

ARTIGO ORIGINAL

Avaliação económica do dabigatrano na prevenção de acidentes vasculares cerebrais isquémicos em doentes com fibrilhação auricular não valvular

Luís Silva Miguel^{a,*}, Evangelista Rocha^b, Jorge Ferreira^c

^a Centro de Investigação Sobre Economia Portuguesa, Instituto Superior de Economia e Gestão, Lisboa, Portugal

^b Instituto de Medicina Preventiva, Faculdade de Medicina de Lisboa, Lisboa, Portugal

^c Serviço de Cardiologia, Hospital de Santa Cruz, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal

Recebido a 5 de janeiro de 2013; aceite a 19 de janeiro de 2013

Disponível na Internet a 26 de julho de 2013

PALAVRAS-CHAVE

Acidente vascular cerebral;
Prevenção;
Fibrilhação auricular;
Dabigatrano;
Custo-efetividade;
Portugal

Resumo

Introdução e objetivos: Estimar os rácios custo-efetividade e custo-utilidade associados à utilização de dabigatrano na prevenção de acidentes vasculares cerebrais e embolias sistémicas em doentes com fibrilhação auricular não valvular em Portugal.

Metodologia: Foi utilizado um modelo de Markov para simular a evolução dos doentes, estimando a ocorrência de acidentes vasculares cerebrais isquémicos e hemorrágicos, de acidentes isquémicos transitórios, de embolias sistémicas, de enfartes agudos do miocárdio e de hemorragias intra e extracranianas. Os parâmetros clínicos baseiam-se nos resultados do estudo RE-LY, que compara a utilização de dabigatrano com a de varfarina, e numa meta-análise em que se estimou o risco de ocorrência de cada evento em doentes medicados com ácido acetilsalicílico ou sem qualquer terapêutica antitrombótica.

Resultados: O dabigatrano proporciona, a cada doente, um incremento de 0,331 e de 0,354 anos de vida ajustados pela qualidade. Na perspetiva da sociedade, estes ganhos clínicos implicam um aumento da despesa em 2.978 €. Assim, o custo incremental por ano de vida ganho é de 9.006 €, sendo o custo incremental por ano de vida ajustado pela qualidade de 8.409 €.

Conclusões: Os resultados obtidos mostram que o dabigatrano diminui a quantidade de eventos, nomeadamente os de maior gravidade como os acidentes vasculares cerebrais isquémicos e hemorrágicos, bem como as respetivas sequelas de longo prazo. Os custos com dabigatrano são parcialmente compensados por uma diminuição dos custos decorrentes dos eventos, bem como pela ausência de monitorização do INR. Assim, pode concluir-se que a utilização de dabigatrano na prática clínica portuguesa é custo-efetiva.

© 2013 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

Abreviaturas: AASÁ, ácido Acetilsalicílico; AIT, Acidente Isquémico Transitório; AV, Anos de Vida; AVAQ, Anos de Vida Ajustados pela Qualidade; AVC, Acidente Vascular Cerebral; AVCH, Acidente Vascular Cerebral Hemorrágico; AVCI, Acidente Vascular Cerebral Isquémico; bid, Duas vezes por dia; EAM, Enfarte Agudo do Miocárdio; ES, Embolia Sistémica; FA, Fibrilhação Auricular; HI, Hemorragia Intracraniana; INR, International Normalized Ratio; IVA, Imposto sobre o Valor Acrescentado; qd, Uma vez por dia; RCEI, Rácio Custo Efetividade Incremental.

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: luissm@cisep.iseg.utl.pt (L. Silva Miguel).

KEYWORDS

Stroke;
Prevention;
Atrial fibrillation;
Dabigatran;
Cost-effectiveness;
Portugal

Economic evaluation of dabigatran for stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation

Abstract

Introduction and Objectives: To estimate the cost-effectiveness and cost-utility of dabigatran in the prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation in Portugal.

Methodology: A Markov model was used to simulate patients' clinical course, estimating the occurrence of ischemic and hemorrhagic stroke, transient ischemic attack, systemic embolism, myocardial infarction, and intra- and extracranial hemorrhage. The clinical parameters are based on the results of the RE-LY trial, which compared dabigatran with warfarin, and on a meta-analysis that estimated the risk of each event in patients treated with aspirin or with no antithrombotic therapy.

Results: Dabigatran provides an increase of 0.331 life years and 0.354 quality-adjusted life years for each patient. From a societal perspective, these clinical gains entail an additional expenditure of 2978 euros. Thus, the incremental cost is 9006 euros per life year gained and 8409 euros per quality-adjusted life year.

Conclusions: The results show that dabigatran reduces the number of events, especially the most severe such as ischemic and hemorrhagic stroke, as well as their long-term sequelae. The expense of dabigatran is partially offset by lower event-related costs and by the fact that INR monitoring is unnecessary. It can thus be concluded that the use of dabigatran in clinical practice in Portugal is cost-effective.

© 2013 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introdução

A fibrilhação auricular (FA) é uma arritmia supraventricular caracterizada pelo funcionamento descoordenado da aurícula, resultando na degradação da respetiva função mecânica e no consequente aumento do risco de eventos tromboembólicos, como o acidente vascular cerebral isquémico (AVCI)¹. A FA não valvular - casos em que não existe doença reumática da válvula mitral, prótese valvular cardíaca ou reparação de válvula² - é a disritmia mantida mais comum, aumentando em prevalência à medida que a idade avança.

Estima-se que 1%-2% da população sofra de FA, sendo expectável que estes valores aumentem com o envelhecimento da população¹. No estudo FAMA, numa amostra populacional portuguesa com idade superior a 40 anos, foi verificada uma prevalência global de FA de 2,5%, com aumento significativo depois dos 70 anos: 0,2%, entre 40-49 anos; 1,0% entre 50-59 anos; 1,6% entre 60-69 anos; 6,6% entre 70-79 anos; e 10,4% no grupo com 80 ou mais anos³. As estimativas para 2012 são de cerca de 143 mil casos de FA em Portugal.

Esta patologia pode ser assintomática e persistir sem diagnóstico clínico. De acordo com os dados do *Euro Heart Survey*, apenas 69% dos doentes declararam presença de sintomas⁴. A triagem adequada (caracterização do pulso e electrocardiograma) nem sempre é realizada na prática clínica e a sensibilidade estimada dos cuidados de saúde primários para identificação da FA é de 64%⁵. O conhecimento dos doentes sobre o diagnóstico é também importante, sendo que, em Portugal, os dados do estudo FAMA mostram que apenas 62% dos indivíduos com FA têm conhecimento do mesmo³.

O maior risco tromboembólico desta população conduz não só a uma duplicação da taxa de mortalidade¹ como também a uma maior morbilidade que surge em consequência da principal complicação da doença: o AVCI. De facto, a incidência de AVCI aumenta três a quatro vezes nos indivíduos com FA⁶, tornando esta arritmia uma das principais causas de AVCI⁷. No estudo de Framingham, o risco anual de AVCI atribuível a FA foi de 1,5% entre os 50-59 anos e de 23,5% entre os 80-89 anos⁷. Adicionalmente, os AVCI associados a FA são geralmente mais graves, implicando também maiores custos⁸.

Atualmente, a principal estratégia terapêutica disponível é a utilização de antagonistas da vitamina K, geralmente representados pela varfarina, que permite reduzir o risco de AVCI em 64% em comparação com placebo e em cerca de 40% em comparação com o ácido acetilsalicílico (AAS)⁹. No entanto, as complicações associadas à sua utilização (como as interações medicamentosas e o controlo dietético) aliadas às dificuldades de controlo do INR (e consequente diminuição de eficácia e de segurança) conduzem a que frequentemente os doentes elegíveis para anticoagulação não sejam medicados com varfarina. Os dados nacionais indicam que entre os doentes elegíveis, apenas 38% são medicados com varfarina, sendo que 40% não recebem qualquer terapêutica antitrombótica³.

Tal facto tem motivado o desenvolvimento de alternativas terapêuticas, com um perfil de eficácia e segurança pelo menos idêntico ao da varfarina, mas sem necessidade de controlo laboratorial de rotina. Porém, todas as alternativas desenvolvidas têm falhado, como os antiagregantes plaquetários (ácido acetilsalicílico e clopidogrel) por insuficiente proteção anti-isquémica^{10,11} ou os anticoagulantes (ximelagatran e idraparinux) por deficiente segurança^{12,13}.

O dabigatrano é um anticoagulante oral que atua por inibição direta e seletiva da trombina, com um efeito dose-resposta previsível, pelo que não necessita de monitorização de rotina da coagulação. No ensaio clínico RE-LY^{14,15}, em que foram seguidos mais de 18 000 doentes com FA não valvular durante cerca de dois anos, o dabigatrano na dose de 150 mg duas vezes ao dia demonstrou ser mais eficaz que a varfarina na redução do risco de AVC e de embolismo sistémico, com um risco de hemorragia *major* semelhante, tendo a dose de 110 mg duas vezes ao dia demonstrado uma eficácia comparável à da varfarina, com uma redução significativa do risco de hemorragia *major*. Com ambas as doses de dabigatrano observaram-se taxas de hemorragia intracraniana muito inferiores à da varfarina. O dabigatrano foi aprovado pela *European Medicines Agency* para a prevenção do AVC e embolismo sistémico em doentes com FA não valvular em agosto de 2011.

Neste contexto, o dabigatrano representa uma importante inovação não só para os doentes com FA medicados com varfarina, como também para aqueles que seguem outro esquema terapêutico. Sendo fundamental a utilização racional dos recursos disponíveis para a prestação de cuidados de saúde, é necessário verificar se o custo acrescido de qualquer novo medicamento é justificado pelos ganhos em saúde proporcionados. Com esse objetivo procedeu-se à avaliação económica da utilização do dabigatrano na prevenção de acidentes vasculares cerebrais em doentes com fibrilhação auricular não valvular, sendo os métodos

utilizados e os resultados obtidos descritos nas secções seguintes.

Métodos

Descrição do modelo

O modelo de Markov (Figura 1) utilizado nesta avaliação é uma adaptação para a realidade portuguesa do já publicado em estudos económicos sobre a introdução do dabigatrano no contexto do Canadá¹⁶ e do Reino Unido¹⁷. O modelo permite simular a evolução dos doentes em ciclos trimestrais até ao fim da sua vida. Consequentemente, em cada trimestre é aplicada uma determinada probabilidade de ocorrência mutuamente exclusiva dos eventos mais relevantes para esta população: morte, AVC isquémico e hemorrágico, acidente isquémico transitório (AIT), embolia sistémica, enfarte agudo do miocárdio (EAM), e hemorragias intra e extracranianas. Também é simulada a ocorrência de hemorragias *minor*, sendo que tal pode suceder em concomitância com os restantes eventos.

Assume-se que um indivíduo que tenha sofrido um evento cerebral (AVC – quer isquémico quer hemorrágico – ou hemorragia intracraniana) pode perder a capacidade de ser independente. Assim, de acordo com a escala modificada de Rankin (para os AVC) ou com a escala de Glasgow *Outcomes* (para a hemorragia intracraniana), estes doentes

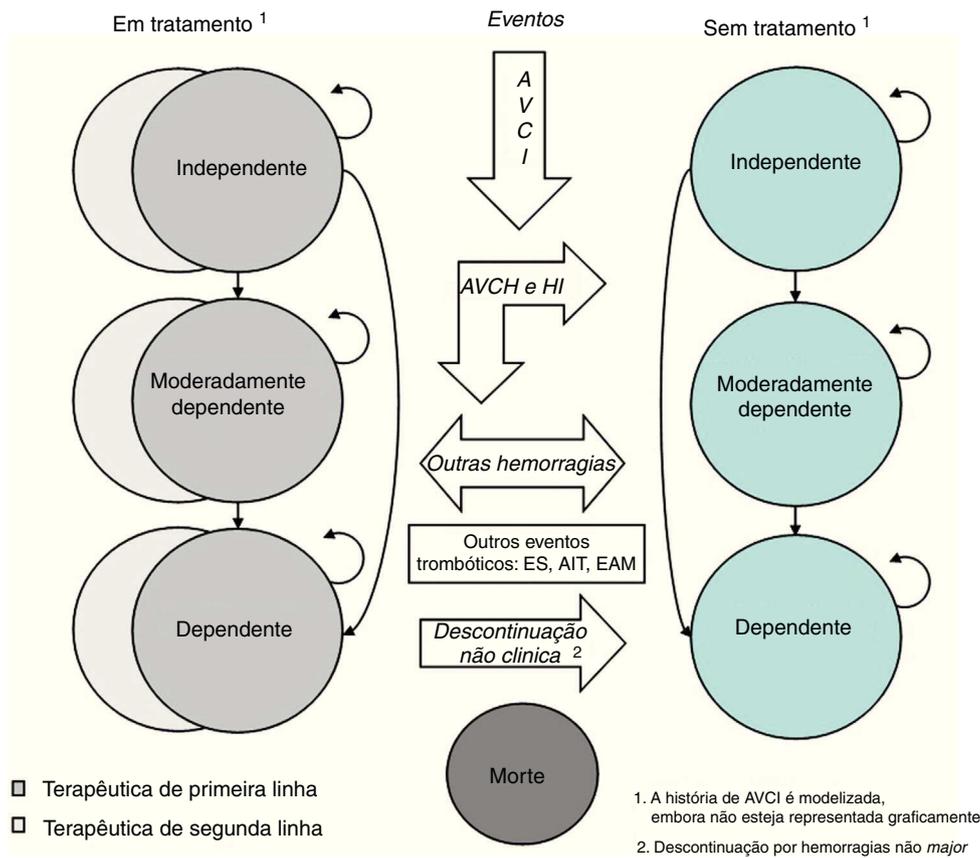


Figura 1 Modelo de Markov.

poderão continuar independentes, passar a ser moderadamente dependentes, ou completamente dependentes.

Por outro lado, no modelo, admite-se que o tratamento seja descontinuado permanentemente caso ocorra um AVC hemorrágico ou uma hemorragia intracraniana, ou descontinuado temporariamente devido a hemorragias extracranianas ou outras razões não especificadas.

Este tipo de simulação da evolução de uma coorte permite estimar os custos e as consequências clínicas associadas a cada opção terapêutica. Neste caso, o modelo permite prever os custos, os anos de vida, e os anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) associados às alternativas em análise, tornando possível calcular quer o custo por ano de vida quer o custo por AVAQ decorrente da opção pela estratégia terapêutica com melhores resultados clínicos.

Comparador

Um dos aspetos fundamentais na elaboração de um estudo de avaliação económica é a escolha do comparador, isto é, da opção terapêutica que será substituída pelo medicamento sob avaliação. O dabigatrano é uma alternativa não só para a varfarina como para as outras opções terapêuticas utilizadas nesta população, nomeadamente a utilização de AAS e a não prescrição de medicamentos antitrombóticos.

No estudo FAMA³, conforme referido anteriormente, verificou-se que apenas 38% dos doentes elegíveis eram medicados com varfarina e que 40% não eram tratados, tendo sido assumido para efeitos de modelização que os restantes seriam medicados com AAS. Consequentemente, o comparador utilizado neste estudo é uma combinação ponderada de varfarina, AAS e não tratamento.

Dados clínicos e epidemiológicos

O modelo utiliza os resultados do ensaio clínico RE-LY^{14,15}, em que foi realizada uma comparação direta entre a utilização de varfarina e de dabigatrano em mais de 18 000 doentes com FA não valvular. Os doentes do estudo RE-LY que apresentavam risco moderado a elevado de AVCI receberam de forma aleatória dabigatrano (110 mg ou 150 mg *bid*) ou varfarina com dose ajustada a um INR alvo entre 2,0 e 3,0, durante um período médio de dois anos. O estudo decorreu entre dezembro de 2005 e março de 2009 em 44 países de todo o mundo, tendo Portugal participado com nove centros que incluíram 117 doentes.

Neste estudo foi possível estimar a taxa de ocorrência dos diversos eventos considerados nos indivíduos a tomar varfarina bem como os riscos relativos aplicáveis às pessoas medicadas com dabigatrano.

No final do estudo verificou-se que a dose de 110 mg permitiu uma redução de 10% no indicador primário – incidência de AVC ou embolias sistémicas – embora sem diferença estatisticamente significativa na análise de superioridade. O perfil de segurança obtido foi superior, verificando-se uma redução de 20% nas hemorragias *major* comparativamente à varfarina ($p=0,003$). A dose de 150 mg apresentou uma eficácia superior à da varfarina, com uma redução de 35% na incidência do indicador primário ($p < 0,001$) e de 7% nas hemorragias *major* (sem significância estatística). O tratamento com dabigatrano diminuiu de

forma marcada a incidência de hemorragias intracranianas tendo estas sido reduzidas em 70% com a dose de 110 mg ($p < 0,001$) e em 59% com a dose de 150 mg ($p < 0,001$)¹⁵.

A dispepsia (incluindo dor abdominal) foi o único efeito adverso significativamente mais comum com dabigatrano do que com a varfarina, ocorrendo em 5,8% dos doentes do grupo da varfarina e em 11,8 e 11,3% dos doentes dos grupos de 110 mg e 150 mg de dabigatrano, respetivamente ($p < 0,001$ para ambas as comparações). Globalmente, as taxas de outros eventos adversos foram semelhantes entre os grupos de tratamento.

Adicionalmente foi realizada uma meta-análise que permitiu estimar o risco relativo de ocorrência dos diversos eventos nos doentes sob terapêutica com AAS e naqueles sem tratamento¹⁸. Na Tabela 1 encontram-se os valores obtidos, sendo o risco inicial de AVCI estratificado de acordo com o índice CHADS₂. Realce-se que os valores obtidos são diferentes dos apresentados na publicação dos resultados clínicos do RE-LY dado terem sido adaptados à aprovação da *European Medicines Agency* que, em termos gerais, indica que a dose de 150 mg *bid* deve ser usada em doentes com menos de 80 anos e a dose de 110 mg *bid* naqueles com 80 ou mais anos¹⁹.

Como se constata pela leitura da tabela, quando comparado com varfarina, o dabigatrano permite uma redução significativa dos eventos considerados, nomeadamente AVC isquémicos e hemorrágicos, embolias sistémicas, AITs, hemorragias intra e extracranianas (nestas apenas nos doentes com idade inferior a 80 anos), e hemorragias *minor*. Naturalmente, estas vantagens clínicas são ainda mais vindicadas quando se consideram as alternativas AAS e não tratamento. Verificou-se ainda uma diferença numérica na taxa de EAM, favorável à varfarina, embora esta diferença não tenha atingido significado estatístico¹⁵.

Em termos epidemiológicos, foram considerados os dados portugueses obtidos no estudo FAMA para definir a proporção de homens e de mulheres na população com FA em Portugal, bem como para estimar a idade média³. Os dados disponíveis indicam que 55% dos doentes com menos de 80 anos são homens, descendo esta percentagem para 26% quando se considera a faixa etária mais elevada.

Qualidade de vida

A estimação dos AVAQ associados a cada uma das opções implica incorporar o facto da qualidade de vida das pessoas diminuir com a existência de doença e com a ocorrência de eventos. Assim, é importante analisar a qualidade de vida inicial dos doentes que constituem a população em análise e estimar o impacto da ocorrência de eventos nessa mesma qualidade de vida.

Para tal, foram utilizados os resultados de uma meta-análise²⁰ que incorporou resultados de 20 estudos de avaliação de qualidade de vida e de um estudo em que os autores estimaram valores de utilidade para várias doenças crónicas utilizando uma amostra representativa da população norte-americana através de dados recolhidos pelo *Medical Expenditure Panel Survey*²¹. A primeira, relativa a indivíduos com história de AVCI, permitiu estabelecer ponderadores por nível de dependência após ocorrência de AVCI; o segundo foi utilizado para valorizar o impacto da ocorrência de eventos na qualidade de vida (Tabela 2).

Tabela 1 Taxas de ocorrência por 100 pessoas-ano a tomar varfarina e riscos relativos das restantes terapêuticas

	Varfarina		Risco relativo vs varfarina			
	< 80 anos	> 80 anos	Dabigatrano		AAS	Não Tratamento
			150 bid	110 bid		
AVC isquémico						
<i>Índice CHADS2</i>						
0	0,62	—	0,77	0,82	1,62	3,35 ^a
1	0,79	0,42				
2	0,88	1,54				
3 / 4	1,55	2,48				
5 / 6	2,77	4,72				
Embolia sistémica	0,15	0,31	0,66	0,51	1,77	4,44 [*]
AIT	0,73	1,41	0,92	0,45 [*]	1,56	1,23
EAM	0,59	0,89	1,26	1,39	1,42	1,57
Hemorragia intracraniana	0,35	0,73	0,48 [*]	0,29 [*]	0,51	0,33
AVC hemorrágico	0,33	0,63	0,21 [*]	0,26 [*]	0,84	0,33
Hemorragia extracraniana	2,71	3,50	0,93	1,44 [*]	1,14	0,61
Hemorragias <i>minor</i>	16,06	17,98	0,86 [*]	0,91	0,63	0,55 [*]

AAS: ácido acetilsalicílico; AIT: acidente isquémico transitório; AVC: acidente vascular cerebral; *bid*: duas vezes por dia; EAM: enfarte agudo do miocárdio.

^{*} Riscos relativos estatisticamente significativos a 95%.

Tabela 2 Qualidade de vida

Ponderador de qualidade de vida por nível de dependência	
Independente sem história de AVCI	0,81
Independente	0,65
Dependente	0,46
Totalmente dependente	0,30
Diminuição de qualidade de vida associada a cada evento	
AVCI	0,139
Embolia sistémica	0,120
AIT	0,103
Hemorragia intracraniana	0,181
AVCH	0,139
Hemorragia extracraniana	0,181
Hemorragia <i>minor</i>	0,004
EAM	0,125

AIT: acidente isquémico transitório; AVCH: acidente vascular cerebral hemorrágico; AVCI: acidente vascular cerebral isquémico; EAM: enfarte agudo do miocárdio.

Dados económicos

Os recursos consumidos no tratamento e seguimento de eventos foram estimados a partir das respostas de um painel de peritos composto por seis especialistas com comprovada experiência clínica (dois cardiologistas, dois clínicos gerais e dois neurologistas).

A conjugação dos recursos identificados pelo painel com os respetivos custos unitários (líquidos de IVA^a)²²⁻²⁴ permitiu a estimação dos custos incorridos durante o tratamento dos

episódios agudos e durante o seguimento dos doentes. Os custos com o dabigatrano são baseados no preço proposto pela empresa detentora da patente para ambas as dosagens (110 mg e 150 mg). Os custos são apresentados na [Tabela 3](#).

Nos resultados apresentados adiante, a valorização dos custos foi realizada de acordo com a perspetiva da sociedade, ou seja, os custos foram considerados na sua totalidade, independentemente de serem financiados pelo Estado ou pelos doentes. Os resultados na perspetiva do Estado também foram calculados, sendo os custos incrementais e consequentemente os rácios custo-efetividade aproximadamente 70% dos apresentados. Tal reflete o facto da taxa de comparticipação atribuível ao dabigatrano ser de 69%.

Resultados

Cenário principal

Naturalmente, os resultados obtidos refletem a evidência clínica disponível: o dabigatrano permite uma diminuição de quase todos os eventos considerados, nomeadamente AVCI, embolia sistémica, AIT, AVCH e hemorragias intracranianas, registando-se uma maior incidência de EAM e de hemorragias extracranianas (devido ao maior risco após os 80 anos em doentes a tomar 110 mg de dabigatrano).

A menor ocorrência de eventos reflete-se quer nos anos de vida quer nos AVAQ de que beneficiam os doentes medicados com dabigatrano. O dabigatrano permite obter mais 0,415 anos de vida e 0,439 AVAQ por doente quando o começo da terapêutica se faz antes dos 80 anos, sendo estes ganhos

^a Os valores respeitantes ao Imposto sobre o Valor Acrescentado (IVA) não devem ser incluídos nos estudos de avaliação económica

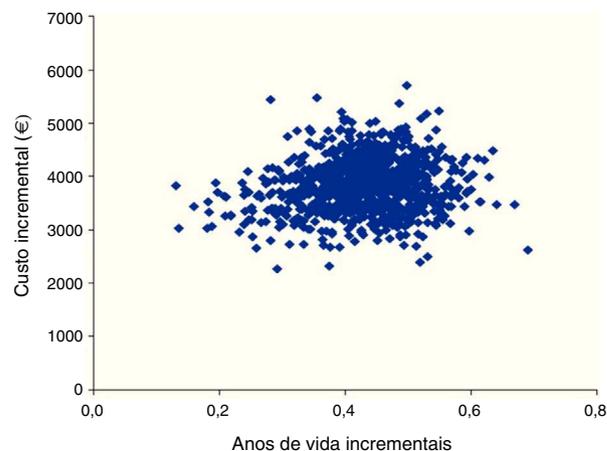
dado que representam apenas uma transferência entre o pagador e o Estado, não constituindo realmente um custo.

Tabela 3 Dados económicos (€)

Custo diário das terapêuticas	
<i>Dabigatrano 150 mg bid</i>	2,53
<i>Dabigatrano 110 mg bid</i>	2,53
<i>Varfarina 5 mg qd</i>	0,08
<i>Ácido acetilsalicílico 150 mg</i>	0,07
Custo por evento (fase aguda)	
<i>AVC isquémico ou hemorrágico</i>	4135,79
<i>Embolia sistémica</i>	1537,56
<i>Acidente isquémico transitório</i>	3215,79
<i>Hemorragia intracraniana</i>	5210,99
<i>Hemorragia extracraniana fatal</i>	1782,54
<i>Hemorragia extracraniana</i>	1459,99
<i>EAM fatal</i>	3185,44
<i>EAM</i>	3108,17
Custo trimestral de seguimento	
<i>Sem evento</i>	96,94
<i>Independente</i>	118,59
<i>Moderadamente dependente</i>	145,84
<i>Dependente</i>	2867,10
Custo trimestral de reabilitação após AVCI, AVCH ou HI	
<i>Independente</i>	
Primeiro ano	82,50
<i>Moderadamente dependente</i>	
Primeiro trimestre	2515,06
Resto do primeiro ano	1333,00
Anos seguintes	283,50
<i>Dependente</i>	
Primeiro trimestre	2337,94
Resto do primeiro ano	1155,88
Custos trimestrais de monitorização de INR	
<i>Se INR dentro dos limites</i>	52,77
<i>Se INR fora dos limites</i>	57,47

de 0,143 anos de vida e 0,166 AVAQ quando a terapêutica se inicia após os 80. Em termos médios, assumindo que 69% da população com FA tem idade inferior a 80 anos⁴, o dabigatrano proporciona 0,331 anos de vida e 0,354 AVAQ.

Os custos diários da terapêutica com dabigatrano são superiores aos da varfarina ou AAS. Contudo, considerando os custos dos eventos e do acompanhamento dos doentes, o tratamento com dabigatrano permite atenuar entre 20-30% esse incremento de custos. Verifica-se então um aumento do custo da terapêutica preventiva de 5572 € para doentes com idade inferior a 80 anos, de 2300 € para

**Figura 2** Análise de sensibilidade probabilística.

doentes com idade superior a 80 anos, e de 4558 € em termos médios; o aumento dos custos totais é de 3763 €, 1231 € e 2978 €, respetivamente.

A conjugação dos resultados clínicos e económicos permite calcular os rácios custo efetividade incrementais (RCEI) por AVAQ e por ano de vida (Tabela 4). Mesmo não existindo em Portugal nenhum limite pré-fixado à disponibilidade a pagar por ano de vida ou por AVAQ ganho, é possível afirmar que os valores obtidos – aproximadamente 10 000 € quer por ano de vida quer por AVAQ – são aceitáveis para a realidade portuguesa.

Análise de sensibilidade

Na prossecução de todas as avaliações económicas é necessário assumir hipóteses que permitam constituir um cenário principal. Porém, como essas hipóteses podem condicionar os resultados obtidos, é importante analisar o impacto de se assumirem valores alternativos para os parâmetros relevantes. Para tal, é usual realizar-se uma análise da sensibilidade do resultado final às hipóteses assumidas.

Neste contexto, é importante salientar que existem dois tipos de parâmetros: uns para os quais é possível associar uma distribuição estatística que reflita a incerteza, como as probabilidades de ocorrência dos vários eventos considerados; outros cuja incerteza não é passível de ser assim caracterizada, como a taxa de atualização ou o horizonte temporal.

Relativamente aos primeiros, é possível realizar uma análise de sensibilidade probabilística simulando

Tabela 4 Rácios custo efetividade incrementais (€)

	Sociedade		
	Menores de 80	80 ou mais	Média
Custo incremental (a)	3763	1231	2978
Anos de vida incrementais (b)	0,415	0,143	0,331
AVAQ incrementais (c)	0,439	0,166	0,354
Custo por ano de vida (a/b)	9071	8592	9006
Custo por AVAQ (a/c)	8577	7420	8409

Tabela 5 Distribuição das simulações por nível de RCEI

	Menores de 80		Maiores de 80	
	Custo por AV %	Custo por AVAQ %	Custo por AV %	Custo por AVAQ %
RCEI < 10 000 €	69,1	76,9	53,1	63,1
RCEI < 15 000 €	97,6	99,1	75,1	83,3
RCEI < 20 000 €	99,6	99,9	84,7	91,8
RCEI < 25 000 €	99,9	100,0	90,1	94,5
RCEI < 30 000 €	100,0	100,0	93,2	96,4

AV: anos de vida; AVAQ: anos de vida ajustados pela qualidade; RCEI: rácio custo-efetividade incremental.

simultaneamente diferentes ocorrências dos diversos parâmetros. Na [Figura 2](#) apresentam-se, a título exemplificativo, os resultados relativos a custos e anos de vida incrementais das 1000 simulações realizadas para a população que inicia terapêutica antes dos 80 anos. Uma vantagem deste tipo de análise de sensibilidade é que permite definir a proporção de simulações em que o rácio custo-efetividade é inferior a determinada disposição a pagar (ver [Tabela 5](#)). Constatou-se que considerando valores tradicionalmente assumidos como aproximados da disponibilidade a pagar pelos ganhos em saúde, a adoção de dabigatrano será muito provavelmente custo-efetiva. De facto, na quase totalidade das 1000 simulações realizadas, o dabigatrano está associado a um rácio custo-efetividade inferior a 15 000 €, quando o limite geralmente utilizado em Portugal será cerca do dobro deste valor.

Quanto aos restantes parâmetros é mais relevante realizar uma análise de sensibilidade univariada que permita avaliar o impacto de se assumirem valores diferentes dos utilizados no cenário principal. Na [Tabela 6](#), apresentam-se os resultados para diferentes taxas de atualização, horizonte temporal, e custos. Realce-se que quer a taxa de atualização (5%) quer o horizonte temporal (*lifetime*) utilizados no cenário principal decorrem do estipulado nas orientações metodológicas em vigor em Portugal²⁵. Todavia, se a análise relativa à taxa de atualização reflete uma incerteza real quanto ao seu valor ótimo, já a relativa ao horizonte temporal servirá apenas para averiguar a amplitude temporal do impacto do medicamento em avaliação,

dado que em termos metodológicos é consensual que as diferenças entre as opções terapêuticas devem ser avaliadas até ao momento em que essas mesmas diferenças cessem, o que no caso de terapêuticas crónicas acontece no momento da morte.

Relativamente aos custos é importante salientar que, em teoria, poderiam ser incluídos na análise de sensibilidade probabilística. No entanto, dado que foram estimados a partir do consenso de um painel de peritos sobre os recursos consumidos pela população em análise, a avaliação do seu impacto no resultado final parece ser mais esclarecedora através de uma análise de sensibilidade univariada.

A análise de sensibilidade univariada permite concluir que os parâmetros considerados, com exceção do horizonte temporal, não têm grande impacto nos rácios custo-efetividade, já que as alterações introduzidas implicam variações de apenas cerca de 10%. O facto de o horizonte temporal ter um impacto mais relevante é normal, dado que a utilização de períodos mais curtos impede a incorporação de parte considerável dos ganhos do dabigatrano. Aliás, tal é comum acontecer nas avaliações económicas de terapêuticas preventivas. Naturalmente, dada a menor esperança de vida da coorte acima dos 80 anos, o impacto da diminuição do horizonte temporal nos resultados relevantes para esta população é bastante menos significativo.

Discussão

Em primeiro lugar, é relevante referir que se optou por, de forma conservadora, assumir que a varfarina tem a eficácia que foi obtida no ensaio clínico. De facto, sendo o controlo dos níveis de INR um fator fundamental para se conseguir obter e manter os benefícios decorrentes da utilização de varfarina, e sendo expectável que esse controlo tenha sido mais fácil de efetuar nas condições inerentes à realização do ensaio clínico RE-LY, é de admitir que a efetividade da varfarina em condições de prática clínica corrente seja inferior à que foi assumida nesta avaliação económica. A capacidade da varfarina prevenir AVCI em condições de prática clínica pode ser pouco mais de metade da que é estimada nas condições usuais de ensaios clínicos²⁶. Tal dever-se-á principalmente às interações com outros medicamentos e com alimentos, à inconveniência da monitorização, e ao risco de hemorragia.

Por outro lado, principalmente devido às indicações de utilização do dabigatrano resultantes da aprovação pela *European Medicines Agency*, designadamente a relação entre faixa etária e dose diária, a potência estatística do

Tabela 6 Análise de sensibilidade univariada

	Menores de 80		Maiores de 80	
	Por AV	Por AVAQ	Por AV	Por AVAQ
<i>Cenário base</i>	9071	8577	8592	7420
<i>Taxa de atualização</i>				
3%	7967	7665	8073	7047
7%	10272	9550	9125	7800
<i>Horizonte temporal</i>				
10 anos	19936	16161	9447	7900
15 anos	12434	10937	8629	7439
<i>Custos</i>				
+20%	7931	7500	6748	5828
-20%	10210	9655	10435	9012

AV: anos de vida; AVAQ: anos de vida ajustados pela qualidade.

ensaio clínico RE-LY foi diminuída. Tal acontece porque todas as observações de indivíduos com idade inferior a 80 anos aleatorizados para 110 mg *bid* e de indivíduos com idade igual ou superior a 80 e aleatorizados para 150 mg *bid* se tornaram irrelevantes no âmbito desta avaliação económica. Assim, parte dos riscos relativos apresentados na **Tabela 1** não são estatisticamente significativos. No entanto, a análise de sensibilidade probabilística, que permite considerar a totalidade da distribuição estatística de cada risco relativo, mostra que o rácio custo-efetividade será muito provavelmente inferior aos limites máximos aceitáveis no contexto português.

As análises de sensibilidade realizadas mostram que os resultados são relativamente robustos à incerteza inerente quer aos dados clínicos quer aos custos estimados para Portugal. Neste contexto é importante realçar que uma variação dos custos em 20% conduziu a alterações dos rácios em cerca de 15%.

Finalmente, a comparação dos rácios obtidos para Portugal com os já publicados para outros países onde a avaliação económica também é um auxiliar na fundamentação de decisões de financiamento de medicamentos (designadamente Canadá¹⁶ e Reino Unido¹⁷) mostra que os resultados são conservadores. De facto, as estimativas dos custos associados à monitorização do INR e, principalmente dos custos decorrentes do AVCI, são menores em Portugal do que nos dois países referidos. Consequentemente, representando estes parâmetros as principais áreas em que a introdução do dabigatrano conduz a um inferior consumo de recursos, a sua menor magnitude conduz a rácios custo-efetividade maiores que os obtidos internacionalmente.

Conclusão

Os resultados apresentados mostram que o dabigatrano representa um importante desenvolvimento para os doentes com FA não valvular, ao diminuir o risco de AVC isquémico e hemorrágico e de hemorragia intracraniana, bem como as respetivas sequelas a longo prazo. Os custos com dabigatrano são parcialmente compensados por uma diminuição dos custos devidos à ocorrência de eventos, bem como, por poupanças com a ausência de monitorização do INR. Assim, esta avaliação económica permite concluir que para além de ser uma terapêutica eficaz e segura, conforme ficou demonstrado no ensaio clínico RE-LY, o dabigatrano é também uma opção terapêutica custo-efetiva para os doentes portugueses com FA.

Responsabilidades éticas

Proteção de pessoas e animais. Os autores declaram que para esta investigação não se realizaram experiências em seres humanos e/ou animais.

Confidencialidade dos dados. Os autores declaram que não aparecem dados de pacientes neste artigo.

Direito à privacidade e consentimento escrito. Os autores declaram que não aparecem dados de pacientes neste artigo.

Financiamento

Este trabalho foi realizado com o apoio financeiro da Boehringer Ingelheim, Lda. O financiamento do projeto foi efetuado diretamente ao CISEP e não foi condicional à obtenção de nenhum tipo específico de resultados.

Conflito de interesses

Este trabalho foi realizado com o apoio financeiro da Boehringer Ingelheim, Lda.. O financiamento do projeto foi efetuado diretamente ao CISEP e não foi condicional à obtenção de nenhum tipo específico de resultados.

Agradecimentos

Os autores gostariam de agradecer aos médicos que participaram no painel de peritos: Aníbal Albuquerque, Armando Bordalo e Sá, Armando Brito de Sá, Elsa Azevedo, Vasco Queiroz e Vítor Oliveira.

Bibliografia

1. Camm AJ, Kirchhof P, Lyp GIH, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31:2369–429.
2. Aguiar C, Macedo M, Sousa J, et al. Terapêutica Antitrombótica da Fibrilhação Auricular, Coordenação Nacional para as Doenças Cardiovasculares. Disponível em: <http://www.spc.pt/DL/home/RecomendacoesTAFa.pdf>. 2009 [consultado 21 Dez 2012].
3. Bonhorst D, Mendes M, Adragão P, et al. Prevalência de fibrilhação auricular na população portuguesa com 40 ou mais anos – Estudo FAMA. *Rev Port Cardiol*. 2010;29:331–50.
4. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, et al. Atrial fibrillation management: A prospective survey in ESC Member Countries – The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2005;26(22):2422–34.
5. Fitzmaurice DA, Hobbs FD, Jowett S, et al. Screening versus routine practice in detection of atrial fibrillation in patients aged 65 or over: Cluster randomised controlled trial. *BMJ*. 2007;335:383–6.
6. Menke J, Luthje L, Kastrup A, et al. Thromboembolism in atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2010;105(4):502–10.
7. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(8):983–8.
8. Luengo-Fernandez R, Gray AM, Rothwell PM. Population-based study of determinants of initial secondary care costs of acute stroke in the United Kingdom. *Stroke*. 2006;37:2579–87.
9. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146(12):857–67.
10. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest*. 2008;133 6 Suppl:160S–98S.
11. The ACTIVE Writing Group on behalf of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367:1903–12.

12. Akins PT, Feldman HA, Zoble RG, et al. Secondary stroke prevention with ximelagatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. Pooled Analysis of SPORTIF III and V clinical trials. *Stroke*. 2007;38(3):874–80.
13. The Amadeus Investigators. Comparison of idraparinux with vitamin K antagonists for prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation: A randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2008;371:315–21.
14. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *NEJM*. 2009;361(12):1139–51.
15. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med*. 2010;363(19):1875–85.
16. Sorensen SV, Kansal AR, Connolly S, et al. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation: A Canadian payer perspective. *Thromb Haemost*. 2011;105(5):908–19.
17. Kansal AR, Sorensen SV, Gani R, et al. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in UK patients with atrial fibrillation. *Heart*. 2012;98:573–8.
18. Roskell NS, Lip GY, Noack H, et al. Treatments for stroke prevention in atrial fibrillation: A network meta-analysis and indirect comparisons versus dabigatran etexilate. *Thromb Haemost*. 2010;104(6):1106–15.
19. European Medicines Agency. Resumo do EPAR destinado ao público. 2011. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000829/WC500041060.pdf [consultado 21 Dez 2012].
20. Tengs TO, Lin TH. A meta-analysis of quality-of-life estimates for stroke. *Pharmacoeconomics*. 2003;21(3):191–200.
21. Sullivan PW, Arant TW, Ellis SL, et al. The cost effectiveness of anticoagulation management services for patients with atrial fibrillation and at high risk of stroke in the US. *Pharmacoeconomics*. 2006;24(10):1021–33.
22. Ministério da Saúde (2013) Diário da República – I Série, n.º 23 (Portaria n.º 41/2013) de 1 de fevereiro de 2013.
23. Ministério da Saúde (2013) Diário da República – I Série, n.º 80 (Portaria n.º 163/2013) de 24 de abril de 2013.
24. Infarmed (2013) Disponível em: <http://www.infarmed.pt/infomed/inicio.php> [consultado 8 Jul 2013].
25. Silva EA, Pinto CG, Sampaio C et al. Orientações Metodológicas para Estudos de Avaliação Económica de Medicamentos, INFARMED, 1998. Lisboa.
26. Gage BF. Can we rely on Re-LY? *N Engl J Med*. 2009;361:1200–1.