciones de los pacientes, datos específicos aportados por los productores de tecnología y opiniones de las sociedades científicas. Sobre este reporte se realizó una votación para una recomendación final no vinculante.

### RECOMENDACIÓN:

Existe nivel de evidencia moderado con respecto a los beneficios del uso de anticoagulantes orales directos (ribaroxabán, dabigatrán, apixabán) en la prevención de embolismo vascular en pacientes que padecen fibrilación auricular no valvular en comparación con los antagonistas de vitamina K (acenocumarol y warfarina), siendo esta evidencia similar para cada anticoagulante oral directo por separado o como grupo terapéutico.

La magnitud del beneficio se valoró como moderada y con riesgo insignificante de eventos adversos (excepto para rivaroxaban, donde el riesgo se consideró como moderado).

Con un nivel de certeza alta o moderada para las evaluaciones económicas, el impacto económico favorece claramente al uso de antagonistas de la vitamina K, dado el extenso gasto que implica la incorporación de anticoagulantes orales directos. En el análisis económico realizado para este informe, incorporar de manera directa la tecnología como grupo terapéutico implicaría incrementar sensiblemente los umbrales de gasto sanitario de referencia considerados por la CONETEC, en el siguiente marco:

- incrementaría 6,3 veces el límite de aumento porcentual de gasto sanitario global (0,015%) del país disponible para incorporación de innovación tecnológica
- este impacto sería equivalente a dejar de cubrir el gasto anual en salud de 52.534 personas, o bien necesitando incorporar 52.534 personas que aporten su gasto anual en salud pero sin consumir servicios para cubrir la incorporación de esta tecnología
- financiar su incorporación resulta equivalente a la cobertura de 17.177 haberes mínimos jubilatorios anuales

Completando los resultados del Marco de Valor, el uso de este grupo de fármacos podría favorecer la equidad y con un impacto probablemente positivo para la salud pública.

Por todo lo expuesto, la Recomendación de la CONETEC sugiere una COBERTURA CONDICIONAL, sujeta a la aplicación conjunta de los siguientes términos:

- sensible reducción del precio, en competencia con las opciones terapéuticas existentes
- cobertura de hasta el 40% del gasto a cargo del financiador
- indicación sólo restringida a pacientes en tratamiento con antagonistas de vitamina K que presenten valores de RIN alterado en >50% de las mediciones
- indicación de tratamiento y renovación a cargo de especialistas registrados y con adecuada experiencia en el manejo de pacientes anticoagulados.

# CONTRIBUCIONES RECIBIDAS LUEGO DE LA PUBLICACIÓN DEL INFORME PRELIMINAR

Durante el proceso de consulta pública dispuesto por la CONETEC, se recibieron aportes de la cámara de productores de tecnología farmacéutica, de laboratorios productores de las tecnologías y de sociedades científicas y especialistas, en relación a temáticas como la consideración de la evidencia, las conclusiones de la Mesa Técnica, sugerencias de ajustes en los parámetros y el formato de presentación de los datos en la evaluación económica, la selección de pacientes pasibles de indicación de estas tecnologías y la experticia requerida a los profesionales para su prescripción.

Las solicitudes fueron evaluadas en consulta metodológica con el Grupo de Trabajo e incorporadas las aclaraciones correspondientes y/o modificaciones específicas al presente informe final.

# REFERENCIAS

1. Zulkifly H, Lip GYH, Lane DA. Epidemiology of atrial fibrillation. *Int J Clin Pract*. 2018 Mar;72(3):e13070. doi: 10.1111/ijcp.13070. Epub 2018 Mar 1. PMID: 29493854.
2. Isidoro A, Cabeza P, Nevado J, et al. Recomendaciones de expertos en la mejora de la prevención efectiva del ictus isquémico en la fibrilación auricular no valvular : papel del rivaroxabán. 2020;20:21-29.
3. Tajer C, Ceresetto J, Bottaro F et al. Evaluación del tiempo en rango terapéutico en pacientes con fibrilación auricular tratados crónicamente con antagonistas de la vitamina K por especialistas en hemostasia de la Argentina . *Registro TERRA. Clin Appl Thromb Hemost* 2017;23(5):445-453.
4. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Nuevos anticoagulantes orales para la prevención del ictus y la embolia sistémica en fibrilación auricular no valvular. 2012 [www.juntadeandalucia.es/salud/aetsa](http://www.juntadeandalucia.es/salud/aetsa). Accessed 10 sep 2020.
5. Ariza-sole A, Infart C. , Eva Bernal. Control of Anticoagulation With Warfarin or Acenocoumarol in Spain. Do They Differ?2015;68(12):1181-1182.
6. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz FA, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998;98:946-52.
7. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2003;107:2920.
8. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart*. 2001;86:516- 21.
9. Majeed A, Moser K, Carroll K. Trends in the prevalence and management of atrial fibrillation in general practice in England and Wales, 1994-1998: analysis of data from the general practice research database. *Heart*. 2001;86:284-8.
10. Gómez-doblas JJ, López-garrido MA, Esteve-ruiz I. Epidemiología de la fibrilación auricular. 2016;16:2-7.
11. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Secular Trends in Incidence of Atrial Fibrillation in Olmsted County , Minnesota , 1980 to 2000 , and Implications. 2006:119-125. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595140
12. Maurice MF, Di Tommaso F. Fibrilación Auricular en La Práctica Clínica. Ciudad Autónoma de Buenos Aires República Argentina; 2016.
13. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med*. 1982;306:1018-22.
14. Piccini JP, Hammill BG, Sinner MF, Jensen PN, Hernandez AF, Heckbert SR, et al. Incidence and prevalence of atrial fibrillation and associated mortality among Medicare beneficiaries, 1993-2007. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5:85-93
15. Heeringa J, Van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, Van Herpen G, Stricker BH, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2006;27:949-53.
16. Almat R. Los nuevos anticoagulantes orales (NACOs). ¿Por Qué debemos controlar su actividad anticoagulante? *Rev Fed Arg Cardiol*. 2014;43(2):60-63.
17. Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Apixaban. 2014. [http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/Noviembre\\_2014/Dispo\\_7799-14.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/Noviembre_2014/Dispo_7799-14.pdf). Accessed 10 sep 2020.
18. Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Dabigatran disposición 2792. 2011. dabigatran. Accessed 10 sep 2020.
19. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) Rivaroxaban disposición 0518. 2012. [http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/enero\\_2012/Dispo\\_0518-12.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/enero_2012/Dispo_0518-12.pdf). Accessed 10 sep 2020.

20. Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Dabigatran disposición 2792. 2011. dabigatran. Accessed 10 Sep 2020.
21. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) Rivaroxaban disposición 0518. 2012. [http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/enero\\_2012/Dispo\\_0518-12.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/enero_2012/Dispo_0518-12.pdf). Accessed 10 Sep 2020.
22. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Apixaban. 2014. [http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/Noviembre\\_2014/Dispo\\_7799-14.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/Noviembre_2014/Dispo_7799-14.pdf). Accessed 10 Sep 2020.
23. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Pradaxa (dabigatran etexilate mesylate) should not be used in patients with mechanical prosthetic heart valves. 2013. <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm332912.htm>. Accessed 10 Sep 2020.
24. Food and Drug Administration. Xarelto (Rivaroxaban) NDA 202439. 2013. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2011/202439toc.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/202439toc.cfm). Accessed 10 Sep 2020.
25. Food and Drug Administration. ELIQUIS (apixaban). 2012. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/202155s017lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/202155s017lbl.pdf). Accessed 10 Sep 2020.
26. European Medicine Agency. Pradaxa (dabigatran etexilate). 2015. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000829/WC500041060.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000829/WC500041060.pdf). Accessed 10 Sep 2020.
27. European Medicine Agency. Rivaroxaban. 2017. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000944/WC500057109.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000944/WC500057109.pdf). Accessed 10 Sep 2020.
28. European Medicine Agency. Eliqui (apixaban). 2014. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002148/WC500107773.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002148/WC500107773.pdf). Accessed 10 Sep 2020.
29. López-lópez JA, Sterne JAC, Thom HHZ, et al. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation : systematic review , network meta-analysis , and cost effectiveness analysis. 2017. doi:10.1136/bmj.j5058
30. Antz C., Vazakidis P, Haidich A, Kotsis V. Non-vitamin K oral anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation: A network meta-analysis. *Scand Cardiovasc J.* 2019;0(0):000. doi:10.1080/14017431.2019.1594353.
31. Coleman CI, Briere J, Fauchier L, Levy P, Bowrin K, Toumi M. Meta-analysis of real-world evidence comparing non-vitamin K antagonist oral anticoagulants with vitamin K antagonists for the treatment of patients with non-valvular atrial fibrillation. *J Mark Access Heal Policy.* 2019;7(1). doi:10.1080/20016689.2019.1574541.
32. Su Z, Zhang H, He W, Zeng J, Jiang X. Meta-analysis of the efficacy and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants with warfarin in Latin American patients with atrial fibrillation. 2020;0(October 2019):1-8.
33. Lopes RD, Berger SE, Di M, et al. A review of global health technology assessments of non-VKA oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2020. doi:10.1016/j.ijcard.2020.06.061.
34. Liao CT, Lee MC, Chen ZC, Ku LE, Wang JD, Toh HS. Cost-Effectiveness Analysis of Oral Anticoagulants in Stroke Prevention among Patients with Atrial Fibrillation in Taiwan. *Acta Cardiol Sin.* 2020 Jan;36(1):50-61. doi: 10.6515/ACS.202001\_36(1).20190511A. PMID: 31903008; PMCID: PMC6933494.
35. Hori M, Tanahashi N, Akiyama S, Kiyabu G, Dorey J, Goto R. Cost-effectiveness of rivaroxaban versus warfarin for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation in the Japanese healthcare setting. *J Med Econ.* 2020 Mar;23(3):252-261. doi: 10.1080/13696998.2019.1688821. Epub 2019 Nov 23. PMID: 31687870.
36. Kim H, Kim H, Cho SK, Kim JB, Joung B, Kim C. Cost-Effectiveness of Rivaroxaban Compared to Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *Korean Circ J.* 2019 Mar;49(3):252-263. doi: 10.4070/kcj.2018.0220. Epub 2018 Nov 14. PMID: 30468041; PMCID: PMC6393322.
37. Gilligan AM, Franchino-Elder J, Song X, et al. Comparison of stroke- and bleed-related healthcare resource

- utilization and costs among patients with newly diagnosed non-valvular atrial fibrillation and newly treated with dabigatran, rivaroxaban, or warfarin. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2019;19(2):203-212. doi:10.1080/14737167.2019.
38. 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(2):82-86. doi:https://doi.org/10.1016/j.rccar.2015.06.010
39. Arce Correa Juan, Peña Esperanza, Ceballos Mateo, Mejía Aurelio, García Ángel, Payares Kelly. Análisis de costo-efectividad de dabigatran, rivaroxaban y apixaban comparado con warfarina para prevención de fenómeno tromboembólico e isquémico en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular en Colombia. Bogotá D.C. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud -IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2015.
40. Arce Correa Juan, Peña Esperanza, Rodriguez E. Análisis de impacto presupuestal de dabigatran, rivaroxaban y apixaban comparado con warfarina para prevención de fenómeno tromboembólico e isquémico en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular en Colombia. Bogotá D.C. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud -IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2015.
41. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Apixabana, rivaroxabana e dabigatana em pacientes com fibrilação atrial não valvar. Nº 195. Fevereiro/2016.
42. Pepe Ribeiro de Souza C, Bolzachini Santoni N, Gomes de Melo T, Jansen de Oliveira Figueiredo M, da Costa Darrieux FC, Soares Piegas L, Ouriques Martins S. Cost-Effectiveness and Cost-Utility Analyses of Dabigatran Compared with Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation and Risk Factors for Stroke and Systemic Embolism within Brazilian Private and Public Health Care Systems Perspectives. *Value Health Reg Issues.* 2015 Dec;8:36-42. doi: 10.1016/j.vhri.2015.02.003. Epub 2015 Jun 9. PMID: 29698169.
43. Morais J, Aguiar C, McLeod E, Chatzitheofilou I, Fonseca Santos I, Pereira S. Cost-effectiveness of rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation in the Portuguese setting. *Rev Port Cardiol.* 2014;33(9):535-544. doi: https://doi.org/ 10.1016/j.repc.2014.02.020
44. Kleintjens J, Li X, Simoens S, Thijs V, Goethals M. Cost-Effectiveness of Rivaroxaban Versus Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation in the Belgian Healthcare Setting. 2013:909-918. doi:10.1007/s40273-013-0087-9
45. Harrington AR, Armstrong EP, Nolan PE Jr, Malone DC. Cost-effectiveness of apixaban, dabigatran, rivaroxaban, and warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Stroke.* 2013 Jun;44(6):1676-81. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.000402. Epub 2013 Apr 2. PMID: 23549134.
46. Lee S, Anglade MW, Pham D, Pisacane R, Kluger J, Coleman CI. Cost-effectiveness of rivaroxaban compared to warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2012 Sep 15;110(6):845-51. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.05.011. Epub 2012 May 30. PMID: 22651881.
47. Giorgi MA, Caroli C, Giglio ND, Micone P, Aiello E, Vulcano C, Blanco J, Donato B, Quevedo JM. Estimation of the cost-effectiveness of apixaban versus vitamin K antagonists in the management of atrial fibrillation in Argentina. *Health Econ Rev.* 2015 Dec;5(1):52. doi: 10.1186/s13561-015-0052-8. Epub 2015 Jun 26. PMID: 26112219; PMCID: PMC4480270.
48. Ferrante D. Costo-efectividad del Dabigatrán en la prevención de accidente cerebrovascular en la fibrilación auricular en la Argentina. *HEMATOLOGÍA • Volumen 17 N° 2: 115-121, 2013.*
49. Simple GM, Edition FU. 2019 AHA / ACC / HRS Focused Update of the 2014 Guideline for Management of Patients with Atrial Fibrillation 2019 AHA / ACC / HRS Focused Update of the 2014 Guideline for Management of Patients with Atrial Fibrillation. 2019.
50. Task A, Members F, Hindricks G, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery ( EACTS ) The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology ( ESC ) Developed with the special contribution of the European Heart. 2020:1-126. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612
51. The Canadian Cardiovascular Society's. 2018 Focused Update of the Canadian Cardiovascular Society

52. Surgeons T. National Heart Foundation of Australia and the Cardiac Society of Australia and New Zealand : Australian Clinical Guidelines for the diagnosis and Management of Atrial Fibrillation 2018. 2018:1209-1266.

53. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Apixaban for preventing stroke and systemic embolism in people with non valvular atrial fibrillation. Technology appraisal guidance. (February 2013).

54. Alonso DK, Alfie A. Sociedad Argentina de Cardiología Área de Consensos y Normas. Rev Argent Cardiol. 2015;83(Suplemento 1):1-37.

55. Executive Summary. The Selection and Use of Essential Medicines. Report of the 22nd WHO Expert Committee on the Selection and Use of Essential. 2019; (April).

56. Criteria IP, Eliquis F, Pradaxa F. Pharmacy Clinical Policy Bulletins Aetna Non-Medicare Prescription Drug Plan. 2020:1-4.

57. Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS). <https://www.cms.gov/search/cms?keys=apixaban>. Accessed Sep 2020

58. Cross B, Advantage M, Service C. List of covered drugs. 2019;8526.

59. Agency C, Cadth H. CADTH Therapeutic Review Recommendations New Oral Anticoagulants for the Prevention of Thromboembolic Events in Patients with Atrial Fibrillation. 2012;(June).

60. Du BONU. Fibrillation auriculaire non valvulaire Quelle place pour les anticoagulants oraux non antivitamine K : Aspects pratiques. :3-6.

61. Fondo Nacional de Recursos (FNR). Sistema Nacional Integrado de Salud. Uruguay. 2020. <http://www.fnr.gub.uy/search/node/rivaroxaban>. Accessed Sep 2020.

62. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS B. 2020: <http://conitec.gov.br/decisions-on-technology-incorporation-into-sus-2016>. Accessed Sep 2020.

63. Régimen de Garantías Explícitas en Salud (GES). Chile 2018. [https://diprece.minsal.cl/wrdprss\\_minsal/wp-content/uploads/2018/03/Lep\\_incluye- Decreto-8-de-2018.pdf](https://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2018/03/Lep_incluye- Decreto-8-de-2018.pdf). Accessed Sep 2020.

64. Ministerio de Salud y Protección Social. Plan Obligatorio de Salud (POS). Colombia. <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/paginas/freesearchresults.aspx?k=apixaban&scope=Todos> Accessed Sep 2020.

65. Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación, IETSI. 2020. <http://www.essalud.gob.pe/ietsi>. Accessed Sep 2020.

66. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Resolución 400/16. Sistema Único de Reintegro (S.U.R). Superintendencia de Servicios de Salud. Buenos Aires 2016.

[www.argentina.gob.ar/salud](http://www.argentina.gob.ar/salud)