

ARTIGO ORIGINAL

Revisão sistemática das análises custo-efetividade dos novos anticoagulantes orais na prevenção do acidente vascular cerebral na fibrilhação auricular



João Ferreira^{a,*}, Ana Mirco^b

^a Farmacêutico, Lisboa, Portugal

^b Serviços Farmacêuticos, Hospital de Santa Cruz, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal

Recebido a 11 de julho de 2014; aceite a 16 de agosto de 2014

Disponível na Internet a 27 de fevereiro de 2015

PALAVRAS-CHAVE

Novos anticoagulantes orais;
Apixabano;
Dabigatrano;
Edoxabano;
Rivaroxabano;
Custo-efetividade;
Fibrilhação auricular

Resumo

Introdução e objetivos: Os novos anticoagulantes orais são opções emergentes para a prevenção e tratamento das doenças tromboembólicas. São cada vez mais usados na prática clínica pela facilidade do seu uso e pelos seus benefícios clínicos, mas a sua utilização mais generalizada carece de demonstração de custo-efetividade. O objetivo do estudo A Review of Cost EFFectiveness of Novel Oral Anticoagulant Drugs (AFFORD) consistiu na realização de uma revisão sistemática dos estudos de custo-efetividade dos novos anticoagulantes orais na prevenção do acidente vascular cerebral (AVC) na fibrilhação auricular não valvular (FA).

Métodos: Foi realizada uma revisão sistemática da literatura nas bases de dados Pubmed, Embase, Scopus, Cochrane e Web of Knowledge para identificar todos os estudos de custo-efetividade dos novos anticoagulantes orais na prevenção do AVC na FA.

Resultados: A pesquisa selecionou 27 estudos, 18 com dabigatrano, três com apixabano, dois com rivaroxabano e quatro com pelo menos dois destes fármacos. Os rácios custo-efetividade incremental por anos de vida ajustados para qualidade foram de 30 405 ± 16 101 euros para o dabigatrano 110 mg, 17 566 ± 16 902 euros para o dabigatrano 150 mg, 8102 ± 3252 euros para o dabigatrano ajustado à idade, 11 897 ± 3341 euros para o apixabano e 17 960 ± 12 005 euros para o rivaroxabano.

Conclusões: A presente revisão sistemática demonstra que os novos anticoagulantes orais são custo-efetivos para a prevenção do AVC na FA.

© 2014 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos os direitos reservados.

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: joao.ferreira.pd@gmail.com (J. Ferreira).

KEYWORDS

Novel oral anticoagulants;
Apixaban;
Dabigatran;
Edoxaban;
Rivaroxaban;
Cost-effectiveness;
Atrial fibrillation

Systematic review of cost-effectiveness analyses of novel oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation

Abstract

Introduction and Objectives: Novel oral anticoagulants are emerging options for the prevention and treatment of thromboembolic diseases. They are increasingly used in clinical practice due to their simplicity of use and clinical benefits, but an important step is to evaluate their cost-effectiveness. The aim of the AFFORD study (A Review of Cost Effectiveness of Novel Oral Anticoagulant Drugs) was to perform a systematic review of cost-effectiveness studies of novel oral anticoagulants for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation (AF).

Methods: A systematic review of the literature was conducted by searching the PubMed, Embase, Scopus, Cochrane and Web of Knowledge databases to identify all cost-effectiveness studies of novel oral anticoagulants for stroke prevention in AF.

Results: The search identified 27 studies, 18 with dabigatran, three with apixaban, two with rivaroxaban and four with at least two of these drugs. The incremental cost-effectiveness ratios were 30 405±16 101 euros per quality-adjusted life-year (QALY) for dabigatran 110 mg, 17 566±16 902 euros/QALY for dabigatran 150 mg, 8102±3252 euros/QALY for age-adjusted dabigatran, 11 897±3341 euros/QALY for apixaban and 17 960±12 005 euros/QALY for rivaroxaban.

Conclusion: The present systematic review demonstrates that novel oral anticoagulants are cost-effective for stroke prevention in AF.

© 2014 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

ACO	Anticoagulantes orais
AVAQ	Ano de vida ajustado para qualidade
AVC	Acidente vascular cerebral
AVK	Antagonistas da vitamina K
CAD	Dólar canadiano
CFH	Franco suíço
FA	Fibrilhação auricular
LPFDP	Limite pré-fixado à disponibilidade a pagar
PIB	Produto interno bruto
RCEI	Rácio custo-efetividade incremental
USD	Dólar americano
ZAR	Rand sul-africano

Introdução

As despesas em saúde têm crescido a um ritmo superior ao da criação de riqueza na maior parte dos países desenvolvidos. Em Portugal, a despesa do Estado em saúde *per capita* cresceu de 0,3 euros em 1972 para 989,4 euros em 2012¹. A despesa total passou de 2,8 em 1972 para 10 403,5 milhões de euros em 2012. Esta despesa correspondeu a 0,2% do produto interno bruto (PIB) em 1972 e cresceu para 6,3% do PIB em 2012. A despesa do Estado com medicamentos, que correspondeu a cerca de 17% da despesa total em saúde em 2010, tem acompanhado o crescimento da despesa em saúde¹.

Todo este investimento na saúde traduz-se numa melhoria dos seus indicadores, onde se destaca o aumento da esperança média de vida².

Não obstante, existe uma maior consciencialização de que os recursos em saúde disponíveis para os procedimentos médicos, incluindo a terapêutica farmacológica, são cada vez mais limitados. Como tal, as avaliações económicas visam racionalizar estes recursos direcionando-os eficientemente para onde são mais necessários.

É neste contexto que surge a análise custo-efetividade, uma ferramenta que visa comparar o custo de uma intervenção de saúde com os ganhos em saúde esperados³. Esta intervenção pode ser entendida como qualquer atividade que usa recursos financeiros ou humanos e que tem como objetivo melhorar a saúde.

A fibrilhação auricular (FA) é a arritmia mais frequente na prática clínica⁴. O peso que esta patologia representa, em termos de morbilidade e mortalidade, mas também em termos económicos, é substancial. A prevenção do acidente vascular cerebral (AVC) pela administração de anticoagulantes é um dos principais objetivos no tratamento de doentes com FA⁵. A FA está associada a um estado pró-trombótico, resultante da estase sanguínea intra-auricular e de doença cardíaca estrutural, conduzindo a uma predisposição para a formação de trombos, particularmente no apêndice auricular esquerdo. Este estado pró-trombótico predispõe ao embolismo cardíaco, fazendo com que os doentes tenham um risco cerca de cinco vezes superior de AVC e embolismo sistémico, em comparação com os indivíduos sem FA⁵. A terapêutica com anticoagulantes é a pedra angular para a prevenção e tratamento das doenças tromboembólicas⁶. Os novos anticoagulantes orais (ACO) representam um novo paradigma, já que apresentam uma maior facilidade de uso, bem como perfis farmacológicos mais favoráveis. Têm ainda um início de ação mais rápido e uma resposta anticoagulante mais previsível, conseguindo eliminar a necessidade de serem monitorizados⁶.

Foram realizados ensaios clínicos de fase III com quatro agentes para a prevenção do AVC em doentes com FA não valvular, que revelaram uma diminuição ou taxas semelhantes de tromboembolismo, hemorragia grave e efeitos adversos quando comparados com varfarina ou aspirina⁷⁻¹².

Como resultado, uma aplicação ampla destes novos agentes pode conduzir a um aumento significativo dos doentes corretamente anticoagulados, muitos dos quais não recebiam sequer qualquer terapêutica devido às inconveniências e desvantagens dos antagonistas da vitamina K (AVK)^{4,5}.

Todavia, sem meios adequados de controlo do nível de coagulação, a segurança e eficácia da aplicação destes novos fármacos a longo prazo, o tratamento de doentes com múltiplas comorbilidades e polimedicados, exigirá estudos observacionais mais extensos⁶. A falta de antídotos, de testes laboratoriais fiáveis, de evidência de segurança na prática clínica do mundo real e o custo elevado têm sido apontados como limitações importantes à sua utilização generalizada.

O estudo *A Review of Cost Effectiveness of Novel Oral Anticoagulant Drugs (AFFORD)* é uma revisão sistemática dos estudos de custo-efetividade dos novos ACO na prevenção do AVC na FA, com descrição dos resultados principais.

Métodos

Identificação de estudos

A identificação de estudos foi conseguida através do uso de uma frase de pesquisa, «([adults AND humans] AND [«new oral anticoagulants» OR «new oral anticoagulation» OR «novel oral anticoagulants» OR «novel oral anticoagulation» OR «newer oral anticoagulants» OR «newest oral anticoagulants» OR «new generation oral anticoagulants» OR «oral direct thrombin inhibitor*» OR «new oral thrombin inhibitor*» OR «oral factor Xa inhibitor*» OR «orally active factor Xa inhibitor» OR «orally active thrombin inhibitor» OR rivaroxaban* OR dabigatran* OR apixaban* OR edoxaban*] AND [«cost-effectiveness analysis» OR «cost-effectiveness study» OR «cost-effective» OR «cost-effectiveness»] AND [«atrial fibrillation»])», que foi utilizada em cinco bases de dados diferentes e consensuais no meio científico – *Pubmed*, *Embase*, *Scopus*, *Cochrane* e *Web of Knowledge* – para que pudessem ser encontrados estudos que estivessem integrados no objetivo deste estudo.

Pela pesquisa descrita anteriormente foram obtidos 533 estudos (Figura 1), que foram analisados pela leitura dos resumos e dos manuscritos, quando apropriado, com o objetivo de selecionar os estudos realizados em populações adultas que comparassem os novos ACO e os anticoagulantes tradicionais, através de uma análise de custo-efetividade. Foram excluídos 414 estudos que não reuniam as condições descritas e 52 estudos publicados somente sob a forma de resumo.

Após eliminação dos estudos duplicados foram selecionados 23 artigos.

Além destes, foram selecionados mais quatro estudos publicados sob a forma de artigo que não apareceram na pesquisa nas bases de dados, quando se utilizou aquela frase de pesquisa. Três estudos foram encontrados nas

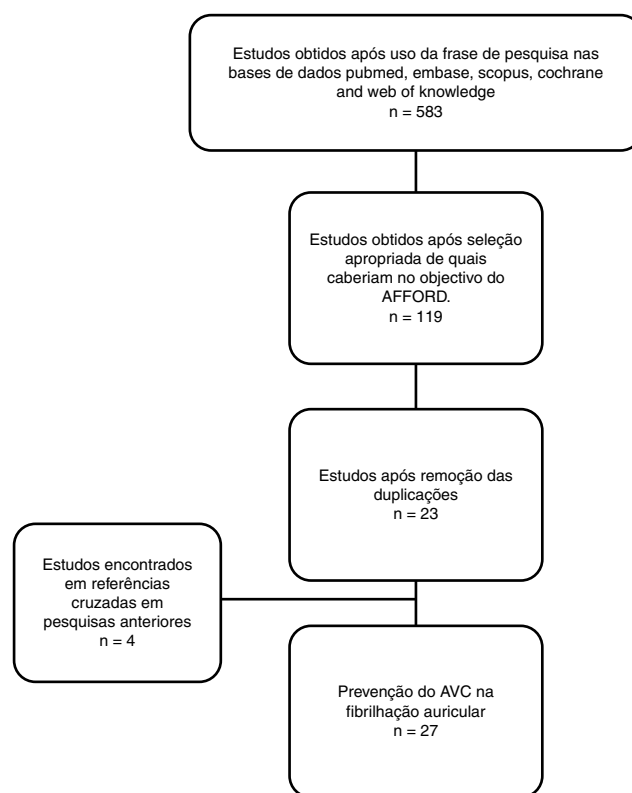


Figura 1 Resultados da identificação de estudos.

referências bibliográficas dos manuscritos analisados e outro foi encontrado em pesquisas anteriores no *Pubmed*.

Colheita de dados

Os dados colhidos relativos ao modelo farmacoeconómico incluíram: 1) o país; 2) as comparações primárias – o novo ACO estudado e as doses, o anticoagulante comparador e os respetivos custos diários; 3) a estrutura do modelo e as suposições, como modelos progenitores, a perspetiva do estudo; 4) os resultados do modelo incluindo o custo incremental, os anos de vida ajustados para a qualidade (AVAQ) e o rácio custo-efetividade incremental (RCEI), o limite pré-fixado à disponibilidade a pagar (LPFDP) por ano de vida ou por AVAQ ganho e as análises de sensibilidade.

Avaliação da qualidade dos estudos

A qualidade dos estudos foi avaliada pelos investigadores, através da disponibilidade dos dados pré-definidos nos modelos dos estudos selecionados, que estão incluídos nos critérios da escala *Quality of Health Economic Studies*¹³.

Análise estatística

A natureza descritiva da presente revisão sistemática não se enquadrou numa análise estatística formal. As características e os resultados dos modelos farmacoeconómicos selecionados foram apresentados de forma qualitativa, com

suporte nos valores de custo incremental, AVAQ, RCEI, LPFDP e percentagem nas análises de sensibilidade.

Para cada fármaco foram calculadas as médias e os desvios padrão dos RCEI por AVAQ, após conversão em euros, quando apropriado, utilizando a taxa cambial em 16/05/2014: 1 dólar americano (USD) = 0,7321 euros; 1 dólar canadiano (CAD) = 0,6736 euros; 1 libra esterlina = 1,2267 euros; 1 franco suíço (CFH) = 0,819 euros; 1 rand sul-africano (ZAR) = 0,0708 euros.

Resultados

Dos 27 estudos selecionados na pesquisa efetuada (Tabela 1)¹⁴⁻⁴⁰, a maioria é oriunda da Europa, com 11 estudos^{15,18,19,21,22,24,26-29,33} e dos Estados Unidos da América (EUA)^{14,16,20,31,32,34-36,38,39}, com dez estudos. Com origem no Canadá foram encontrados três estudos^{17,27,30} e ainda dois da China^{23,30} e outro da África do Sul²⁵.

As perspetivas mais seguidas nestes estudos foram do ponto de vista do sistema de saúde (11 estudos)^{14,19,21,24,26,29,33,35}, do pagador (nove estudos)^{23,25-27,30,33,37,39,40} e da sociedade (três estudos)^{20,36,38}.

O modelo escolhido pela grande maioria dos estudos (93%) foi o modelo de Markov^{14-17,19-21,23-40}. Além deste modelo, um estudo utilizou um modelo de simulação discreta de eventos¹⁸ e foi realizado um estudo observacional prospetivo²².

O dabigatrano foi o fármaco mais estudado nesta indicação específica e foi analisado individualmente em 67% dos estudos apurados¹⁴⁻³¹. O apixabano foi analisado de forma particular em três estudos³⁴⁻³⁶ e o rivaroxabano em dois^{32,33}. Todos os restantes compararam pelo menos dois dos novos anticoagulantes com a varfarina³⁷⁻⁴⁰.

O comparador mais utilizado foi a varfarina, na sua dose ajustada, sendo que a maior parte considerou o impacto da variabilidade no controlo do INR nos seus resultados. Apenas os estudos de Pletscher et al., que utilizou o fenprocoumon²⁷, e o de Lee et al., que utilizou a aspirina³⁴, não utilizaram a varfarina como comparador. O primeiro estudo utilizou o fenprocoumon por ser o AVK mais utilizado na Suíça, país de onde é oriundo este estudo. O segundo estudo baseou-se nos resultados do ensaio clínico AVERROES, que comparou o apixabano com a aspirina em doentes com FA intolerantes aos AVK³¹.

Em geral, todos os estudos apontaram para a existência de custo-efetividade por parte dos novos ACO, uma vez que os RCEI ficaram bastante abaixo dos LPFDP, traçados pelos autores do estudo, mas em geral concordantes com os definidos pelos sistemas de saúde específicos, como limite para a participação ou reembolso (Figura 2). A média dos RCEI por AVAQ foram de 30 405 ± 16 101 euros para o dabigatrano 110 mg, 17 566 ± 16 902 euros para o dabigatrano 150 mg, 8102 ± 3252 euros para o dabigatrano ajustado à idade, 11 897 ± 3341 euros para o apixabano e 17 960 ± 12 005 euros para o rivaroxabano.

A tendência que se observou nos estudos em que o dabigatrano foi analisado em separado é que este anticoagulante na dose de 150 mg foi mais custo-efetivo, apesar da variabilidade verificada nas diversas análises de sensibilidade. O mesmo se observou na dose ajustada à idade (150 mg 2 x/dia para os doentes com idade inferior a 80 anos e 110 mg

2 x/dia para os restantes) que demonstrou custo-efetividade em todas as análises que a incluíram^{15,17,21,25-27,29,40}. A dose de 110 mg além de ter, regra geral, um custo incremental mais elevado, não foi custo-efetiva em 43% dos modelos que a analisaram em separado^{16,23,37}.

Foi também incluída na revisão sistemática uma análise custo-efetividade realizada em Portugal, sobre a utilização do dabigatrano na prevenção do AVC na FA, que utilizou nos seus cálculos, quer dados económicos quer custos de terapêutica praticados no nosso país. Esta análise concluiu de forma clara que a utilização do dabigatrano na prática clínica portuguesa é custo-efetiva²⁹.

No caso do rivaroxabano, como anteriormente referido, foram analisados dois estudos, um norte-americano³² e outro belga³³, e ambos mostraram que este agente foi custo-efetivo na maioria das simulações realizadas nas análises de sensibilidade.

No que se refere aos três estudos específicos do apixabano, todos realizados nos EUA, este associou-se a poupança no modelo que o comparou com a aspirina³⁴ e noutro modelo que usou a varfarina como comparador³⁵. No terceiro modelo revelou custo-efetividade em 62% das simulações nas análises de sensibilidade³⁶.

Nos estudos em que os três novos ACO foram comparados em simultâneo³⁷⁻³⁹, os resultados apontam para que o apixabano seja o mais custo-efetivo, seguido pelo dabigatrano e rivaroxabano. Nos modelos de Coyle et al.³⁷ e de Harrington et al.³⁸ a conclusão é suportada pelo custo incremental e pela análise da sensibilidade. No modelo de Deitelzweig et al.³⁹ o custo incremental foi negativo para os três ACO, indicando geração de poupança, mas o valor foi mais elevado para o apixabano. No modelo de Kansal et al.⁴⁰ para a realidade canadiana o dabigatrano foi mais custo-efetivo do que o rivaroxabano (RCEI 6889CAN/AVAQ vs. 22475CAN/AVAQ).

Discussão

Os novos ACO mostraram ter vantagens farmacológicas quando comparados com os anticoagulantes tradicionais, que se traduziram geralmente em benefícios clínicos nos numerosos ensaios em diversos cenários clínicos⁷⁻¹².

A presente revisão sistemática surge num contexto em que esta inovação farmacológica se começa a manifestar com uma utilização mais ampla destes novos agentes na prática clínica. Por serem terapêuticas mais dispendiosas, acarretam um maior peso em termos de custos para os sistemas de saúde e para os seus beneficiários.

O estudo AFFORD pretende agregar os estudos de análise económica dos novos ACO publicados, para perceber se há custo-efetividade, ou seja, se os ganhos em saúde superam o custo desta nova terapêutica. Este estudo inclui pela primeira vez na metodologia de uma revisão sistemática de análises de custo efetividade, o cálculo da média da sua variável mais importante, o ICER por AVAQ, após conversão em euros dos estudos referidos a outras moedas.

Estes estudos são oriundos de diferentes partes do globo, estando representados países da América, Europa, África e Ásia, que apresentam diferentes modelos económicos, diferentes perspetivas económicas para a sua realização, diversos comparadores, preços variáveis das terapêuticas, diferentes formas de apresentação do resultado final e ainda

Tabela 1 Características e resultados dos estudos de custo-efetividade dos novos ACO na prevenção do AVC na FA

Estudo	País	Novo ACO	Preço novo ACO	Comparador	Preço comparador	Perspetiva Modelo	Resultados	LPFDP e análise de sensibilidade	
Freeman et al. ¹⁴	EUA	Dabigatrano 110 mg	8 USD	Varfarina	1,07 USD	Sistema de saúde Markov	RCEI: 45 372 USD/AVAQ	50 000 USD/AVAQ Dabigatrano custo-efetivo: 80% das simulações	
		Dabigatrano 150 mg	8 USD				RCEI: 51 229 USD/AVAQ		
Kansal et al. ¹⁵	GB	Dabigatrano ajustado à idade*	2,52 £	Varfarina	0,04 £	Sistema de saúde Markov	RCEI: 4831 £/AVAQ < 80 anos RCEI: 7.090 £/AVAQ ≥ 80 anos	20 000 £/AVAQ Probabilidade do dabigatrano ser o mais custo-efetivo < 80 anos: 98% > 80 anos: 63%	
Shah et al. ¹⁶	EUA	Dabigatrano 110 mg	8,88 USD	Varfarina	0,49 USD	Sistema de saúde Markov	Custo incremental: 21 300 USD RCEI: 150 000 USD/AVAQ	50 000 USD/AVAQ Dabigatrano 110 mg não é custo-efetivo	
		Dabigatrano 150 mg	8,88 USD				Custo incremental: 20 700 USD RCEI: 86 000 USD/AVAQ		Dabigatrano 150 mg é custo-efetivo
Sorensen et al. ¹⁷	Canadá	Dabigatrano ajustado à idade*	3,2 CAD	Varfarina	0,6 CAD	Sistema de saúde Markov	Custo incremental: 2178 CAD RCEI: 10 440 CAD/AVAQ	30 000 CAD/AVAQ Dabigatrano custo-efetivo: 82% das simulações	
		Dabigatrano 110 mg	3,2 CAD				Custo incremental: 4210 CAD RCEI: 29 994 CAD/AVAQ		Dabigatrano custo-efetivo: 42% das simulações
		Dabigatrano 150 mg	3,2 CAD				Custo incremental: 1655 CAD 041 USD/AVAQ		Dabigatrano custo-efetivo: 81% das simulações

Tabela 1 (Continuação)

Estudo	País	Novo ACO	Preço novo ACO	Comparador	Preço comparador	Perspetiva	Modelo	Resultados	LPFDP e análise de sensibilidade
Pink et al. ¹⁸	GB	Dabigatrano 110 mg	2,52 £	Varfarina	0,11 £	-	Modelo de simulação de eventos	RCEI: 43 074 £/AVAQ	20 000 £/AVAQ Dabigatrano 150 mg dominante vs. 110 mg: 76% das simulações
		Dabigatrano 150 mg						RCEI: 23 082 £/AVAQ	Dabigatrano 150 mg dominante vs. varfarina: 94% das simulações
González-Juanatey et al. ¹⁹	Espanha	Dabigatrano 150 mg	3,03 €	Varfarina	0,05 €	Sistema de saúde	Markov	Custo incremental: 4851 € RCEI: 17 581 €/AVAQ	30 000 €/AVAQ Dabigatrano dominante: 96,4% das simulações
Adcock et al. ²⁰	EUA	Dabigatrano 150 mg	8 USD	Varfarina	ND	Sociedade	Markov	RCEI: 12 286 USD/AVAQ	50 000 USD/AVAQ Dabigatrano dominante para custo diário < 13 USD
Langkilde e Overgaard ²¹	Dinamarca	Dabigatrano ajustado à idade*	2,63 €	Varfarina	0,26 €	Sistema de saúde	Markov	Custo incremental: 1866 € RCEI - 6950 €/AVAQ	30 000 €/AVAQ Dabigatrano é custo-efetivo
Ali e Bailey ²²	GB	Dabigatrano 110 mg e 150 mg	2,4 £	Varfarina	0,08 £	ND	Estudo observacional prospectivo	Custo dos ACO para prevenir um AVC/ano: varfarina 6219 £; dabigatrano 110 mg 28 086,5 £ e dabigatrano 150 mg 25 181 £	ND
You et al. ²³	China	Dabigatrano 110 mg	8 USD	Varfarina	1 USD	Pagador	Markov	Custo incremental: 16 909 USD RCEI: dominado pelo dabigatrano 150 mg	50 000 USD/AVAQ Dabigatrano custo-efetivo: 1,6% das simulações

Tabela 1 (Continuação)

Estudo	País	Novo ACO	Preço novo ACO	Comparador	Preço comparador	Perspetiva Modelo	Resultados	LPFDP e análise de sensibilidade
		Dabigatrano 150 mg	8 USD				Custo incremental: 7057 USD RCEI: 13 810 USD/AVAQ	Dabigatrano custo-efetivo: 50,6% das simulações
Wouters et al. ²⁴	Bélgica	Dabigatrano 150 mg	2,68 €	Varfarina	0,32 €	Sistema Markov de saúde	Custo incremental: 879 € RCEI: 2807 € / AVAQ	20 000 € / AVAQ Dabigatrano custo-efetivo: 99,85% das simulações
Bergh et al. ²⁵	África do Sul	Dabigatrano ajustado à idade*	24,66 ZAR	Varfarina	1,2 ZAR	Pagador Markov	Custo incremental: 19 037 ZAR RCEI: 93 290 ZAR/AVAQ	ND
Davidson et al. ²⁶	Suécia	Dabigatrano ajustado à idade*	2,82 €	Varfarina	2,12 €	Sociedade Markov	Custo incremental: 2212 € RCEI: 7742 € / AVAQ	50 000 € / AVAQ Dabigatrano é custo-efetivo
Pletscher et al. ²⁷	Suíça	Dabigatrano 110 mg	4 CFH	Fenprocoumolo, 2,25 mg	0,21 CFH	Pagador Markov	RCEI: 25 108 CFH/AVAQ	50 000 CFH/AVAQ Probabilidade do dabigatrano ser o mais custo-efetivo: 84%
		Dabigatrano 150 mg	4 CFH				RCEI: 9702 CFH/AVAQ	Probabilidade do dabigatrano ser o mais custo-efetivo: 95,8%
		Dabigatrano ajustado à idade*	4 CFH				RCEI: 10 215 CFH/AVAQ	Probabilidade do dabigatrano ser o mais custo-efetivo: 97,7%
Andrikopoulos et al. ²⁸	Grécia	Dabigatrano 110 mg	2,72 €	Varfarina	0,04 €	Pagador Markov	Custo incremental: 4996 € RCEI: 16 653 € / AVAQ	

Tabela 1 (Continuação)

Estudo	País	Novo ACO	Preço novo ACO	Comparador	Preço comparador	Perspetiva/Modelo	Resultados	LPFDP e análise de sensibilidade
		Dabigatrano 150 mg	2,72 €				Custo incremental: 4218 € RCEI: 11 400 €/AVAQ	50 000 €/AVAQ Dabigatrano 150 mg é custo-efetivo em 87% das simulações
Miguel et al. ²⁹	Portugal	Dabigatrano ajustado à idade ^a	2,53 €	Varfarina	0,08 €	Sociedade Markov	Custo incremental: 2978 € RCEI: 8409 €/AVAQ	30 000 €/AVAQ Dabigatrano é custo-efetivo
Chang et al. ³⁰	China	Dabigatrano	2,3-2,5 USD	Varfarina	1,3 USD	Pagador Markov	RCEI: 68 333 USD/evento prevenido	ND
		Dabigatrano	1,7 USD	Varfarina	0,03-0,04 USD		RCEI: dabigatrano dominante (-34 350 USD/evento prevenido)	
Kamel et al. ^{31 **}	EUA	Dabigatrano 150 mg	6,75 USD	Varfarina	1,04 USD	ND Markov	Custo incremental: 9000 USD RCEI: 25 000 USD/AVAQ	50 000 USD/AVAQ Dabigatrano custo-efetivo: 87% das simulações
Lee et al. ³²	EUA	Rivaroxabano	6,8 USD	Varfarina	1,06 USD	Pagador/ sistema de saúde Markov	Custo incremental: 5912 USD RCEI - 27 498 USD/AVAQ	50 000 USD/AVAQ Rivaroxabano custo-efetivo: 80,1% das simulações
Kleintjens et al. ³³	Bélgica	Rivaroxabano	2,70 €	-	0,31 €	Pagador Markov	Custo incremental: 828 € RCEI: 8809 €/AVAQ	35 000 €/AVAQ Rivaroxabano custo-efetivo: 87% das simulações
Lee et al. ³⁴	EUA	Apixabano	6,8 USD	Aspirina	0,02 USD	Sistema de saúde Markov	Custo incremental: 9151 USD RCEI - 16 205 USD/AVAQ	50 000 USD/AVAQ Apixabano custo-efetivo: 87,5% das simulações

Tabela 1 (Continuação)

Estudo	País	Novo ACO	Preço novo ACO	Comparador	Preço comparador	Perspetiva Modelo	Resultados	LPFDP e análise de sensibilidade
Lee et al. ³⁵	EUA	Apixabano	6,87 USD	Varfarina	0,2 USD	Sistema Markov de saúde	Custo incremental: -8934 USD	50 000 USD/AVAQ Apixabano custo-efetivo: 80,1% das simulações
Kamel et al. ³⁶	EUA	Apixabano	7 USD	Varfarina	ND	Sociedade Markov	Custo incremental: 3200 USD RCEI: 11 400 USD/AVAQ	50 000 USD/AVAQ Apixabano custo-efetivo: 62% das simulações
Coyle et al. ³⁷	Canadá	Dabigatrano 110 mg	ND	Varfarina	ND	Pagador Markov + meta-análise	Custo Incremental: 4184 CAD RCEI: 66 354 CAD/AVAQ	50 000 CAD/AVAQ Dabigatrano custo-efetivo: 1,6% das simulações
		Dabigatrano 150 mg					Custo incremental: 2866 CAD RCEI: 20 797 CAD/AVAQ	Dabigatrano custo-efetivo: 50,8% das simulações
		Rivaroxabano					Custo incremental: 3396 CAD RCEI: 55 757 CAD/AVAQ	Rivaroxabano custo-efetivo: 2,1% das simulações
		Apixabano					Custo incremental: 3346 CAD RCEI: 24.312 CAD/AVAQ	Apixabano custo-efetivo: 44,1% das simulações
Harrington et al. ³⁸	EUA	Dabigatrano 150 mg	7,3 USD	Varfarina	0,35 USD	Sociedade Markov	Custo incremental: 4906 USD RCEI: 3190 USD/AVAQ	50 000 USD/AVAQ Dabigatrano custo-efetivo: 40% das simulações

Tabela 1 (Continuação)

Estudo	País	Novo ACO	Preço novo ACO	Comparador	Preço comparador	Perspetiva/Modelo	Resultados	LPFDP e análise de sensibilidade
		Rivaroxabano	7,29 USD				Custo incremental: 925 USD RCEI: 11 150 USD/AVAQ	Rivaroxabano custo-efetivo: 14,9% das simulações
		Apixabano	10,34 USD				Custo incremental: 7513 USD RCEI: 15 026 USD/AVAQ	Apixabano custo-efetivo: 45,1% das simulações
Deitelzweig et al. ³⁹	EUA	Dabigatrano 150 mg	ND	Varfarina	ND	Pagador Markov	Custo incremental: -179 USD	ND
		Rivaroxabano 10 mg					Custo incremental: -89 USD	ND
		Apixabano 5 mg					Custo incremental: -485 USD	ND
Kansal et al. ⁴⁰	Canadá	Dabigatrano ajustado à idade*	ND	Varfarina	ND	Pagador Markov	Custo incremental: 1579 CAD/doente RCEI: 6889 CAD/AVAQ	30 000 CAD/AVAQ
		Rivaroxabano	ND				Custo incremental: 1732 CAD/doente RCEI: 22 475 CAD/AVAQ	

* Subgrupo de doentes com idade superior a 75 anos ou insuficiência renal moderada (depuração da creatinina ≥ 30 ml/min e < 50 ml/min).

** Dólares canadianos.

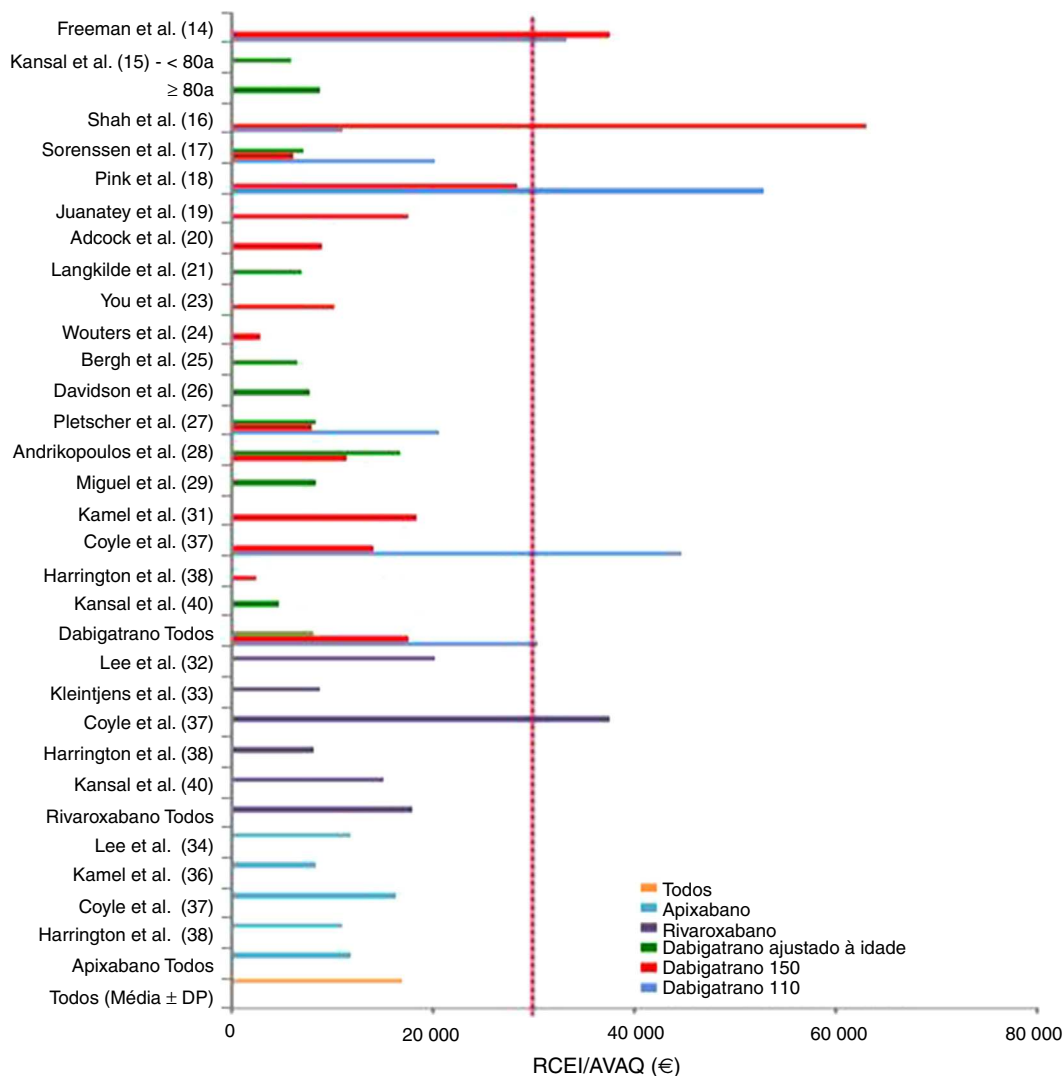


Figura 2 Comparação dos RCEI por AVAQ, após conversão em euros, quando apropriado, com o LPFDP de 30 000 euros/AVAQ adotado em Portugal.

diversos limites de disponibilidade para pagar. Por este motivo, um dos desafios na avaliação comparativa dos diferentes modelos consistiu na variabilidade das metodologias utilizadas.

Apesar desta variabilidade, os resultados são consistentes e demonstraram custo-efetividade dos novos ACO face às terapêuticas convencionais mais utilizadas, neste caso a varfarina na prevenção do AVC na FA.

Nesta revisão sistemática, os novos ACO que mais se destacam são o dabigatran e o apixabano. O primeiro é o que possui maior número de estudos, relacionado com o facto de ser o mais antigo. É importante mencionar que os resultados dos estudos agora analisados estão intimamente relacionados com os resultados dos ensaios clínicos. No estudo RE-LY, a utilização do dabigatran na FA mostrou superioridade da dose de 150 mg em termos de eficácia e da dose de 110 mg na segurança, em comparação com a varfarina^{7,8}. O dabigatran na dose de 150 mg e na dose ajustada à idade foi sempre custo-efetivo e mostrou superioridade em percentagem elevada, acima de 80%, nas simulações das análises

de sensibilidade. O apixabano mostrou superioridade, tanto em eficácia como em segurança, no estudo ARISTOTLE¹¹, em comparação com a varfarina, e no estudo AVERROES¹⁰, em comparação com a aspirina.

É difícil comparar os resultados dos estudos que analisam os três fármacos em separado, porque são análises realizadas a partir de estudos e de ensaios clínicos com metodologias diferentes.

Os modelos estudados na prevenção do AVC na FA adotaram diferentes perspetivas, como pagador, sistema de saúde ou sociedade. As perspetivas do pagador e do sistema de saúde podem ser consideradas perspetivas coincidentes, uma vez que a perspetiva do pagador pode incluir companhias de seguros, entidades patronais ou o próprio governo que é quem gere o sistema de saúde na maior parte dos países. Já a perspetiva da sociedade é mais ampla porque considera o benefício para a comunidade como um todo. Teoricamente, todos os custos diretos e indiretos são incluídos na avaliação económica realizada a partir de uma perspetiva social³.

A presente revisão sistemática inclui três estudos³⁷⁻³⁹ em que os novos ACO foram analisados em simultâneo, o que permitiu estabelecer uma hierarquia em termos de desempenho farmacoeconómico. Embora sejam análises também diferentes entre si, todas apontam um resultado idêntico: os novos ACO são custo-efetivos e o apixabano é o mais custo-efetivo, seguido do dabigatran e do rivaroxabano. No estudo de Deitelzweig et al.³⁹ é referido que os três têm um custo incremental negativo pelo que geram poupança.

Outro ponto comum entre a maior parte destes estudos é o do modelo utilizado na análise económica. O modelo de Markov foi empregue em mais de 90% dos estudos analisados e consiste num modelo estatístico que permite simular a evolução dos doentes em ciclos de tempo até ao fim da sua vida. Em cada ciclo temporal é aplicada uma determinada probabilidade de ocorrência mutuamente exclusiva dos eventos mais importantes para a população em estudo. Podem ser utilizados diferentes desenhos deste modelo e também diferentes adaptações consoante a realidade de cada país ou consoante a orientação do próprio estudo económico²⁹.

O estudo AFFORD tem também algumas limitações que devem ser referidas. Desde logo as comparações indiretas entre os novos ACO devem ser encaradas com reserva devido às diferentes metodologias utilizadas nos ensaios clínicos de eficácia e segurança. Também não existem guias internacionais padronizadas para a realização de análises económicas, o que coloca obstáculos a uma avaliação comparativa e precisa entre os diferentes modelos económicos⁴¹. Esta padronização é necessária, pois a preocupação crescente com a contenção de custos e racionalização dos recursos em saúde, origina uma proliferação de análises económicas que, para poderem ser comparáveis, devem obedecer a regras universais.

Outra limitação importante que pode ser apontada ao AFFORD é o facto de alguns autores dos estudos incluídos nesta revisão sistemática serem funcionários dos laboratórios de onde são oriundos os fármacos estudados, o que gera potenciais conflitos de interesse.

Conclusão

Em conclusão, o estudo AFFORD demonstrou que os novos ACO são custo-efetivos em comparação com as estratégias anti-trombóticas convencionais, apesar de o seu elevado custo. Esta relação é verdadeira quer nos mais diversos contextos geográficos e sociais quer adotando diferentes metodologias de análise farmacoeconómica.

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.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

1. Despesas do Estado em saúde [consultado 10 Jan 2014]. Disponível em: <http://www.pordata.pt/Portugal/Despesas+do+Estado+em+saude+execucao+orcamental+per+capita-856>
2. Esperança de vida em Portugal [consultado 12 Jan 2014]. Disponível em: <http://www.pordata.pt/Portugal/Espanca+de+vida+a+nascenca+total+e+por+sexo-418>
3. Bodrogi J, Kaló Z. Principles of pharmacoeconomics and their impact on strategic imperatives of pharmaceutical research and development. *Br J Pharmacol.* 2010;159:1367-73.
4. 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.
5. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, 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.
6. Eikelboom J, Weitz J. New anticoagulants. *Circulation.* 2010;121:1523-32.
7. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139-51.
8. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial [letter]. *N Engl J Med.* 2010;363:1875-6.
9. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:883-91.
10. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;364:806-17.
11. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981-92.
12. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369:2093-104.
13. Chiou CF, Hay JW, Wallace JF, et al. Development and validation of a grading system for the quality of cost-effectiveness studies. *Med Care.* 2003;41:32-44.
14. Freeman J, Zhu R, Owens D, et al. Cost-Effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2011;154:1-11.
15. Kansal A, Sorensen S, 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.
16. Shah S, Gage B. Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prophylaxis in atrial fibrillation. *Circulation.* 2011;123:2562-70.
17. Sorensen S, Kansal A, 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;105:908-19.
18. Pink J, Lane S, Pirmohamed M, et al. Dabigatran etexilate versus warfarin in management of non-valvular atrial fibrillation in UK context: quantitative benefit-harm and economic analyses. *BMJ.* 2011;343:1-14.
19. González-Juanatey J, Ivarez-Sabin J, Lobos J, et al. Análisis coste-efectividad de dabigatran para la prevención de ictus y embolia sistémica en fibrilación auricular no valvular en España. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65:901-10.

20. Adcock A, Lee-Iannotti J, Aguillar M, et al. Is dabigatran cost effective compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation? A critically appraised topic. *Neurologist*. 2012;18:102–7.
21. Langkilde L, Overgaard M. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation. Applying RE-LY to clinical practice in Denmark. *J Med Econ*. 2012;15:695–703.
22. Ali A, Bailey C, Abdelhafiz. Stroke prophylaxis with warfarin or dabigatran for patients with non-valvular atrial fibrillation - cost analysis. *Age Ageing*. 2012;0:1–4.
23. You J, Tsui K, Wong R, et al. Cost-effectiveness of dabigatran versus genotype-guided management of warfarin therapy for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *PlosOne*. 2012;7.
24. Wouters H, Thij V, Annemans L. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate in the prevention of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation in Belgium. *J Med Econ*. 2013;16:407–14.
25. Bergh M, Marais C, Miller-Janson H, et al. Economic appraisal of dabigatran as first-line therapy for stroke prevention in atrial fibrillation. *S Afr Med J*. 2013;103:241–5.
26. Davidson T, Husberg M, Janzon M, et al. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for patients with atrial fibrillation in Sweden. *Eur Heart J*. 2013;34:177–83.
27. Pletscher M, Plessow R, Wieser S. Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prevention in atrial fibrillation in Switzerland. *Swiss Medical Weekly*. 2013; 143:w13732.
28. Andrikopoulos G, Fragoulakis V, Maniadakis N. Economic evaluation of dabigatran etexilate in the management of atrial fibrillation in Greece. *Hellenic J Cardiol*. 2013;54:289–300.
29. Miguel L, Rocha E, Ferreira J. Avaliação económica do dabigatran na prevenção de acidentes vasculares cerebrais isquémicos em doentes com fibrilhação auricular não valvular. *Rev Port Cardiol*. 2013;32:557–65.
30. Chang A, Ho J, Yan B, et al. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation – a real patient data analysis in a Hong Kong teaching hospital. *Clin Cardiol*. 2013;36:280–5.
31. Kamel H, Johnston S, Easton D, et al. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation and prior stroke or transient ischemic attack. *Stroke*. 2012;43:881–3.
32. Lee S, Anglade M, Pham D, et al. Cost-effectiveness of rivaroxaban compared to warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2012;110:845–51.
33. Kleintjens J, Li X, Simoons S, et al. Cost-effectiveness of rivaroxaban versus warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation in the Belgian healthcare setting. *Pharmacoeconomics*. 2013;31:909–18.
34. Lee S, Anglade M, Meng J, et al. Cost-effectiveness of apixaban compared with aspirin for stroke prevention in atrial fibrillation among patients unsuitable for warfarin. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5:472–9.
35. Lee S, Mullin R, Blazawski J, et al. Cost-effectiveness of apixaban compared with aspirin for stroke prevention in atrial fibrillation. *PlosOne*. 2012;7:1–8.
36. Kamel H, Easton D, Johnston S, et al. Cost-effectiveness of apixaban vs warfarin for secondary stroke prevention in atrial fibrillation. *Neurology*. 2012;79:1428–34.
37. Coyle D, Coyle K, Cameron C, et al. Cost-effectiveness of new oral anticoagulants compared with warfarin in preventing stroke and other cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. *Value Health*. 2013;16:498–506.
38. Harrington A, Armstrong E, Nolan P, et al. Cost-effectiveness of apixaban, dabigatran, rivaroxaban and warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Stroke*. 2013;44:1676–81.
39. Deitelzweig S, Amin A, Makenbaeva Y. Medical cost reductions associated with the usage of novel oral anticoagulants vs. warfarin among atrial fibrillation patients, based on the RE-LY, ROCKET-AF, and ARISTOTLE trials. *J Med Econ*. 2012;4:776–85.
40. Kansal A, Sharma M, Bradley-Kennedy C, et al. Dabigatran versus rivaroxaban for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation in Canada – Comparative efficacy and cost-effectiveness. *Thromb Haemost*. 2012;108:672–82.
41. Limone B, Baker W, Kluger J, et al. Novel anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review of cost-effectiveness models. *PlosOne*. 2013;12:1–15.