

Fibrilación auricular

Acceso a los anticoagulantes de acción directa en España

José Luis Segú*

Oblikue Consulting, Barcelona, España

Palabras clave:

Nuevos anticoagulantes orales

Acceso

Sistema Nacional de Salud español

RESUMEN

El uso de los nuevos anticoagulantes orales en España no alcanza al 20% de los pacientes potenciales con fibrilación auricular de origen no valvular. Es inferior a lo observado en otros países, lo esperable según las recomendaciones oficiales vigentes y la situación observada de pacientes fuera de rango terapéutico con antagonistas de la vitamina K. En este artículo se realiza una revisión de las potenciales causas de la aparentemente baja utilización de los nuevos anticoagulantes orales, para lo cual se han identificado barreras explícitas documentadas que afectan a los agentes relevantes en las decisiones de uso (pacientes, profesionales y pagadores). Los elementos explicativos más relevantes parecen ser la resistencia al cambio de pacientes y profesionales, la prescripción restringida a determinados especialistas y la modulación de las decisiones de acceso en las comunidades autónomas. El elemento causal que parece más determinante para explicar el acceso diferencial a estos fármacos en nuestro Sistema Nacional de Salud es su impacto presupuestario, ya que la inexistencia de un marco de responsabilidad coherente entre las decisiones de financiación de una innovación y la responsabilidad presupuestaria de su uso genera dificultades de gestión explícitas. La eficiencia de una alternativa terapéutica no implica que su financiación sea «posible» en determinado momento, y acotar su uso es lícito siempre que sea una decisión transparente y basada en criterios explícitos. Mantener vivas incertidumbres técnicas, en buena parte inexistentes, no ayuda a situar el problema y coloca los procesos de evaluación en una situación conflictiva de credibilidad.

Access to Direct-Acting Oral Anticoagulants in Spain**ABSTRACT**

In Spain, new oral anticoagulants are used in fewer than 20% of patients with nonvalvular atrial fibrillation. This is lower than the rate observed in comparable countries and lower than that expected given current official recommendations and given the number of patients known to lie outside the therapeutic range while taking vitamin-K antagonists. This article provides an overview of the possible causes of the apparently low use of new oral anticoagulants in Spain. A number of distinct barriers have been documented that affect individuals involved in treatment decision-making (i.e. patients and health-care professionals and payers). The most relevant explanatory factors appear to be resistance to change by patients and health-care professionals, prescription being restricted to particular specialists, and the variation in policies affecting access to drugs between different Spanish autonomous regions. The causative factor that appears to best explain differing access to new oral anticoagulants in the Spanish National Health System is the impact of these drugs on the health budget. In particular, difficulties have been created by the absence of a coherent common management framework that takes responsibility for both the decision to fund an innovative treatment and the budgetary implications of its use. The effectiveness of a particular type of therapy does not imply that it will be "possible" to fund it at any given time, given that it is always legitimate to limit its use if decision-making is transparent and based on clear criteria. However, keeping alive, mostly nonexistent, technical uncertainties does not help solve the problem and casts doubt on the credibility of the evaluation process.

Keywords:

New oral anticoagulants

Access

Spanish National Health System

INTRODUCCIÓN

La utilización de terapias anticoagulantes se ha mantenido durante muchos años en los antagonistas de la vitamina K (AVK). Desde 2008 se dispone de una nueva clase de medicamentos, conocidos como

nuevos anticoagulantes orales (NACO), que actúan inhibiendo la trombina (dabigatrán) o el factor Xa (apixabán, edoxabán y ribaroxabán). Los NACO presentan un rápido inicio de acción y menor probabilidad de interacciones con otros fármacos o alimentos, pero su principal valor terapéutico se centra en un margen terapéutico amplio que permite una anticoagulación uniforme, predecible y fiable desde la primera dosis y hace innecesarios los controles sistemáticos que requieren los AVK.

La indicación más prevalente de los NACO financiada en nuestro país es la prevención de las complicaciones tromboembólicas en la

*Autor para correspondencia: Oblikue Consulting, Avda. Diagonal 514 3.º-3.ª, 08006 Barcelona, España.

Correo electrónico: lsegu@oblikue.com (J.L. Segú).

Abreviaturas

AVK: antagonistas de la vitamina K
 NACO: nuevos anticoagulantes orales
 SNS: Sistema Nacional de Salud

fibrilación auricular no valvular (FANV), que se estima que afectaría a más de 800.000 pacientes¹.

En estudios controlados²⁻⁵, se han demostrado algunas ventajas de los NACO sobre la warfarina (reducción de la incidencia de ictus hemorrágico, reducción de mortalidad y mejor perfil de seguridad). Metanálisis posteriores y los datos de uso en la práctica real derivados de registros obligatorios durante más de 8 años han confirmado lo previsto en estudios fundamentales y han aclarado algunas de las incertidumbres iniciales.

Los NACO suponen un incremento importante del coste de tratamiento por paciente respecto a los AVK. No obstante, si se consideran otros costes directos vinculados a los AVK y los efectos en los recursos derivados de su mayor eficacia y su seguridad, su relación de coste-efectividad incremental se considera razonable en diferentes estudios internacionales⁶⁻⁸ y nacionales (entre 13.000 y 17.000 euros por cada año de vida ajustado por calidad ganado)⁹.

El informe de posicionamiento terapéutico de la Agencia Española del Medicamento¹⁰ mantiene a los AVK como tratamiento de primera elección y coloca a los NACO como una alternativa en situaciones específicas. Una de estas situaciones es la ausencia de un adecuado control del INR (*international normalized ratio*) con AVK no motivada por incumplimiento terapéutico.

Tres estudios observacionales¹¹⁻¹³ realizados en España, con más de 3.500 pacientes con FANV tratados con AVK, identifican que más del 40% de los pacientes están en rangos de control inadecuados. No obstante, las cifras de utilización de NACO en España no superan el 20% de los pacientes potenciales y son sensiblemente inferiores a las observadas en otros países de nuestro entorno¹.

El objetivo de este artículo es realizar una revisión de las potenciales causas de la aparentemente baja utilización de NACO en nuestro Sistema Nacional de Salud (SNS).

¿A QUÉ RESPONDE EL NIVEL ACTUAL DE UTILIZACIÓN DE LOS NACO?: IDENTIFICACIÓN DE ELEMENTOS EXPLICATIVOS

Las causas que pueden incidir en las diferencias entre la utilización «prevista» de un fármaco según las recomendaciones de uso y la «real» se centran fundamentalmente en 3 ámbitos no excluyentes (tabla 1): los pacientes, los médicos prescriptores y los pagadores.

Se han identificado, aunque no sistemáticamente, barreras explícitas (publicadas o documentadas) que afectan a cada uno de los agentes identificados y podrían incidir en el uso de los NACO para los pacientes con FANV en nuestro SNS.

Barreras vinculadas al paciente (demanda)

Los 2 elementos que podrían modular la demanda de NACO por el lado del paciente son fundamentalmente los financieros y la resistencia al cambio de modelo asistencial.

Respecto a las consideraciones financieras, los NACO son más caros que los AVK, pero su uso en la FANV está financiado por el SNS con un copago reducido; por lo tanto, estas terapias no deberían suponer un esfuerzo económico mayor e incluso podría ser menor para el paciente que el de los AVK si se consideran los costes directos derivados de un mayor número de controles.

Sobre la resistencia al cambio, no hay evidencias claras en ningún sentido. Algunas comunidades autónomas afirman que más de un 15% de los pacientes tratados con AVK y mal controlados no aceptan el cambio a NACO.

En una revisión sistemática¹⁴ se concluye que hay gran variabilidad interindividual en cuanto a los valores y las preferencias para la terapia antitrombótica, aunque desde la perspectiva del paciente el riesgo de ictus preocupa más que el riesgo de sangrado, los AVK no generan una percepción negativa en la calidad de vida, aunque preocupan los efectos secundarios, y el miedo al tratamiento con AVK se reduce con el tiempo.

Tabla 1

Potenciales elementos que afectan al uso de los nuevos anticoagulantes orales en España

Ámbitos	Barreras	Consecuencias	Elementos explícitos
Paciente (demanda)	Económico (desincentivos)	Barreras económicas vinculadas al producto como la financiación o los copagos que desincentivarían el acceso de los pacientes	Copagos existentes
	Percepción o inercia asistencial	Percepción negativa de la terapia (propia o inducida) o resistencia a determinada dinámica asistencial que llevaría a que no se incorpore efectivamente una nueva terapia	Estudios publicados
Médicos (demanda)	Credibilidad clínica del producto	Dudas o incertidumbres sobre la eficacia o la seguridad del producto que limitan la decisión clínica de prescribirlo	Guías de práctica clínica elaboradas por sociedades científicas
	Condiciones de prescripción	Limitaciones a la prescripción, ya sea por criterios de especialidad o por condiciones del paciente y requisitos administrativos que dificultan el acto médico, tendrían incidencia en la utilización	Condicionantes administrativos formales existentes
	Incentivos o desincentivos	La prescripción del medicamento está asociada a incentivos o desincentivos a los profesionales prescriptores, lo cual incidiría en la decisión clínica	Condicionantes económicos explícitos vinculados a la retribución de los profesionales
Oferta	Cambios en las condiciones generales de acceso a la oferta en las comunidades autónomas	Proceso de evaluación y recomendaciones de uso	Recomendaciones de valor añadido de la innovación
		Restricciones de prescripción	Restricciones a determinados especialistas o desincentivos vinculados a la evaluación
		Restricciones a la subvención	Visados de inspección

Un estudio realizado en España sobre preferencias de los pacientes con FANV, que consideraba como alternativas dabigatrán o warfarina¹⁵, concluía que la eficacia (menor número de embolias/año), la posología a dosis fija y la seguridad (menor número de hemorragias intracraniales/año) eran los atributos más valorados por los pacientes.

Podría ser plausible que algunos pacientes vieran más ventajas que inconvenientes en un modelo más monitorizado y con un contacto con los profesionales asistenciales más frecuente, aunque valdría la pena valorar si esta situación responde a una preferencia «informada o mediatizada» en cualquier sentido. Por ejemplo, algunas comunidades autónomas recomiendan (e incluso exigen) que, antes de realizar el cambio de terapia, se explique al paciente los aspectos potencialmente «negativos» de los NACO (p. ej., que no existe antídoto), e incluso en algunos entornos se ha llegado a solicitar la firma de un consentimiento informado.

Barreras vinculadas a los prescriptores (demanda)

Respecto a las condiciones de prescripción, en 2015 8 de las 18 comunidades autónomas no permitían a los médicos de atención primaria iniciar la prescripción de NACO. La situación es peculiar ya que, al margen de que 10 comunidades autónomas no ven riesgo alguno en que el médico de atención primaria pueda iniciar la prescripción, estos profesionales sí pueden iniciar tratamientos con fármacos AVK o heparinas en todas las comunidades autónomas.

Algunas comunidades autónomas incorporan en sus modelos de relación con los prestadores de servicios un límite máximo de prescripciones de NACO sobre el total de anticoagulantes. Sobrepassar el límite fijado puede estar vinculado o no a incentivos o desincentivos económicos para los profesionales.

Estas medidas pretenden incentivar un nivel de prescripción ajustado al considerado necesario, lo cual es lícito y lógico. El problema es

si los límites fijados están ajustados al uso clínicamente recomendado. En 2015, la Comunidad de Madrid¹ fijaba un límite relativo de prescripción de NACO del 10% sobre el total de anticoagulantes cuando, según sus propias estimaciones, la tercera parte de los pacientes que reciben AVK en esa comunidad no están bien controlados.

Finalmente, el último punto relevante es la percepción de los profesionales sobre la eficacia y la seguridad de los NACO. En España y el resto de Europa, las sociedades científicas, sociedades profesionales y agencias de evaluación realizan recomendaciones de uso de los NACO similares y, generalmente, más amplias que las del informe de posicionamiento terapéutico español. Las incertidumbres asociadas inicialmente al uso de los NACO se han ido matizando con su uso real¹⁶ y con la generación de más evidencia (tabla 2).

También es cierto, no obstante, que aún se mantienen algunas incertidumbres. La falta de un antídoto específico o la percepción de los profesionales de que la ausencia de un control sistemático pueda llevar a algunos pacientes jóvenes incidentes a «banalizar» el tratamiento son aspectos que hay que considerar.

Regulación de acceso del Sistema Nacional de Salud

Un elemento muy relevante es la posible situación diferencial de acceso a los NACO en los diferentes entornos de responsabilidad del SNS.

En España, las comunidades autónomas modulan en cierta forma las condiciones de acceso a los NACO. El grado de adhesión de las diferentes comunidades autónomas a las recomendaciones del informe de posicionamiento terapéutico español se recoge en la tabla 3. En 2015, de las 18 comunidades autónomas, únicamente 10 establecían condiciones de acceso iguales que las recomendadas. Las otras 8 incorporaban condiciones adicionales y diferenciales. El denominador común de esta modulación del acceso es la limitación, y esta situación no ha variado en los últimos años^{1,17}.

Tabla 2
Incertidumbres iniciales y situación actual

Incertidumbre	Situación inicial	Situación actual
Escasa evidencia científica	Pocos estudios pivotaes	La incorporación de nuevos NACO permite disponer de 4 estudios con un total de más de 100.000 pacientes evaluados que demuestran la superioridad de los NACO frente a los AVK
Poca experiencia de uso y falta de datos de práctica real	Situación normal en una innovación	Registros obligatorios de farmacovigilancia y 8 años de experiencia de uso
Riesgos de sobredosis	Inexistencia de antídoto específico	Reciente disponibilidad del primer antídoto para dabigatrán. Efecto reversor del factor 4 activado de protrombina (incluido ya en la ficha técnica de edoxabán de la EMA)
Imposibilidad de monitorización	Temor a la imposibilidad de control	Se puede medir a través de la actividad de trombina, pero no es necesario determinarla sistemáticamente
Coste-efectividad	Ausencia de estudios	Existen estudios que respaldan una relación coste-efectividad adecuada, que en España se situaría entre 12.000 y 17.000 por AVAC ganado
Impacto presupuestario	Elevado en cuanto a coste del fármaco, ya que supone multiplicar por 100 el coste unitario de tratamiento anual	Incorporar solo los costes de monitorización evitados supondría un coste por paciente anual 1,5-3 veces mayor
Adherencia	Temor a que no se detecte la falta de adherencia por la inexistencia de controles sistemáticos	Un 40% de los pacientes tratados con AVK no están en rango terapéutico. Los estudios con NACO presentan cumplimientos adecuados > 74%, que pueden llegar al 80% seleccionando adecuadamente a los pacientes, desarrollando acciones educativas y modelos de empoderamiento del paciente
Eficacia y seguridad diferenciales entre NACO	No disponible inicialmente mediante comparaciones directas o indirectas	Solo disponible a través de comparaciones indirectas

AVAC: año de vida ajustado por calidad; AVK: antagonistas de la vitamina K; EMA: Agencia Europea del Medicamento; NACO: nuevos anticoagulantes orales. Elaborado a partir de datos de López-Sendón et al¹⁶.

Tabla 3

Condiciones de acceso a los nuevos anticoagulantes orales en las comunidades autónomas

Comunidad autónoma	Condiciones diferenciales con el IPT
Andalucía	Los criterios para definir el mal control son diferentes: se requiere un periodo de mal control de 1 año
Aragón	No hay diferencias con lo recomendado por el IPT
Asturias	No hay diferencias con lo recomendado por el IPT
Baleares	No incluye el criterio de imposibilidad de acceso al control de INR convencional
Canarias	El visado requiere información explícita del médico al paciente sobre el peligro de hemorragia de los NACO y la falta de antídoto
Cantabria	No hay diferencias con lo recomendado por el IPT
Castilla y León	No hay diferencias con lo recomendado por el IPT
Castilla-La Mancha	No hay diferencias con lo recomendado por el IPT
Cataluña	Existen diferencias en prácticamente todos los condicionantes de acceso (control, HIC, ictus isquémico con alto riesgo de HIC y pacientes bien controlados con eventos tromboembólicos graves; no incluye la imposibilidad de acceso a INR convencional)
Comunidad Valenciana	No incluye como condición el ictus isquémico con alto riesgo de HIC
Extremadura	Incluye escalas de valoración de riesgo de HIC y condiciones de inicio diferentes
Galicia	No hay diferencias con lo recomendado por el IPT
Madrid	Hay diferencias en prácticamente todos los condicionantes de acceso (control, HIC, ictus isquémico con alto riesgo de HIC y pacientes bien controlados con episodios tromboembólicos graves; no incluye la imposibilidad de acceso a INR convencional)
Murcia	No hay diferencias con lo recomendado por el IPT
Navarra	No hay diferencias con lo recomendado por el IPT
País Vasco	No hay diferencias con lo recomendado por el IPT
La Rioja	Criterios de mal control diferentes
Ceuta y Melilla	No hay diferencias con lo recomendado por el IPT

Fuente: elaborado a partir de datos de González-Juanatey et al¹.HIC: hemorragia intracraneal; INR: *international normalized ratio*; IPT: informe de posicionamiento terapéutico.

CONCLUSIONES

El análisis realizado es cualitativo y no sistemático, lo que incorpora limitaciones evidentes. No obstante, las tendencias identificadas son uniformes y coincidentes con otros estudios realizados^{1,17}.

Los elementos identificados que actualmente pueden explicar, en parte, una utilización de NACO inferior a la esperada son, fundamentalmente, la potencial resistencia al cambio de algunos pacientes y profesionales, la restricción de su prescripción a determinados especialistas y la modulación de las decisiones de acceso en las diferentes comunidades autónomas.

Las dudas iniciales sobre su eficacia y seguridad se han ido disipando con el tiempo y el uso y, de acuerdo con las recomendaciones de las sociedades científicas, no parece que hoy deban suponer un freno a su uso en las situaciones en que claramente incorporan ventajas terapéuticas.

El elemento causal que podría ser más determinante para explicar la situación de acceso diferencial a estos fármacos en nuestro SNS y la tendencia claramente marcada a su restricción por las comunidades autónomas es su impacto presupuestario a corto plazo.

En el Estado español, la administración central tiene la competencia para decidir la inclusión de un medicamento en la Cartera de Servicios del SNS y fijar su precio y sus condiciones de acceso. No obstante, una vez tomadas estas decisiones, son las comunidades autónomas las que deben gestionar efectivamente ese acceso y, sobre todo, financiarlo. Estas, a fin de gestionar adecuadamente su uso y minimizar el coste de la innovación, suelen reevaluar las decisiones centrales, lo que da lugar a recomendaciones, como mínimo diferentes, que pueden trasladarse a la realidad a través de indicadores vinculados a incentivos a los profesionales, condiciones de uso restringidas o medidas administrativas de acceso o prescripción.

La eficacia y la eficiencia de determinada alternativa terapéutica no implican que su financiación sea «posible» en determinado momento, y acotar su uso a esas posibilidades es lícito siempre que sea una decisión transparente, homogénea y basada en criterios claros de priorización. Mantener vivas incertidumbres técnicas, en buena parte inexistentes, no ayuda a comprender la situación y coloca los procesos de evaluación en nuestro SNS en una situación complicada de credibilidad.

CONFLICTO DE INTERESES

J.L. Segú ha recibido retribuciones significativas de Daiichi Sankyo por la realización de ponencias y proyectos de consultoría.

BIBLIOGRAFÍA

- González Juanatey JR, Suárez C, Avendaño C, López Bastida J. Adecuación de La prescripción de los nuevos anticoagulantes orales (NACOs) en España. Propuestas de mejora. Madrid: Daiichi-Sankyo; 2015.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Phil D, Eikelboom J, Oldgren J, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51.
- Granger C, Alexander J, McMurray J, Lopez R, Hylek E, Hanna M, et al; for the ARISTOTLE study Committees and investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-92.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-91.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093-104.
- Kansal AP, Zheng Y, Pokora T, Sorensen SV. Cost-effectiveness of new oral anticoagulants in the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2013;26:225-37.
- Safety and effectiveness and cost-effectiveness of new oral anti-coagulants compared to warfarin in preventing stroke and other cardiovascular events in

- patients with atrial fibrillation. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2012. Disponible en: <https://www.cadth.ca>
8. Edoxaban for preventing stroke and systemic embolism in people with non-valvular atrial fibrillation. Issued: September 2015. NICE technology appraisal guidance 355. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta355>
 9. González-Juanatey JR, Álvarez-Sabin J, Lobos JM, Martínez-Rubio A, Reverter JC, Oyagüez I, et al. Análisis coste-efectividad de dabigatrán para la prevención de ictus y embolia sistémica en fibrilación auricular no valvular en España. Rev Esp Cardiol. 2012;65:901-10.
 10. Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales (NACO) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Informe de Posicionamiento Terapéutico UT/V4/23122013. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2013. Disponible en: www.aemps.gob.es
 11. Cinza-Sanjurjo S, Rey-Aldana D, Gestal-Pereira E, Calvo-Gómez C; investigadores del estudio ANFAGAL. Evaluación del grado de anticoagulación de pacientes con fibrilación auricular en el ámbito de atención primaria de Galicia: Estudio ANFAGAL. Rev Esp Cardiol. 2015;68:753-60.
 12. Anguita Sánchez M, Bertomeu Martínez V, Cequier Fillat A; Investigadores del estudio CALIFA. Calidad de la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K en España: prevalencia de mal control y factores asociados. Rev Esp Cardiol. 2015;68:761-8.
 13. Barrios V, Escobar C, Prieto L, Osorio G, Polo J, Lobos JM, et al. Control de la anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular no valvular asistidos en atención primaria en España. Estudio PAULA. Rev Esp Cardiol. 2015;68:769-76.
 14. MacLean S, Mulla S, Akl EA, Jankowski M, Vandvik PO, Ebrahim S, et al. Patient values and preferences in decision making for antithrombotic therapy: a systematic review: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141(2 Suppl):e1S-23S.
 15. Gonzalez-Rojas N, Gimenez E, Fernandez MA, Heineger AI, Martinez JL, Villar J, et al. Preferences for oral anticoagulant treatment in the medium and long term prevention of stroke in non valvular atrial fibrillation. Rev Neurol. 2012;55:11-9.
 16. López-Sendón J, Merino JL. Mal control de la anticoagulación en la fibrilación auricular. ¿Hasta cuándo? Rev Esp Cardiol. 2015;68:740-2.
 17. Avendaño C. Marco de financiación selectiva de los NACOs en España. En: Situación de la anticoagulación en España. Barcelona: Bayer; 2014.