



ARTIGO ORIGINAL

## Consequências clínicas e económicas da utilização de dabigatrano e de rivaroxabano em doentes com fibrilhação auricular não valvular



Luís Silva Miguel<sup>a,\*</sup>, Jorge Ferreira<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Centro de Investigação Sobre Economia Portuguesa, Instituto Superior de Economia e Gestão, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

<sup>b</sup> Serviço de Cardiologia, Hospital de Santa Cruz, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal

Recebido a 16 de junho de 2015; aceite a 13 de setembro de 2015

Disponível na Internet a 28 de fevereiro de 2016

### PALAVRAS-CHAVE

Dabigatrano;  
Rivaroxabano;  
Fibrilhação auricular;  
Custo-efetividade;  
Portugal

### Resumo

**Introdução e objetivos:** A fibrilhação auricular é uma arritmia supraventricular que aumenta o risco de acidentes vasculares cerebrais isquémicos e de outros eventos tromboembólicos. Recentemente surgiram novas opções cujo custo-efetividade relativamente à terapêutica tradicional – varfarina – está bem demonstrada. Neste estudo comparam-se os benefícios clínicos e os custos económicos associados às duas novas opções mais utilizadas em Portugal: dabigatrano e rivaroxabano.

**Métodos:** Os resultados de uma comparação indireta dos ensaios RE-LY e ROCKET AF, que permitiu determinar diferenças de eficácia entre dabigatrano e rivaroxabano, foram utilizados num modelo de Markov que simula a evolução dos doentes prevendo 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.

**Resultados:** A utilização de dabigatrano está associada a melhores resultados clínicos. De facto, a diminuição de eventos reflete-se numa maior sobrevivência (8,41 *versus* 8,26 anos) e em mais anos de vida ajustados pela qualidade (5,87 *versus* 5,74). Paralelamente, o menor custo diário de tratamento e a redução de custos com eventos conduzem a uma poupança de recursos valorizada em 367 € por doente, na perspetiva da sociedade.

**Conclusões:** Os resultados mostram que o dabigatrano constitui uma alternativa dominante, ou seja, permite obter melhores resultados clínicos com menores custos. A análise de sensibilidade demonstra que os resultados são robustos, mesmo quando considerada a incerteza inerente a uma comparação indireta. Assim, é possível concluir que na prática clínica portuguesa a utilização de dabigatrano deve ser preferida à utilização de rivaroxabano.

© 2015 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos os direitos reservados.

\* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: [luissm@cisep.iseg.ulisboa.pt](mailto:luissm@cisep.iseg.ulisboa.pt) (L. Silva Miguel).

**KEYWORDS**

Dabigatran;  
Rivaroxaban;  
Atrial fibrillation;  
Cost-effectiveness;  
Portugal

## Clinical and economic consequences of using dabigatran or rivaroxaban in patients with non-valvular atrial fibrillation

**Abstract**

**Introduction and Objectives:** Atrial fibrillation is a supraventricular arrhythmia that increases the risk of ischemic stroke and other thromboembolic events. Recently new treatment options have emerged whose cost-effectiveness relative to conventional therapy (warfarin) is well demonstrated. This study compares the clinical benefits and economic costs associated with the new oral anticoagulants most used in Portugal: dabigatran and rivaroxaban.

**Methods:** The results of an indirect comparison of the RE-LY and ROCKET AF trials, which enabled differences in the efficacy of dabigatran and rivaroxaban to be determined, were used in a Markov model simulating patient outcomes in terms of ischemic and hemorrhagic stroke, transient ischemic attack, systemic embolism, acute myocardial infarction and intra- and extracranial bleeding.

**Results:** The use of dabigatran is associated with better clinical results. The reduction in events is reflected in longer survival (8.41 vs. 8.26 years) and more quality-adjusted life years (5.87 vs. 5.74), while the lower daily treatment cost and the reduction in event-related costs lead to a saving of 367 euros per patient from a societal perspective.

**Conclusions:** The results show that dabigatran is a dominant alternative, i.e., it produces better clinical results at a lower cost. Sensitivity analysis demonstrates that the results are robust even considering the uncertainty inherent in an indirect comparison. It can thus be concluded that in clinical practice in Portugal the use of dabigatran is to be preferred to the use of rivaroxaban. © 2015 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

**Quadro de abreviaturas**

Acidente isquémico transitório AIT  
Anos de vida ajustados pela qualidade AVAQ  
Acidente vascular cerebral AVC  
Acidente vascular cerebral hemorrágico AVCH  
Acidente vascular cerebral isquémico AVCI  
Duas vezes por dia *bid*  
Enfarte agudo do miocárdio EAM  
European Medicines Agency EMA  
Embolia sistémica ES  
Fibrilhação auricular FA  
Hemorragia intracraniana HI  
Hazard ratio HR  
Intervalo de confiança a 95% IC95%  
International normalized ratio INR  
Imposto sobre o valor acrescentado IVA  
Uma vez por dia *qd*  
Risco relativo RR  
Time to therapeutic range TTR

**Introdução**

A fibrilhação auricular (FA) é uma arritmia supraventricular que está na origem do funcionamento descoordenado da aurícula e na degradação da sua função mecânica. Como consequência desta deterioração, os doentes com FA estão sujeitos a um risco aumentado de eventos

tromboembólicos, com especial relevância para os acidentes vasculares cerebrais isquémicos (AVCI). De facto, além da FA conduzir a uma incidência de AVCI três a quatro vezes superior, os seus efeitos são mais severos, provocando morte ou incapacidade em cerca de 80% dos doentes e estando associado a uma taxa de mortalidade a um ano de quase 50%<sup>1,2</sup>. Consequentemente, a prevenção destes eventos é o principal objetivo da anticoagulação oral em doentes com FA. No entanto, é necessário que a terapêutica implementada não conduza a um aumento da incidência de hemorragias intracranianas, com consequências fatais na maioria dos casos<sup>3</sup>.

Os resultados do estudo FAMA indicam que em Portugal a prevalência global de FA é de 2,5% entre a população com mais de 40 anos, existindo uma clara relação com a idade: 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 anos<sup>4</sup>. Naturalmente, esta relação permite supor que o envelhecimento da população conduzirá a um aumento da prevalência global. Por outro lado, e em concordância com os resultados do *Euro Heart Survey*<sup>5</sup>, apenas 62% dos indivíduos com FA tinha conhecimento deste diagnóstico – o que se justifica pela possibilidade da FA ser assintomática.

Durante quase 50 anos a principal terapêutica preventiva disponível consistiu na prescrição de anticoagulantes orais, antagonistas da vitamina K, dos quais a varfarina é o mais utilizado. Os dados disponíveis apontam para uma redução do risco de AVCI em 64% quando comparado com placebo e em 38% em comparação com ácido acetilsalicílico<sup>6</sup>. No entanto, como a eficácia e segurança da varfarina dependem do nível de controlo do *International normalized ratio* (INR) – dificultado pela dieta alimentar e por interações medicamentosas – uma proporção significativa dos doentes

elegíveis não são efetivamente medicados com varfarina, estimando-se que em Portugal esta proporção seja de 62%<sup>4</sup>.

O dabigatrano é um inibidor direto reversível da trombina, aprovado na prevenção de AVC ou embolismo sistémico (ES) em doentes com FA com indicação para anticoagulação oral. No ensaio clínico RE-LY, de comparação direta com varfarina em mais de 18 000 doentes, demonstrou um benefício significativo na redução de acidente vascular cerebral (AVC) ou ES com a dose de 150 mg duas vezes por dia (*bid*) (risco relativo [RR]=0,66; intervalo de confiança a 95% [IC95%]=[0,53; 0,82];  $p < 0,001$  para superioridade), verificando-se que a dose de 110 mg *bid* foi não inferior na prevenção de AVC e ES comparativamente à dose ajustada de varfarina, com uma redução na incidência de hemorragias em ambos os braços de tratamento<sup>7,8</sup>. A análise dos resultados levou a que a *European Medicines Agency* (EMA) recomendasse a utilização de 150 mg *bid* para indivíduos menores de 80 anos, sem risco hemorrágico elevado e não medicados com verpamil e de 110 mg *bid* para os restantes<sup>9</sup>. A reanálise dos resultados do RE-LY de acordo com esta repartição etária permitiu concluir que o RR de AVCI com dabigatrano é de 0,77 para os menores de 80 e de 0,82 para os restantes. Relativamente ao ES, os riscos relativos obtidos foram de 0,66 e 0,51, respetivamente. Demonstrou-se ainda que o dabigatrano permite uma diminuição das hemorragias intracranianas superior a 50% em qualquer dos grupos etários (com RR de 0,48 para menores de 80 e de 0,29 para maiores de 80). Pelo contrário, verificou-se um acréscimo de hemorragias extracranianas na faixa etária mais idosa (RR de 1,44). Com base nestes resultados clínicos as recomendações publicadas em 2012 pela Sociedade Europeia de Cardiologia recomendam o tratamento com dabigatrano em doentes com FA com risco moderado a elevado de ocorrência de um evento<sup>10</sup>.

O rivaroxabano é um inibidor direto do factor Xa, igualmente aprovado na prevenção de AVCI ou ES em doentes com FA com indicação para anticoagulação oral. O estudo ROCKET AF, com cerca de 14 000 doentes, permitiu concluir que o rivaroxabano 20 mg *qd* é não inferior à varfarina na prevenção de AVC e ES (*hazard ratio* [HR]=0,88; IC95%=[0,75; 1,03];  $p < 0,001$  para não inferioridade;  $p = 0,12$  para superioridade). O rivaroxabano permitiu também uma diminuição de hemorragias intracranianas (HR=0,67), mas ficou associado a um aumento de hemorragias *major* (HR=1,04)<sup>11</sup>.

Em estudos anteriores foi estimada o custo-efetividade do dabigatrano<sup>12</sup> e do rivaroxabano<sup>13</sup> *versus* as alternativas anteriormente disponíveis (varfarina, ácido acetilsalicílico e não tratamento). No entanto, é importante comparar num único estudo os benefícios clínicos e os custos económicos associados a cada um dos medicamentos na prática clínica portuguesa. Tal permitirá auxiliar os prestadores de cuidados de saúde no processo de escolha entre os dois novos anticoagulantes orais mais utilizados em Portugal<sup>14</sup>.

A comparação direta dos estudos RE-LY e ROCKET AF é desafiante devido às diferenças das populações, ao desenho e à análise primária dos ensaios. O ROCKET AF incluiu doentes com risco mais elevado de AVCI, diferença manifestada pelo índice de CHADS<sub>2</sub> médio (2,1 no RE-LY *versus* 3,5 no ROCKET AF). Adicionalmente os doentes em varfarina no RE-LY obtiveram um melhor período dentro do intervalo terapêutico (*time to therapeutic range* – TTR) do que os do ROCKET AF (64,4% no RE-LY *versus* 55,2% no ROCKET AF).

## Métodos

### Descrição do modelo

O modelo de Markov utilizado neste estudo permite simular a ocorrência dos eventos clínicos mais relevantes no âmbito da FA: morte, AVC isquémico, acidente isquémico transitório (AIT), embolia sistémica, enfarte agudo do miocárdio (EAM), hemorragia intracraniana (incluindo AVC hemorrágico), hemorragia extracraniana e hemorragia *minor*. Tal simulação é realizada assumindo que em cada ciclo trimestral pode ocorrer apenas um evento (com exceção das hemorragias *minor*, que podem ocorrer no mesmo período que outro evento).

Assume-se que os eventos cerebrais (hemorragia intracraniana e AVC isquémico) podem provocar perda de independência, conduzindo a dependência moderada ou completa. As hemorragias intracranianas conduzem ainda à interrupção definitiva do tratamento. Por outro lado, o tratamento pode ser descontinuado temporariamente devido à ocorrência de hemorragias extracranianas ou por outras razões não especificadas. Para qualquer das alternativas, assume-se que a descontinuação conduz à implementação de terapêutica preventiva com ácido acetilsalicílico.

Dado que simula a evolução da coorte até à morte, o modelo permite estimar os custos, os anos de vida e os anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) associados às alternativas em comparação – dabigatrano e rivaroxabano. Assim, torna-se possível calcular o custo incremental por cada AVAQ e por cada ano de vida ganho.

Refira-se ainda que este modelo – apresentado na [Figura 1](#) – foi inicialmente desenvolvido pela UBC para a comparação de dabigatrano, varfarina, ácido acetilsalicílico e não tratamento, sendo a publicação original referente ao contexto canadiano<sup>15</sup> e existindo já adaptações para outros países, como por exemplo Reino Unido<sup>16</sup> e Portugal<sup>12</sup>.

### Dados clínicos

Os dados clínicos utilizados nesta análise são baseados na combinação dos resultados dos ensaios RE-LY e ROCKET AF, em que a utilização de varfarina com dose ajustada a um INR alvo entre 2,0-3,0 foi comparada com o uso de dabigatrano (110 mg *bid* ou 150 mg *bid*) e rivaroxabano (20 mg *qd*), respetivamente.

A existência de um comparador comum nos dois ensaios clínicos referidos permite recorrer a métodos de comparação indireta de tratamentos de forma a confrontar os resultados obtidos com dabigatrano e com rivaroxabano. A utilidade deste tipo de comparações aliada à necessidade de implementação de boas práticas metodológicas originou a implementação de uma Task Force da ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research) cujas conclusões se encontram publicadas<sup>17,18</sup>. Habitualmente, a realização de comparações indiretas requer que os resultados dos ensaios clínicos sejam ajustados de forma a expurgar diferenças nas características das coortes que possam influenciar o prognóstico dos doentes, designadamente a taxa de incidência de eventos. No caso em análise, é ainda necessário considerar o sucesso da manutenção do INR dentro do alvo terapêutico, dado este ser um fator

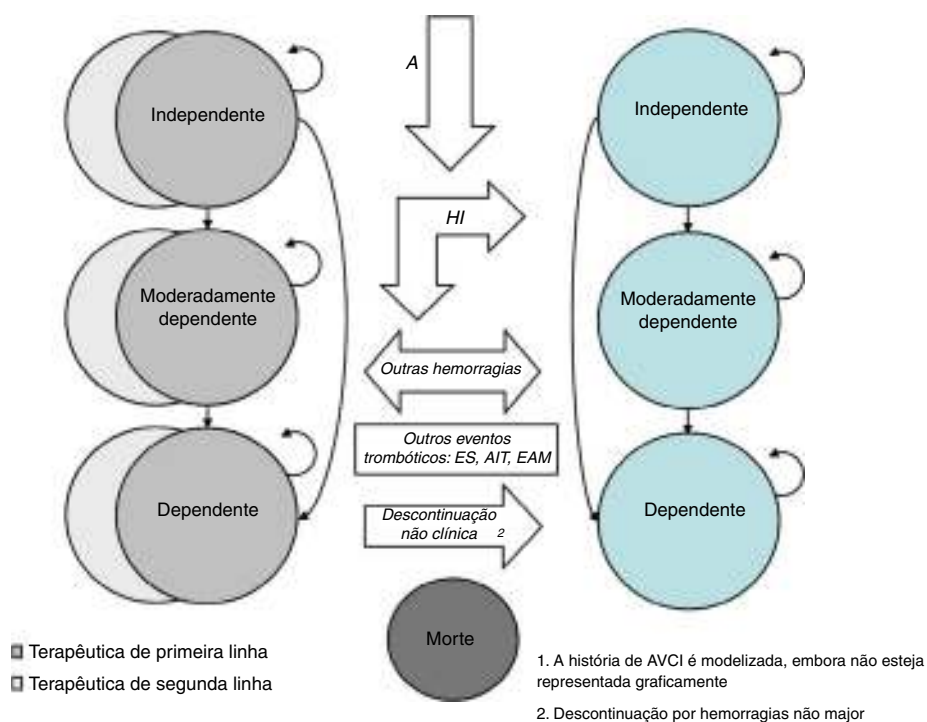


Figura 1 Modelo de Markov.

Tabela 1 Taxas de ocorrência por 100 pessoas-ano a tomar dabigatrano e riscos relativos de rivaroxabano e ácido acetilsalicílico

	Índice CHADS <sub>2</sub>		Dabigatrano		RR versus dabigatrano	
					Rivaroxabano	AAS
AVC isquémico	2	0,59	1,40	2,13 <sup>a</sup>		
	3	0,82				
	4/5	1,30				
	6	1,77				
Embolia sistémica		0,09	0,50	2,91		
AIT		0,72	1,00	1,81		
EAM		1,38	0,65a	1,12		
Hemorragia intracraniana		0,17	2,66a	0,97		
Hemorragia extracraniana		2,19	1,26a	1,06		
Hemorragias <i>minor</i>		10,37	1,00	0,69		

<sup>a</sup> Riscos relativos estatisticamente significativos a 95%.

AAS: ácido acetilsalicílico; AIT: acidente isquémico transitório; AVC: acidente vascular cerebral; EAM: enfarte agudo do miocárdio; RR: risco relativo.

fundamental para a eficácia e segurança da terapêutica com varfarina.

Assim, foi realizada uma comparação indireta<sup>19</sup> em que as taxas de incidência dos diversos eventos refletem as características da população incluída no ROCKET AF, com maior risco tromboembólico que a incluída no RE-LY (índice CHADS<sub>2</sub>: 3,5 no ROCKET AF e 2,1 no RE-LY).

Relativamente ao controlo do INR, os resultados obtidos no RE-LY foram superiores, tendo sido obtido um TTR médio de 64,4% em comparação com 55,2% no ROCKET AF. No entanto, como as diferenças demográficas entre as coortes também influenciam a capacidade de manutenção do INR dentro do intervalo terapêutico, foi utilizado na implementação da comparação indireta um estudo da *Food and Drug Administration* em que se concluiu que o TTR que

teria sido obtido no ROCKET AF se tivesse sido incluída uma população similar à do RE-LY seria de 57,7%<sup>20</sup>.

As conclusões desta comparação indireta encontram-se descritas na Tabela 1. Mostra-se que, em comparação com dabigatrano, o rivaroxabano está associado a um aumento do risco de AVCI em 40%, de hemorragias intracranianas em 166% e de hemorragias extracranianas em 26%. No entanto, relativamente a EAM e a embolias sistémicas, o risco é diminuído em 35 e 50%, respetivamente.<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Relativamente aos acidentes isquémicos transitórios e às hemorragias *minor*, os dados clínicos disponíveis não permitiram estabelecer diferenças entre dabigatrano e rivaroxabano.

**Tabela 2** Qualidade de vida

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

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

### Ponderadores de qualidade de vida

A diminuição de eventos proporcionada pelas intervenções terapêuticas em análise permite aumentar a sobrevida dos doentes mas também melhorar a sua qualidade de vida. De facto, por exemplo, a ocorrência de um AVCI tem impacto quer no prognóstico futuro de um indivíduo quer na sua qualidade de vida imediata.

Assim, é importante incluir num estudo de avaliação económica ponderadores de qualidade de vida que permitam estimar os AVAQ. Nesta avaliação, foram utilizados os resultados de uma meta-análise<sup>21</sup> de 20 estudos que mediram a qualidade de vida após a ocorrência de AVCI (permitindo estabelecer ponderadores para cada nível de dependência) e de um estudo que permitiu avaliar o impacto da ocorrência dos restantes eventos<sup>22</sup>. Os ponderadores utilizados encontram-se apresentados na [Tabela 2](#).

### Dados económicos

Os dados económicos utilizados correspondem aos anteriormente apresentados no estudo custo-efetividade de comparação de dabigatrano com varfarina, ácido acetilsalicílico e não tratamento<sup>12</sup>. Nesse estudo, os autores estimaram o consumo de recursos no tratamento e seguimento de eventos em doentes com FA não valvular recorrendo a um painel presencial de peritos com seis especialistas com experiência clínica no seguimento desta população.

Os custos de seguimento dos doentes e de tratamento dos eventos agudos resultaram da combinação dos recursos identificados pelo painel com os respetivos custos unitários atuais, líquidos de imposto sobre o valor acrescentado (IVA) (ver [Tabela 3](#)). Já os custos diários das terapêuticas em comparação, também líquidos de IVA<sup>b</sup>, são os que se encontram

**Tabela 3** Dados económicos (€)

<i>Custo diário das terapêuticas</i>	
Dabigatrano 150 mg <i>bid</i>	2,46
Dabigatrano 110 mg <i>bid</i>	2,36
Rivaroxabano 20 mg <i>qd</i>	2,47
Ácido acetilsalicílico 150 mg	0,09
<i>Custo por evento (fase aguda)</i>	
AVC isquémico ou hemorrágico	4094,47
Embolia sistémica	1522,15
Acidente isquémico transitório	3183,60
Hemorragia intracraniana	5158,85
Hemorragia extracraniana fatal	1764,71
Hemorragia extracraniana	1445,40
EAM fatal	3153,49
EAM	3077,06
<i>Custo trimestral de seguimento</i>	
Sem evento	96,93
Independente	121,48
Moderadamente dependente	152,02
Dependente	2879,99
<i>Custo trimestral de reabilitação após AVCI, AVCH ou HI</i>	
Independente	
Primeiro ano	82,50
Moderadamente dependente	
Primeiro trimestre	2515,06
Resto do primeiro ano	1333,00
Anos seguintes	283,50
Dependente	
Primeiro trimestre	2337,94
Resto do primeiro ano	1155,88

AVC: acidente vascular cerebral; AVCH: acidente vascular cerebral hemorrágico; AVCI: acidente vascular cerebral isquémico; *bid*: duas vezes por dia; EAM: enfarte agudo do miocárdio; HI: hemorragia intracraniana; *qd*: uma vez por dia.

tram em vigor: 2,36 € para dabigatrano 110 mg *bid*; 2,46 € para dabigatrano 150 mg *bid*; e 2,47 € para rivaroxabano 20 mg *qd*.

Deve ser ainda referido que a valorização dos recursos consumidos reflete a perspetiva da sociedade, o que implica considerar a totalidade dos custos independentemente de serem suportados pelo Estado ou pelos doentes.

## Resultados

### Cenário principal

O resultado mais relevante do modelo é a demonstração de que a utilização de dabigatrano na prevenção de eventos tromboembólicos em doentes com FA permite obter melhores resultados clínicos do que a utilização de rivaroxabano na mesma indicação. De facto, o modelo prevê que os doentes medicadas com dabigatrano sofrerão menos AVC isquémicos (0,27 *versus* 0,31), menos eventos cerebrais hemorrágicos (0,03 *versus* 0,06), menos hemorragias extracranianas (0,24 *versus* 0,28), embora mais EAM (0,17 *versus* 0,13) e embolias sistémicas (0,024 *versus* 0,021).

<sup>b</sup> O valor do imposto sobre o valor acrescentado (IVA) não é incluído porque corresponde a uma mera transferência entre os agentes financiadores e o Estado, não constituindo um custo com cuidados de saúde.

**Tabela 4** Resultados do cenário principal

	Dabigatrano	Rivaroxabano	Diferença
Anos de vida	8,41	8,26	0,14
AVAQ	5,87	5,74	0,13
Custos totais (€)	11 856	12 223	-367
Comparadores (€)	5292	5142	150
Eventos (€)	2037	2285	-249
Acompanhamento (€)	4527	4796	-269

AVAQ: anos de vida ajustados pela qualidade.

Como discutido anteriormente, a ocorrência de eventos tem impacto quer no prognóstico quer na qualidade de vida dos doentes, pelo que a sua diminuição permite que os doentes medicados com dabigatrano tenham uma sobrevida superior (8,41 *versus* 8,26 anos) e que usufruam de mais AVAQ (5,87 *versus* 5,74).

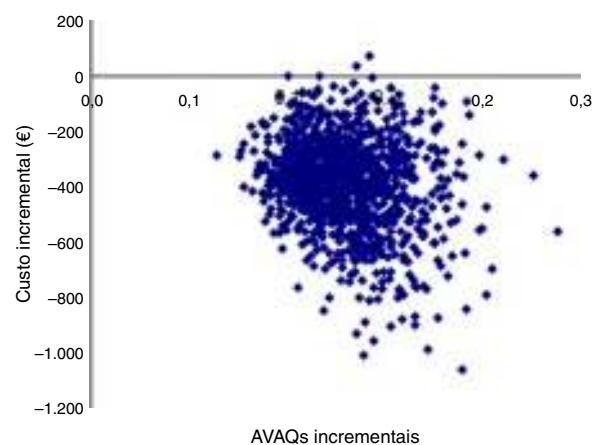
Em termos económicos, a utilização de dabigatrano também apresenta vantagens. Estas são decorrentes do facto de a menor ocorrência de eventos permitir um menor consumo de recursos no seguimento dos doentes e no tratamento de episódios agudos (ver [Tabela 4](#)). No entanto, e apesar de ter um custo diário de tratamento inferior, a maior esperança de vida conduz a um custo total de tratamento superior. De facto, ao longo da vida, o uso preventivo de dabigatrano permite poupar 367€ por doente, resultantes de um aumento do custo de tratamento em 150€ e de uma diminuição de 518€ no custo com eventos e respetivo acompanhamento. Assim, sendo mais efetiva e mais barata, a opção pela utilização de dabigatrano é dominante. Os resultados detalhados são apresentados na [Tabela 4](#).

### Análise de sensibilidade

Como em todas as avaliações económicas, os resultados apresentados no cenário principal são condicionados pelas hipóteses assumidas. Assim, é essencial realizar uma análise de sensibilidade que permita avaliar a dependência do resultado relativamente a essas mesmas hipóteses.

Relativamente a alguns parâmetros, como as probabilidades de ocorrência de eventos, cuja incerteza pode ser caracterizada por uma distribuição estatística, é possível recorrer a uma análise de sensibilidade probabilística avaliando simultaneamente o impacto de diferentes ocorrências de cada parâmetro. Além de permitir analisar a incerteza de forma simultânea, este método possibilita calcular a percentagem de simulações em que o rácio custo-efetividade é inferior à disponibilidade a pagar estabelecida.

Porém, existem outros parâmetros como a taxa de atualização e o horizonte temporal, sobre os quais é habitual realizar uma análise de sensibilidade univariada que permita avaliar o impacto de se assumirem valores alternativos. Tal deriva do facto de serem parâmetros cuja incerteza não é passível de ser representada por uma distribuição estatística. Refira-se que, no cenário principal, se optou por seguir as orientações metodológicas portuguesas<sup>23</sup> utilizando uma taxa de atualização de 5% e um horizonte temporal que permita simular a evolução dos doentes até à morte.

**Figura 2** Análise de sensibilidade probabilística.

Quanto aos custos, não existindo razão teórica que impeça que a incerteza seja caracterizada através de uma distribuição, o facto de terem sido obtidos através de um painel de peritos inibe este procedimento. Assim, optou-se por também analisar o seu impacto no resultado recorrendo a uma análise de sensibilidade univariada.

Os resultados obtidos na análise de sensibilidade univariada encontram-se descritos na [Tabela 5](#), podendo constatar-se que o dabigatrano é dominante em qualquer dos cenários. Na análise de sensibilidade probabilística, ilustrada pela [Figura 2](#), repete-se a conclusão: 99,8% das 1000 simulações resultam numa situação de dominância do dabigatrano.

### Discussão

Dado que não existem ensaios de comparação direta realizados, a única forma de comparar a utilização de dabigatrano com rivaroxabano na população com FA não valvular é realizar uma comparação indireta que permita simular os efeitos clínicos dos dois medicamentos num contexto equivalente.

Naturalmente, este tipo de análises são sujeitas a maior incerteza, o que se reflete no número de riscos relativos apresentados na [Tabela 1](#) que não são estatisticamente significativos a 95%. No entanto, a sua realização é imprescindível caso se pretenda que a escolha dos prestadores de cuidados de saúde entre as duas alternativas seja informada e baseada em dados científicos. De facto, a mera comparação dos riscos relativos obtidos no RE-LY e no ROCKET AF omitiria as diferenças basais das coortes e, mais importante, o facto

**Tabela 5** Análise de sensibilidade univariada

	Cenário base	Taxa de atualização		Horizonte temporal		Custos	
		3%	7%	10 anos	15 anos	+20%	-20%
AV incrementais	0,14	0,18	0,12	0,07	0,11	0,14	0,14
AVAQ incrementais	0,13	0,16	0,11	0,07	0,11	0,13	0,13
Custo incremental	-367	-411	-330	-310	-372	-471	-264

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

de o TTR dos doentes medicados com varfarina em cada ensaio ser substancialmente diferente (com conseqüente diminuição da eficácia e segurança da varfarina no ROCKET AF, originado riscos relativos da terapêutica com rivaroxabano melhores que os que seriam estimados se o TTR obtido neste ensaio clínico tivesse sido superior).

Por outro lado, o modelo utilizado já foi submetido a diversas autoridades que utilizam os resultados das avaliações económicas de medicamentos como *input* no seu processo de decisão de comparticipação, o que robustece os resultados agora obtidos. Realce-se também que estes são consistentes com os obtidos na avaliação independente conduzida sob a égide da *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*<sup>24</sup>.

Os resultados deste estudo parecem ser contraditórios com os publicados nas avaliações económicas em que dabigatrano<sup>12</sup> e rivaroxabano<sup>13</sup> foram comparados com um comparador misto composto por varfarina, ácido acetilsalicílico e não tratamento. De facto, o custo por AVAQ obtido com rivaroxabano (6.697€) é inferior ao reportado para dabigatrano (8.409€). No entanto, tal deriva de diferenças substanciais nos custos de monitorização do INR. A utilização de valores iguais – assumindo os do estudo referente ao rivaroxabano – conduz a um custo por AVAQ de 5.108€ quando se compara dabigatrano com o comparador misto referido, obtendo-se mesmo uma relação de dominância se a comparação for apenas com varfarina.

Finalmente, o facto de os custos decorrentes do AVCI serem menores em Portugal do que noutros países, designadamente aqueles para os quais já se encontram publicadas avaliações económicas similares<sup>15,16</sup>, mas também os incluídos no estudo elaborado pela *European Health Network*<sup>25</sup>, conduz a que os resultados do dabigatrano sejam inferiores. Tal acontece por um dos benefícios mais marcados deste medicamento ser exatamente a prevenção do AVCI, que é o evento com maiores conseqüências clínicas e económicas.

## Conclusões

Os resultados obtidos neste estudo de avaliação económica mostram que o dabigatrano é melhor do que o rivaroxabano na terapêutica preventiva de eventos tromboembólicos em doentes com FA não valvular. Tal acontece sobretudo devido a possibilitar uma menor incidência de AVCI e de hemorragias intracranianas e das conseqüentes sequelas de longo prazo.

Globalmente, os ganhos clínicos traduzem-se numa maior esperança de vida (0,14 anos) e no usufruto de mais AVAQ (0,13 AVAQ). Em termos económicos, os resultados mostram que o dabigatrano também origina poupanças, o que o torna

numa alternativa dominante, dado ser mais efetivo e mais barato. Adicionalmente, a análise de sensibilidade univariada mostra a robustez dos resultados obtidos, sendo o dabigatrano dominante em todos os cenários. Aliás, mesmo na análise de sensibilidade probabilística – que incorpora a incerteza associada à estimação dos riscos relativos – a relação de dominância mantém-se em quase todas as simulações.

Assim, pode concluir-se que o dabigatrano é uma opção melhor do que o rivaroxabano na prevenção de eventos tromboembólicos em doentes com FA não valvular na prática clínica portuguesa.

## 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

O financiamento deste estudo foi assegurado pela Boehringer Ingelheim, Lda. e não foi condicional à obtenção de nenhum tipo específico de resultados.

## Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

## Bibliografia

1. Marini C, de Santis F, Sacco S, et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke*. 2005;36:1115–9.
2. Gladstone DJ, Bui E, Fang J, et al. Potentially preventable strokes in high-risk patients with atrial fibrillation who are not adequately anticoagulated. *Stroke*. 2009;40:235–40.
3. Flaherty ML, Tao H, Haverbusch M, et al. Warfarin use leads to larger intracerebral hematomas. *Neurology*. 2008;71:1084–9.
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. 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;26:2422–34.
6. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146:857–67.
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. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med*. 2010;363:1875–85.
9. EMA (2011). Resumo do EPAR destinado ao público [acessado em 15 de junho de 2015]. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000829/WC500041060.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000829/WC500041060.pdf).
10. Camm AJ, Lip GYH, Caterina RD, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2012;33:2719–47.
11. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883–91.
12. Miguel LS, Rocha R, Ferreira J. Avaliação económica do dabigatrano na prevenção de acidentes vasculares cerebrais isquémicos em doentes com fibrilhação auricular não valvular. *Rev Port Cardiol*. 2013;32:557–65.
13. Morais J, Aguiar C, McLeod E, et al. Estudo de custo-efectividade de rivaroxabano para prevenção de acidente vascular cerebral em doentes com fibrilhação auricular em Portugal. *Rev Port Cardiol*. 2014;33:535–44.
14. IMS Health, IMS MIDAS 2014.
15. 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;105:908–19.
16. 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.
17. Hoaglin DC, Hawkins N, Jansen JP, et al. Conducting indirect-treatment-comparison and network-meta-analysis studies: Report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practice – Part 2. *Value Health*. 2011;14:429–37.
18. Jansen JP, Fleurence R, Devine B, et al. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: Report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: Part 1. *Value Health*. 2011;14:417–28.
19. Kansal AR, 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.
20. FDA (2011). FDA Draft Briefing Document for the Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee (CRDAC) [acessado em 15 de junho de 2015]. Disponível em: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/ucm270796.pdf>.
21. Tengs TO, Lin TH. A meta-analysis of quality-of-life estimates for stroke. *Pharmacoeconomics*. 2003;21:191–200.
22. 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;24:1021–33.
23. Silva EA, Pinto CG, Sampaio C, et al. Orientações metodológicas para estudos de avaliação económica de medicamentos. INFARMED. 1998. Lisboa.
24. CADTH. Safety, Effectiveness, and Cost-Effectiveness of New Oral Anticoagulants Compared with Warfarin in Preventing Stroke and Other Cardiovascular Events in Patients with Atrial Fibrillation. CADTH, 2012; Ottawa.
25. Nichols M, Townsend N, Luengo-Fernandez R, et al. European Cardiovascular Disease Statistics. Bruxelas: European Heart Network; 2012.