



ARTIGO ORIGINAL

Custo-efetividade dos novos anticoagulantes orais na fibrilhação auricular em Portugal



João Costa^{a,b,c,*}, Francesca Fiorentino^a, Daniel Caldeira^{b,c,d}, Mónica Inês^e,
Catarina Lopes Pereira^a, Luís Pinheiro^f, António Vaz-Carneiro^a,
Margarida Borges^{a,b,g}, Miguel Gouveia^h

^a Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

^b Laboratório de Farmacologia Clínica e Terapêutica, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

^c Unidade de Farmacologia Clínica, Instituto de Medicina Molecular, Lisboa, Portugal

^d Serviço de Cardiologia, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

^e Health & Value Department, Laboratórios Pfizer Lda, Porto Salvo, Portugal

^f Serviço de Medicina 2, Centro Hospitalar Lisboa Norte EPE, Lisboa, Portugal

^g Unidade de Farmacologia Clínica, Centro Hospitalar de Lisboa Central EPE, Lisboa, Portugal

^h Católica Lisbon School of Business and Economics, Universidade Católica Portuguesa, Lisboa, Portugal

Recebido a 13 de março de 2015; aceite a 25 de julho de 2015

Disponível na Internet a 23 de novembro de 2015

PALAVRAS-CHAVE

Anticoagulantes orais;
Fibrilhação auricular;
Custo-efetividade;
Anos de vida
ajustados
pela qualidade

Resumo

Introdução e objetivos: Os *non-vitamin K antagonist oral anticoagulants* (NOAC) foram recentemente participados para a fibrilhação auricular não-valvular (FA), sendo relevante determinar o seu custo-efetividade para a realidade portuguesa.

Métodos: Foi especificado um modelo Markov para simular a progressão dos doentes com FA no decurso da sua vida. Os dados de efetividade relativa para os eventos acidente vascular cerebral (isquémico e hemorrágico), hemorragia (intracraniana, outras hemorragias *major* e hemorragias *não-major* clinicamente relevantes), enfarte agudo do miocárdio e descontinuação do tratamento foram obtidos por comparações indiretas entre o apixabano, o dabigatrano e o rivaroxabano (comparador comum: varfarina). As fontes dos dados de consumo de recursos de saúde foram a base de dados dos grupos de diagnóstico homogêneo e painel de peritos. Estimou-se os anos de vida ganhos, anos de vida ajustados pela qualidade (QALY), custos diretos e rácios de custo-efetividade incremental (ICER).

Resultados: Os anos de vida ganhos e os QALY foram maiores com apixabano, com um ICER *versus* varfarina e dabigatrano de 5529 €/QALY e 9163 €/QALY, respetivamente. O apixabano foi dominante *versus* o rivaroxabano (maiores ganhos em saúde e menores custos). Estes resultados foram robustos nas análises de sensibilidade realizadas, tendo o apixabano uma probabilidade de 70% de ser custo-efetivo (*threshold*: 20 000 €/QALY) *versus* o conjunto das restantes opções terapêuticas.

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: jncosta@medicina.ulisboa.pt (J. Costa).

Conclusões: A utilização de apixabano em doentes com FA na prática clínica portuguesa é custo-efetiva *versus* varfarina e dabigatran e dominante *versus* rivaroxabano na perspetiva do SNS. Estas conclusões baseiam-se em comparações indiretas. Apesar desta limitação, esta informação é relevante para os diferentes decisores em saúde.

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

KEYWORDS

Oral anticoagulants;
Atrial fibrillation;
Cost-effectiveness;
Quality-adjusted life
years

Cost-effectiveness of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for atrial fibrillation in Portugal

Abstract

Introduction and Objectives: Recently, three novel non-vitamin K antagonist oral anticoagulants received approval for reimbursement in Portugal for patients with non-valvular atrial fibrillation (AF). It is therefore important to evaluate the relative cost-effectiveness of these new oral anticoagulants in Portuguese AF patients.

Methods: A Markov model was used to analyze disease progression over a lifetime horizon. Relative efficacy data for stroke (ischemic and hemorrhagic), bleeding (intracranial, other major bleeding and clinically relevant non-major bleeding), myocardial infarction and treatment discontinuation were obtained by pairwise indirect comparisons between apixaban, dabigatran and rivaroxaban using warfarin as a common comparator. Data on resource use were obtained from the database of diagnosis-related groups and an expert panel. Model outputs included life years gained, quality-adjusted life years (QALYs), direct healthcare costs and incremental cost-effectiveness ratios (ICERs).

Results: Apixaban provided the most life years gained and QALYs. The ICERs of apixaban compared to warfarin and dabigatran were €5529/QALY and €9163/QALY, respectively. Apixaban was dominant over rivaroxaban (greater health gains and lower costs). The results were robust over a wide range of inputs in sensitivity analyses. Apixaban had a 70% probability of being cost-effective (at a threshold of €20 000/QALY) compared to all the other therapeutic options.

Conclusions: Apixaban is a cost-effective alternative to warfarin and dabigatran and is dominant over rivaroxaban in AF patients from the perspective of the Portuguese national healthcare system. These conclusions are based on indirect comparisons, but despite this limitation, the information is useful for healthcare decision-makers.

© 2015 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Glossário de abreviaturas

95% IC	Intervalo de Confiança a 95%
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CHLC	Centro Hospitalar Lisboa Central, EPE
cTTR	<i>Center's median time in therapeutic range</i>
CV	Cardiovascular
EAM	Enfarte Agudo do Miocárdio
ES	Embolismo Sistémico
FA	Fibrilhação Auricular não-valvular
GDHs	Grupos de Diagnóstico Homogêneos
GI	Gastrointestinal
HCR(NM)	Hemorragias Clinicamente Relevantes (Não-Major)
HFF	Hospital Fernando da Fonseca, EPE
HIC	Hemorragia Intracraniana
HM	Hemorragias Major
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IC	Intracraniana

ICER	<i>Incremental cost-effectiveness ratio</i>
INE	Instituto Nacional de Estatística
INR	Rácio normalizado internacional - <i>International normalized ratio</i>
ITC	Comparação indireta frequencista - <i>Indirect treatment comparison</i>
MCDTs	Meios complementares de diagnóstico e terapêutica
mRS	Escala Rankin modificada
NMA	<i>Network Meta-Analysis</i>
NOACS	<i>Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
PTAT	Proporção de Tempo no Alvo Terapêutico
QALYs	<i>Quality-Adjusted Life Years</i>
RR	Risco Relativo
SNS	Serviço Nacional de Saúde

List of Abbreviations

95% CI	95% Confidence Interval
AVC	Stroke
CHLC	Centro Hospitalar Lisboa Central, EPE
cTTR	Center's median time in therapeutic range
CV	Cardiovascular
EAM	Acute Myocardial Infarction
ES	Systemic Embolism
FA	Non valvular atrial fibrillation
GDHs	Diagnosis Related Groups
GI	Gastrointestinal
HCR(NM)	Clinically Relevant Non-Major Bleeding
HFF	Hospital Fernando da Fonseca, EPE
HIC	Intracranial Bleeding
HM	Major Bleeding
HR	Hazard Ratio
IC	Intracranial
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio
INE	National Institute of Statistics
INR	International normalized ratio
ITC	Indirect Treatment Comparison
MCDTs	Complementary means of diagnosis and therapeutic
mRS	Modified Rankin scale
NMA	Network Meta-Analysis
NOACS	Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants
OR	Odds Ratio
PTAT	Time proportion within therapeutic range
QALYs	Quality-Adjusted Life Years
RR	Relative Risk
SNS	National Health Service

Introdução

A fibrilhação auricular (FA) é a arritmia persistente mais prevalente na prática clínica. Em Portugal estima-se que 2,5% dos indivíduos com mais de 40 anos tenham FA, sendo a prevalência superior a 10% nos indivíduos com mais de 80 anos¹. Uma vez que a FA pode ser assintomática e permanecer sem diagnóstico até que ocorra uma complicação (acidente vascular cerebral [AVC] isquémico ou embolia periférica sistémica)^{2,3}, está atualmente recomendado o seu rastreio clínico em todos os doentes com mais de 65 anos. O conhecimento desta condição é essencial para estratificar o risco tromboembólico e decidir sobre a instituição de medicação profilática das complicações tromboembólicas associadas. A anticoagulação oral com antagonistas da vitamina K é a principal intervenção farmacológica utilizada com este objetivo, estando associada a uma redução superior a 50% do risco de AVC em doentes com FA⁴. Apesar da eficácia verificada em ensaios clínicos, a utilização destes fármacos tem sido consistentemente reportada como subótima⁵.

Mais recentemente, surgiram novas opções farmacológicas com os mesmos objetivos terapêuticos, nomeadamente os designados novos anticoagulantes orais – *non-vitamin K antagonist oral anticoagulants* (NOAC). A sua eficácia é considerada, pelo menos, similar aos antagonistas da vitamina K⁶, com menor risco de hemorragia intracraniana⁷

e sem necessidade de controlo laboratorial da hemostase do *international normalized ratio* (INR). Até à data, foram participados para a FA em Portugal três destes NOAC: apixabano, dabigatran e rivaroxabano. Estes fármacos são distintos, com mecanismos de ação, características farmacocinéticas e regimes posológicos diferentes que influenciam a opção terapêutica entre eles perante o doente individual, como sejam o grau de disfunção renal, a idade, o risco hemorrágico, a história prévia de doença coronária ou arterial periférica e o risco de AVC.

Apesar do impacto orçamental associado a estes novos medicamentos, os estudos já publicados sobre o custo-efetividade de dabigatran e rivaroxabano *versus* varfarina na FA para a realidade portuguesa indicam que a utilização destas intervenções na prática clínica portuguesa é custo-efetiva^{8,9}. Desde um de agosto de 2014, estes NOAC foram participados pelo Serviço Nacional de Saúde (SNS) para a prevenção de eventos tromboembólicos em doentes com FA não-valvular. Neste contexto, é relevante, para os diferentes decisores, conhecer os ganhos em saúde e os custos associados aos diferentes NOAC. O objetivo deste trabalho foi, portanto, estimar o custo-efetividade dos NOAC, em particular do apixabano (o mais recente NOAC a obter autorização de introdução no mercado) comparativamente a varfarina, dabigatran e rivaroxabano.

Métodos**Estrutura do modelo**

O modelo de custo-efetividade e custo-utilidade é um modelo de Markov, com ciclos de seis semanas (duração mínima expectável em que pode ocorrer alteração dos sintomas ou da patologia) que segue uma coorte de 1000 doentes no horizonte temporal coincidente com o tempo de vida (*lifetime*). O modelo é programado em *Excel* com *Visual Basic for Applications* (Figura 1) e os seus detalhes foram recentemente (2014) publicados por Lip et al.¹⁰.

No modelo, a história natural da doença foi representada de forma simplificada em 11 estádios de saúde mutuamente exclusivos: FA não-valvular; AVC isquémico não-fatal ligeiro, moderado e grave; AVC hemorrágico não-fatal ligeiro, moderado e grave; embolismo sistémico (ES); enfarte agudo do miocárdio (EAM); FA não-valvular em que foi descontinuada a anticoagulação inicial; e morte. Após um intervalo de seis semanas, um doente poderá transitar para outro estágio de acordo com a respetiva probabilidade de transição. A cada estágio está associada uma probabilidade de ocorrer um evento no intervalo de tempo considerado. O risco de AVC isquémico depende do *score* CHADS₂¹¹ – modelo de estratificação de risco tromboembólico utilizado à data da realização dos ensaios clínicos – e do nível de adequabilidade da hipocoagulação para os doentes tratados com varfarina, determinado pela mediana do tempo em que os valores do INR se encontram dentro do intervalo terapêutico. As probabilidades de ocorrência de AVC, EAM, outras hemorragias intracranianas e outras hemorragias *major* e *não-major* aumentam com a idade, refletindo o risco acrescido de ocorrência destes eventos ao longo da vida. O modelo considera também o impacto a longo prazo do EAM e do ES na mortalidade (*hazard ratio* [HR] mais altos).

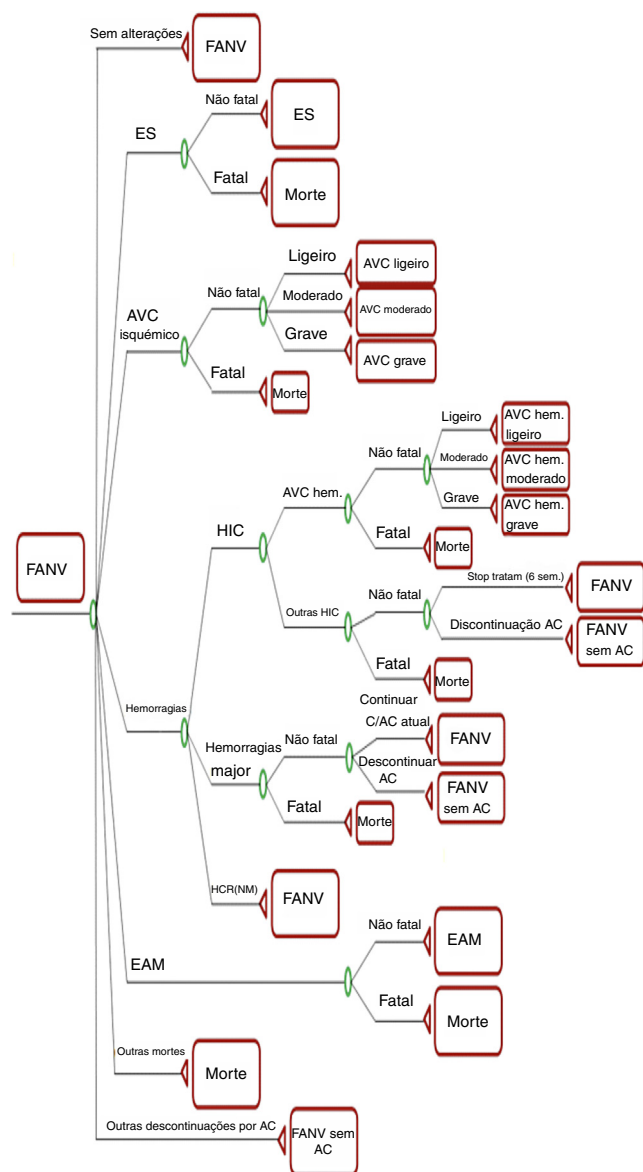


Figura 1 Modelo de Markov: árvore de decisão.

AC: anticoagulantes; AVC: acidente vascular cerebral; EAM: enfarte agudo do miocárdio; ES: embolismo sistêmico; FANV: fibrilhação auricular não valvular; FANV sem AC: fibrilhação auricular não valvular; HCR (NM): hemorragias clinicamente relevantes (não-major); HIC: hemorragia intracraniana. Reproduzido de Lip et al.¹⁰.

Caso o doente se encontre no estágio FA não-valvular, em que se suspendeu a anticoagulação inicial, a estrutura do modelo não se altera, mas as probabilidades de transição variam.

No cenário de ocorrência de um AVC (isquêmico ou hemorrágico), a distribuição da gravidade do AVC é feita segundo a escala Rankin modificada (mRS)¹²: AVC não-fatal ligeiro (mRS: 0-2), moderado (mRS: 3-4) ou grave (mRS: 5) e AVC fatal (mRS: 6). Todos os doentes com AVC fatal transitam para o estágio morte no ciclo seguinte, enquanto os AVC não-fatais estão modelizados como um estágio «túnel», ou seja, estes doentes podem apenas ter uma recorrência de AVC ou morrer. O modelo permite que cada doente tenha

apenas um AVC recorrente. Neste caso, o doente transita para o estágio correspondente ao AVC com gravidade igual ou superior ao primeiro AVC. O modelo não considera possível a recorrência de EAM ou de ES. Nestes casos, o doente poderá apenas manter-se nesse estágio ou transitar para o estágio morte.

No final de cada intervalo são estimados os custos da doença, os anos de vida ajustados pela qualidade (*quality-adjusted life years* [QALY]) e os anos de vida acrescidos. Os níveis de qualidade de vida relacionada com a saúde (utilidades), *outcomes* clínicos e as taxas de mortalidade variam consoante o grau de gravidade do AVC. Conforme estipulado nas Orientações Metodológicas para Estudos de Avaliação Económica de Medicamentos do Informed¹³, os custos e efetividades foram atualizados à taxa de 5%.

População

No cenário base, a população considerada no modelo corresponde às características dos doentes incluídos nos ensaios com apixabano, mais concretamente no ensaio ARISTOTLE¹⁴, em termos de idade média (70 anos), género (64,7% homens) e distribuição dos *scores* CHADS₂ (*score* 1-2: 69%; *score* 3-4: 27% e *score* 5-6: 4%).

Comparadores

Neste estudo, os resultados do tratamento com apixabano 2,5-5 mg, duas vezes por dia, são comparados aos resultados obtidos com: 1) dabigatran, na dose de 150 mg até os 80 anos e na dose de 110 mg após os 80 anos, em doentes com risco hemorrágico elevado e nos tratados com verapamilo, ambas dosagens duas vezes por dia. Este grupo será designado como dabigatran; 2) rivaroxabano 15-20 mg, uma vez por dia.

Efetividade relativa dos *non-vitamin K antagonist oral anticoagulants*: comparações indiretas

Os estudos de avaliação económica de novas tecnologias em saúde (por exemplo, medicamentos) dependem da efetividade dessas tecnologias e dos custos associados às mesmas, comparativamente às opções existentes. Neste contexto, a estimativa da efetividade relativa dos NOAC é um dos aspetos centrais neste estudo. Até à data, não existem comparações diretas entre os NOAC (ensaio *head-to-head*), pelo que as efetividades na FA têm de ser estimadas com análise de comparação indireta, utilizando um comparador comum (neste caso, a varfarina).

Neste contexto, torna-se fundamental avaliar a consistência das estimativas da efetividade utilizadas no modelo económico. Para tal, realizámos uma revisão sistemática da literatura para identificar as comparações indiretas publicadas entre os NOAC que disponibilizassem dados de efetividade relativa na FA. Utilizámos os termos *meta-analysis*, *indirect comparison*, *bayesian*, *network*, *apixaban*, *dabigatran*, *rivaroxaban* e *atrial fibrillation*, nas bases de dados MEDLINE e *Cochrane Library* (setembro de 2014). Identificámos dez comparações indiretas: seis do tipo frequencista^{10,15-19} e quatro do tipo *bayesiano* (meta-análises em rede)^{6,20-22}.

Tabela 1 Características das comparações indiretas publicadas entre os NOAC na FA

Estudos	Medida de associação	Ensaio clínico incluído
<i>Comparações indiretas frequencistas</i>		
Lip et al. ¹⁰ , 2014	HR	RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE
Testa et al. ¹⁷ , 2012	OR	RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE
Harenberg et al. ¹⁶ , 2012	OR	RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE
Baker et al. ¹⁵ , 2012	RR	RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE, PETRO
Lip et al. ¹⁸ , 2012	HR	RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE
<i>Meta-análise em rede (bayesiano)</i>		
Mitchell et al. ²⁰ , 2013	HR	RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE
Assiri et al. ²² , 2013	RR	RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE, 18 outros RCT
Dogliotti et al. ⁶ , 2014	OR	RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE, AVERROES, ACTIVE-W, ACTIVE-A11 comparações <i>versus</i> placebo
Cameron et al. ²¹ , 2014	OR	RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE, ARISTOTLE J, ENGAGE AF AVERROES, ACTIVE-W, ACTIVE-A comparações <i>versus</i> placebo

HR: *hazard ratio*; OR: *odds ratio*; RR: risco relativo.

A **Tabela 1** mostra as características sumárias de cada uma destas comparações indiretas. Conforme se pode verificar na **Figura 2**, as estimativas destas publicações para os vários resultados (*outcomes*) que o modelo considera são consistentes entre si e semelhantes às utilizadas no caso base no modelo económico (Lip et al.¹⁰). Dado o objetivo do presente estudo, os dados reportados por Lip et al.¹⁰ (comparação indireta frequencista pelo método de Bucher²³) e por Mitchell et al.²⁰ (meta-análise em rede do tipo bayesiano) correspondem provavelmente às melhores estimativas das efetividades relativas entre os três NOAC na FA, por utilizarem apenas os dados dos ensaios clínicos de fase III destes NOAC e por estabelecerem associações utilizando o HR, que tem em conta o fator temporal e respeita a análise estatística primária de cada ensaio. A **Figura 3; Suplementar (Anexo)** mostra a rede de evidência utilizada por estas duas comparações indiretas.

Efetividade relativa dos *non-vitamin K antagonist oral anticoagulants*: taxas de eventos

As taxas de eventos consideradas no cenário base do modelo são aquelas resultantes dos HR reportadas por Lip et al.¹⁰ (**Tabela 2**). A distribuição dos eventos de AVC por gravidade é apresentada no Anexo (**Tabela 3; Suplementar**).

Como mencionado anteriormente, o risco de AVC isquémico e de eventos hemorrágicos associados ao uso de varfarina depende do nível de adequabilidade da hipocoagulação (controlo dos valores de INR) (**Tabela 4; Suplementar**). O modelo distribui os doentes em quatro categorias, de acordo com vários *cut-offs* para o *center's median time in therapeutic range* (cTTR), conforme resultados obtidos nos vários centros que participaram no ensaio ARISTOTLE. Esta distribuição é uniforme, ou seja, 25% dos doentes em cada categoria.

Tabela 2 Hazard ratios (IC 95%): apixabano *versus* varfarina e outros NOAC

	Apixabano	Varfarina	Dabigatrano 110 mg	Dabigatrano 150 mg	Rivaroxabano
AVC isquémico	1,00	1,09 (0,89; 1,35)	1,20 (0,88; 1,64)	0,82 (0,60; 1,14)	0,98 (0,72; 1,33)
Hemorragia intracraniana ^a	1,00	2,38 (1,72; 3,33)	0,73 (0,43; 1,26)	1,02 (0,62; 1,68)	1,73 (1,08; 2,77)
ES	1,00	1,00 (0,90; 1,10) ^b	1,00 (0,90; 1,10) ^b	1,00 (0,90; 1,10) ^b	1,00 (0,90; 1,10) ^b
Outras hemorragias <i>major</i>	1,00	1,27 (1,08; 1,47)	1,21 (0,97; 1,50)	1,37 (1,10; 1,71)	1,44 (1,15; 1,79)
Hemorragias clinicamente relevantes (não- <i>major</i>)	1,00	1,43 (1,24; 1,66)	1,16 (0,99; 1,35)	1,30 (1,11; 1,53)	1,49 (1,26; 1,76)
EAM	1,00	1,14 (0,86; 1,52)	1,47 (0,96; 2,27)	1,46 (0,95; 2,24)	0,94 (0,64; 1,38)
Outras hospitalizações CV	1,00	1,00 (0,90; 1,10) ^c	1,00 (0,90; 1,10) ^c	1,00 (0,90; 1,10) ^c	1,00 (0,90; 1,10) ^c

^a A hemorragia intracraniana inclui o AVC hemorrágico e outros tipos de hemorragias intracranianas. A proporção de AVC hemorrágico foi de 77, 64, 64, 41 e 57% para apixabano, varfarina, dabigatrano 110 mg, dabigatrano 150 mg e rivaroxabano, respetivamente, de acordo com a literatura (análise secundária do estudo ARISTOTLE; RE-LY; ROCKET AF).

^b Pressuposto, dada a reduzida taxa de eventos de ES nos ensaios.

^c Assume-se igual à apixabano.

AVC: acidente vascular cerebral; EAM: enfarte agudo do miocárdio; ES: embolismo sistémico.

Fonte: Lip et al.¹⁰, 2014.

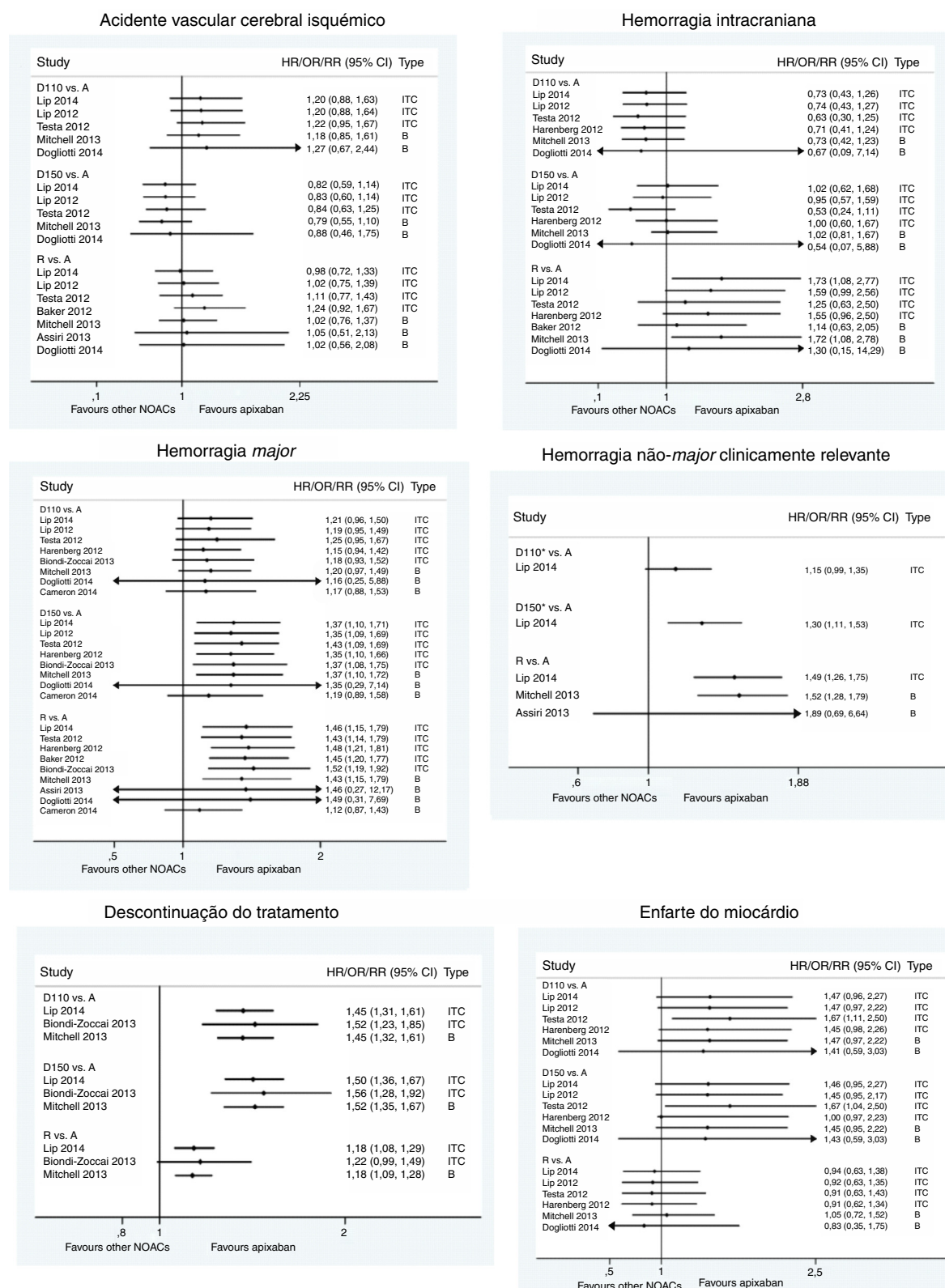


Figura 2 Estimativas de efetividade do apixabano *versus* outros NOAC nas comparações indiretas publicadas.

A: apixabano; B: meta-análise em rede bayesiana; D: dabigatran; ITC: comparação indireta frequencista; R: rivaroxabano. *O estudo RE-LY apresenta apenas resultados para hemorragias *menor*, que foram utilizadas como *proxy* de hemorragias clinicamente relevantes (*não-maior*).

Para parametrizar o modelo de acordo com a realidade portuguesa, em termos do nível de adequabilidade da hipocoagulação, utilizámos os dados de uma amostra de conveniência proveniente da Consulta de Hipocoagulação do Centro Hospitalar Lisboa Central, EPE (CHLC) e do Hospital Fernando da Fonseca, EPE (HFF). Estes dados referem-se ao período entre 2011-2012 e incluem todos os doentes com, pelo menos, dez registos de INR, no total 39 630 medições de INR respeitantes a 2850 doentes. Com base nestes dados, foi calculada a mediana da proporção de tempo em que os valores de INR de um doente se encontravam no alvo terapêutico (proporção de tempo no alvo terapêutico [PTAT]). Dado que a informação é limitada a dois hospitais, não é possível estimar a mediana do tempo no alvo terapêutico de vários centros (cTTR), mas apenas a mediana da PTAT dos doentes avaliados nestes dois hospitais. Esta medida foi considerada uma aproximação do cTTR definido no modelo. A robustez dos resultados obtidos a partir desta amostra de base hospitalar foi verificada contra uma amostra com avaliações de INR em unidades de base ambulatorial, que incluiu 4470 medições de INR respeitantes a 233 doentes, não tendo sido detetadas diferenças estatisticamente significativas.

Com base nestes dados, verifica-se que o nível de adequabilidade da hipocoagulação na amostra portuguesa é inferior à considerada no modelo, uma vez que 44,5% dos doentes portugueses têm uma PTAT $\geq 52,38\%$ e no modelo é considerado que 75% dos doentes tinham um cTTR $\geq 52,38\%$ (Tabela 5; [Suplementar](#)).

As taxas de descontinuação de tratamento por 100 pessoas/ano devido a causas não vasculares foram obtidas a partir de uma análise secundária dos dados do ensaio ARISTOTLE (13,2% com apixabano e 14,4% com varfarina). Assumiu-se que as taxas foram constantes ao longo do tempo. A Tabela 6; [Suplementar](#) mostra os HR de descontinuação de tratamento por causas não devidas aos eventos vasculares. A segunda linha de tratamento considerada foi ácido acetilsalicílico. Os riscos absolutos associados aos eventos por 100 pessoas/ano são resumidos na Tabela 7; [Suplementar](#).

Custos

O estudo adota a perspetiva do SNS. Por conseguinte, não estão incluídos na análise os custos indiretos. Deste modo, o modelo identifica três fontes principais de custos: custos gerados pela ocorrência dos eventos vasculares, custos da terapêutica anticoagulante e custos das consultas de monitorização e/ou de rotina. O custeio baseou-se: 1) na Portaria n.º 20/2014 de 29 de janeiro²⁴ para efeitos dos preços unitários das consultas, dos meios complementares de diagnóstico e terapêutica (MCDT) e dos grupos de diagnóstico homogêneos (GDH); 2) na análise da base de dados dos internamentos (GDH) no SNS em 2013²⁵; 3) na base de dados de medicamentos do Infarmed (Infomed), que disponibiliza informação relativa aos preços dos medicamentos (consultada em dois de janeiro de 2015)²⁶; e 4) nos resultados da consulta de um painel de peritos de várias especialidades com representatividade geográfica, que estimaram os consumos de recursos de saúde em ambatório. Para os estádios de saúde AVC isquémico e hemorrágico

não-fatais, EAM e ES, os custos foram estimados distinguindo duas fases: aguda e de manutenção a longo prazo. Os consumos imputados à fase aguda incluem as duas primeiras semanas de internamento e a reabilitação ao longo dos primeiros três meses. O modelo assume que a fase de manutenção dura até à morte. De acordo com o painel de peritos, a fase de manutenção inclui custos associados a consultas, episódios de urgência e deslocações, MCDT, medicação e ajudas técnicas. Não foi possível estimar de forma consistente o custo dos AVC em função da sua gravidade (ligeiro, moderado e grave), uma vez que não existem dados de custo por mRS em Portugal. Para os restantes estádios de saúde foram imputados apenas os custos de internamento (fase aguda).

Os resultados dos custos globais por evento, dos custos da terapêutica e dos custos de monitorização e rotina são reportados na [Tabela 8](#).

Mortalidade

As probabilidades de morte associadas aos eventos vasculares considerados no modelo foram aquelas observadas nos ensaios, com exceção da taxa de letalidade do EAM, a qual foi obtida a partir de Scarborough et al.²⁷. O modelo assume que estas probabilidades são independentes do tratamento. Para o período que corresponde à duração do ensaio ARISTOTLE, a taxa de mortalidade por outras causas, que não pelos eventos vasculares considerados no modelo, assumiu-se igual para todos os NOAC, utilizando-se o valor do ensaio ARISTOTLE (3,08% para o apixabano e 3,34% para a varfarina). A mortalidade após o período avaliado nos ensaios clínicos foi modelizada com base nas tábuas de mortalidade portuguesas²⁸ e multiplicada pelo HR associado à população com FA estimado por Friberg et al. com o objetivo de ter em conta o risco acrescido da população considerada²⁹. Em particular, foram estimados os parâmetros duma função de sobrevivência Gompertz por faixa etária (< 75 anos ou ≥ 75 anos) e por sexo. O modelo considera fatores de ajustamento do risco de mortalidade para incluir na análise os aumentos das taxas de mortalidade associadas à FA e AVC por grau de gravidade (Tabela 9; [Suplementar](#)).

Ponderadores de qualidade de vida relacionada com a saúde – utilidades

Os valores médios de utilidade da população e os decrementos associados aos vários estádios da doença foram considerados iguais aos valores britânicos estimados por Sullivan et al.³⁰ Existem também decrementos de utilidade associados à terapêutica com varfarina³¹ (contrariamente à terapêutica com NOAC) e à ocorrência de outros eventos vasculares. O modelo assume que estes decrementos podem ser aplicados aditivamente. A [Tabela 10](#) resume as utilidades consideradas e os seus decrementos.

Análise de sensibilidade

Foram realizadas análises de sensibilidade univariadas para verificar a robustez dos resultados em relação aos seguintes parâmetros: 1) utilização dos HR estimados por Mitchell

Tabela 8 Custos gerados pela ocorrência dos eventos vasculares, terapêutica anticoagulante e consultas de rotina/monitorização

Eventos	Custos	
	Agudos (por episódio)	Longo prazo (por mês)
AVC isquémico não fatal (média ponderada)	8653,26 €	44,57 €
AVC isquémico fatal	6381,20 €	-
AVC hemorrágico não fatal (média ponderada)	13 779,62 €	41,07 €
AVC hemorrágico fatal	10 419,64 €	-
Outras hemorragias intracranianas	7932,21 €	-
Hemorragias GI	2798,64 €	-
Hemorragias não-IC e não-GI	2090,04 €	-
Hemorragias clinicamente relevantes não-major	2514,98 €	42,32 €
ES	3937,93 €	-
EAM	4560,10 €	53,61 €
Outros internamentos por evento cardiovascular	2081,64 €	-

Consulta de rotina/monitorização			
Medicação	Custo médio diário ^a	Frequência mensal	Valor ^b
Varfarina	0,08 €	0,92 ^a	31,00 €
Apixabano	2,41 €	0,33 ^c	31,00 €
Dabigatran 110 mg	2,36 €	0,33 ^c	31,00 €
Dabigatran 150 mg	2,46 €	0,33 ^c	31,00 €
Rivaroxabano	2,47 €	0,33 ^c	31,00 €

AVC: acidente vascular cerebral; CHLC: Centro Hospitalar Lisboa Central, EPE; EAM: enfarte agudo do miocárdio; ES: embolismo sistémico; IC: intracranianas; GI: gastrointestinais; HFF: Hospital Fernando da Fonseca, EPE.

Fonte: ^a base de dados CHLC e HFF; ^b Portaria GDH 20/2014²⁴; ^c painel de peritos.

* Os preços dos medicamentos foram valorizados sem IVA.

et al.²⁰ (meta-análise em rede do tipo *bayesiano*), em vez dos estimados por Lip et al.¹⁰; 2) níveis de adequabilidade do controlo de hipocoagulação como verificado nos ensaios, em vez dos valores obtidos em doentes

portugueses; 3) duração da fase aguda dos episódios de internamento de seis semanas, em vez de duas semanas; 4) custos de AVC diferentes dependentes do seu nível de gravidade com ponderação calculada a partir das estimativas

Tabela 10 Utilidades médias da população considerada no modelo e os seus decrementos

Utilidade considerada no modelo para cada estadió da doença^a	
FA (utilidade de base)	0,7270
AVC (isquémicos e hemorrágicos)	
Ligeiro	0,6151
Moderado	0,5646
Grave	0,5142
ES	0,6265
EAM	0,6098
Decremento da utilidade associado à terapêutica com anticoagulantes e à ocorrência de outros eventos vasculares (duração)	
<i>Anticoagulantes</i>	
Varfarina ^b	0,0130 [*]
NOAC	0,0000 [*]
<i>Eventos</i>	
Outras hemorragias intracranianas (excluindo AVC hemorrágico)	0,1511 (seis semanas)
Outras hemorragias <i>major</i> (excluindo hemorragias intracranianas)	0,1511 (14 dias)
Hemorragias não- <i>major</i> clinicamente relevantes	0,0582 (dois dias)
Outros internamentos CV	0,1276 (seis dias)

AVC: acidente vascular cerebral; CV: cardiovascular; EAM: enfarte agudo do miocárdio; ES: embolismo sistémico; FA: fibrilhação auricular; NOAC: *non-vitamin K antagonist oral anticoagulants*.

Fonte: ^a Sullivan et al.³⁰, 2011; ^b Gage et al.³¹, 2006.

* Enquanto os doentes estão em tratamento com anticoagulantes.

inglesas, em vez do custo uniforme de AVC para qualquer nível de gravidade; 5) distribuição dos eventos de AVC por gravidade similar para todos os NOAC (assumindo a distribuição do apixabano); 6) taxas de descontinuação do tratamento por outras causas (que não pelos eventos vasculares) igual à do apixabano (13,2%/ano) para todos os comparadores desde o início do tratamento, em vez das taxas de descontinuação reportadas nos ensaios; 7) taxas de mortalidade após o período avaliado no ensaio, iguais às da população em geral, com consequente subestimativas das taxas de mortalidade; 8) utilização de diferentes utilidades associadas a cada estágio (como estimadas na publicação precedente de Sullivan et al.,⁴⁶ e utilizadas noutros estudos de custo-efetividade de NOAC³²⁻³⁴); 9) taxa de atualização de custos e utilidades (0 ou 3%, em vez de 5%).

Foi também realizada uma análise probabilística de sensibilidade, utilizando simulações de Monte-Carlo (2000 simulações) incorporando incerteza de segunda ordem³⁵. Os resultados são apresentados como a probabilidade do apixabano ser custo-efetivo *versus* outras opções terapêuticas utilizando um *threshold* de 20 000 € por QALY, limiar habitualmente considerado como aceitável para o financiamento de novas tecnologias de saúde em Portugal.

Resultados

Taxa de eventos e custos

A [Tabela 11](#) resume o número de eventos vasculares com cada anticoagulante numa coorte de 100 000 doentes

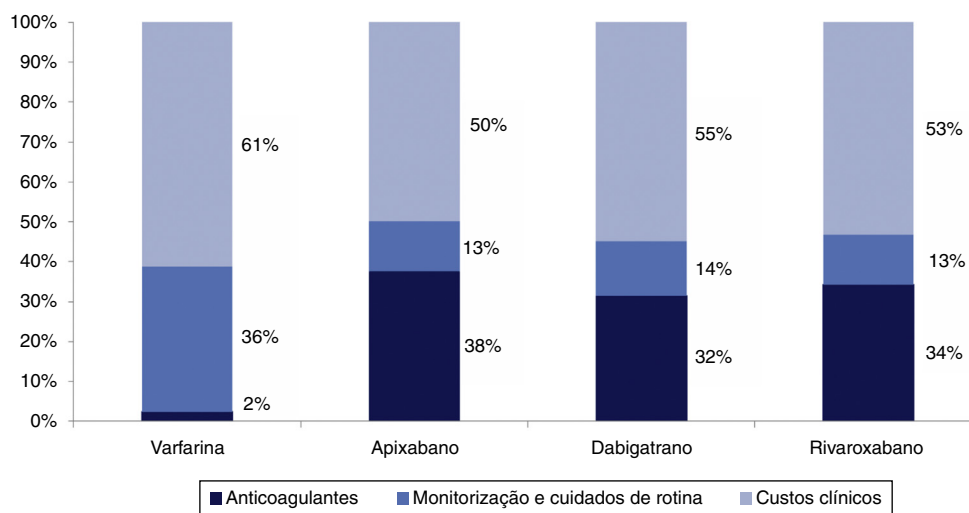
Tabela 11 Número de eventos em cada opção terapêutica (taxa por 100 000 doentes)

Número de eventos (população total)	Apixabano	Varfarina	Dabigatrano	Rivaroxabano
<i>AVC isquémico</i>				
Não fatal	19 799	20 703	20 066	19 649
Fatal	2932	2857	3392	3283
Total	22 731	23 560	23 458	22 931
<i>AVC hemorrágico</i>				
Não fatal	1602	2040	996	1879
Fatal	1007	2171	702	938
Total	2609	4212	1698	2818
<i>ES</i>				
Não fatal	2138	2175	2403	2263
Fatal	221	225	249	234
Total	2359	2400	2652	2497
<i>Outras hemorragias IC</i>				
Não fatal	1063	2255	1521	1901
Fatal	159	337	227	284
Total	1221	2591	1748	2185
<i>Outras hemorragias major</i>				
Hemorragias não fatais GI	5055	5713	7501	8338
Hemorragias não fatais não- IC e não GI	8137	10 123	8984	10 802
Fatal	269	326	336	391
Total	13 461	16 159	16 822	19 530
Hemorragias não-major clinicamente relevantes	25 248	30 700	29 914	33 367
<i>EAM</i>				
Não fatal	7179	7345	8366	7182
Fatal	1043	1067	1214	1044
Total	8222	8412	9579	8226
<i>Outras hospitalizações CV</i>	116 048	112 390	117 558	116 738
<i>Outros motivos de descontinuação do tratamento</i>	63 406	62 408	72 720	66 616
<i>Óbitos</i>				
Relacionados com o evento clínico (agudo)	5940	7332	6364	6480
Relacionados com o evento clínico (morte devida a AVC, EAM, embolismo sistémico)	30 524	32 066	31 694	30 779
Outros	63 536	60 602	61 942	62 741
<i>Total</i>	100 000	100 000	100 000	100 000

AVC: acidente vascular cerebral; CV: cardiovascular; EAM: enfarte agudo do miocárdio; ES: embolismo sistémico; IC: intracranianas; GI: gastrointestinais.

Tabela 12 Custo total médio por doente, com cada opção terapêutica no horizonte temporal coincidente com o tempo de vida (*lifetime*)

Custos	Varfarina	Apixabano	Dabigatran	Rivaroxabano
Eventos clínicos	5467,29 €	4989,03 €	5244,03 €	5386,30 €
Terapêutica	214,42 €	3754,35 €	3015,69 €	3463,96 €
Monitorização e cuidados de rotina	3252,29 €	1254,77 €	1311,27 €	1278,31 €
Total	8934,16 €	9998,14 €	9570,99 €	10 128,56 €

**Figura 4** Estrutura do custo total médio por doente com cada opção terapêutica no horizonte temporal coincidente com o tempo de vida (*lifetime*).

conforme as taxas resultantes do modelo. De salientar que o número de eventos vasculares e óbitos relacionados com eventos clínicos é menor com apixabano, exceto no caso de AVC hemorrágico. Esta diferença no número de eventos *versus* as outras opções terapêuticas é de maior magnitude no caso do AVC isquémico, outras hemorragias *major*, hemorragias não-*major* clinicamente relevantes e óbitos relacionados com eventos clínicos.

A Tabela 12 e a Figura 4 resumem os custos associados às diferentes opções e a sua estrutura. A terapêutica com varfarina é a opção com menor custo total médio por

doente e a terapêutica com rivaroxabano a mais dispendiosa. O custo total médio por doente com apixabano – considerando o horizonte temporal da análise (*lifetime*) – situa-se neste intervalo. O apixabano é a opção com menores custos clínicos (dado estar associado a uma menor taxa de eventos vasculares) e com menores custos relacionados com monitorização e cuidados de rotina. Os custos da terapêutica com apixabano ao longo da vida são maiores dada a maior duração de tratamento, a qual, por sua vez, é devida à menor descontinuação da terapêutica. Assim, apesar do custo diário do apixabano ser inferior ao de dabigatran e

Tabela 13 Resultados de custo-efetividade no cenário de base: apixabano *versus* varfarina e outros NOAC

	Apixabano <i>versus</i>		
	Varfarina	Dabigatran	Rivaroxabano
Custos incrementais	1063,98 €	427,15 €	–130,42 €
Anos de vida ganhos	0,19	0,05	0,04
QALY incrementais	0,19	0,05	0,03
ICER			
Custo por ano de vida ganho	5708,44 €	7926,91 €	Dominante
Custo por QALY ganho	5529,05 €	9162,77 €	Dominante

ICER: rácio de custo-efetividade incremental; QALY: quality-adjusted life years.

rivaroxabano, os custos da terapêutica com apixabano são maiores quando se considera o horizonte temporal coincidente com o tempo de vida.

Custo-efetividade de apixabano *versus* outras opções terapêuticas

A Tabela 13 e a Figura 5 mostram os resultados da análise de custo-efetividade de apixabano *versus* as outras opções terapêuticas. Como sugerido na literatura^{36,37}, no caso das comparações múltiplas, apresentam-se os resultados num gráfico onde as abcissas representam a diferença de QALY e as ordenadas a diferença de custo entre os comparadores e uma terapêutica de referência (*i.e.* varfarina). A linha vermelha que une os pontos do gráfico representa a fronteira de eficiência. A fronteira é caracterizada por três traços: a sua inclinação é de 4367€/QALY quando une os pontos representantes da varfarina e de dabigatrano; de 9163€/QALY quando une os pontos de dabigatrano e do apixabano, e é vertical a partir do apixabano porque não existe tecnologia mais efetiva. O rivaroxabano é dominado porque se encontra à esquerda da fronteira de custo-efetividade (apresentando mais custos e menos QALY que as combinações das alternativas terapêuticas na fronteira). O rivaroxabano é, aliás, dominado pelo apixabano considerado isoladamente.

Análise de sensibilidade

Os resultados da análise de sensibilidade univariada e probabilística suportam a robustez dos resultados obtidos. Na análise unidimensional para os nove parâmetros antes mencionados, e que refletem um conjunto de cenários alternativos, o apixabano é sempre dominante relativamente ao rivaroxabano. Comparativamente às restantes opções, em oito dos nove cenários considerados, o apixabano apresenta ICER muito inferiores a 20 000€/QALY, variando entre 4909 e 6741€/QALY *versus* varfarina e entre 5162 e 12 016€/QALY *versus* dabigatrano. Quando se assume que as taxas de descontinuação por outras causas são iguais desde o início do tratamento, o apixabano induz custos menores relativamente ao rivaroxabano e ao dabigatrano. Neste cenário, o apixabano é dominante *versus* rivaroxabano e, para um *threshold* de 20 000 €/QALY, é custo-efetivo *versus* varfarina e dabigatrano. Os resultados das análises de sensibilidade são resumidos na Tabela 14; [Suplementar](#)).

No caso da análise de sensibilidade probabilística, a probabilidade do apixabano ser custo-efetivo, para um *threshold* de 20 000€/QALY, é de 96, 87 e 95% *versus* varfarina, dabigatrano e rivaroxabano, respetivamente. Se todos os comparadores forem considerados simultaneamente (Figura 6), o apixabano é a melhor alternativa a partir de um *threshold* de 8000€/QALY. Neste cenário, para uma disposição a pagar de 20 000€/QALY, a probabilidade do apixabano ser custo-efetivo é de 70%.

Discussão

A FA é a arritmia cardíaca persistente mais prevalente¹ com um importante impacto social devido à mortalidade e morbilidade geradas, podendo atribuir-se à FA 3,8% do total

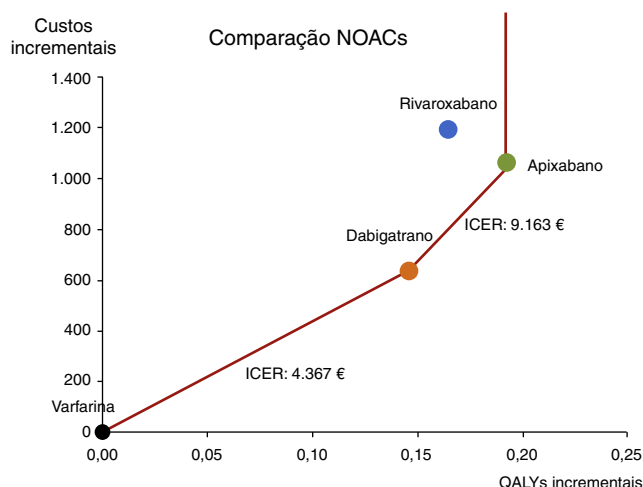


Figura 5 Efetividade (QALY) e custos incrementais dos NOAC relativamente à varfarina.

NOAC: non-vitamin K antagonist oral anticoagulants; QALY: quality-adjusted life years; ICER: incremental cost-effectiveness ratio.

Este gráfico compara a efetividade (QALY) e os custos incrementais dos NOAC relativamente à varfarina (representada na coordenada 0,0). A linha vermelha representa a fronteira de custo-efetividade. A sua inclinação em cada segmento corresponde ao ICER entre os pontos definindo esse segmento. Os NOAC com menos QALY incrementais localizam-se mais à esquerda e os NOAC com maiores custos incrementais localizam-se mais acima. O apixabano constitui uma opção terapêutica com custos incrementais de 1064€ face aos da varfarina, mas apresenta a maior efetividade comparativamente a todas as alternativas terapêuticas. Os pontos à esquerda da linha são dominados por combinações de terapêuticas mais efectivas que na fronteira. Neste caso, o rivaroxabano é estritamente dominado pelo apixabano, apresentando menos QALY e mais custos.

das mortes ocorridas em Portugal. Em termos de carga e custos da doença atribuível à FA para a realidade portuguesa, estima-se que esta seja responsável por cerca de 23 000 anos de vida perdidos ajustados pela incapacidade e por custos globais de cerca de 140 milhões de euros (M€), aproximadamente 0,08% do produto interno bruto³⁸. É expectável que este cenário venha a assumir ainda maior importância no futuro, com o aumento da incidência e prevalência da FA devido ao envelhecimento da população e ao aumento da prevalência de doenças cardíacas crónicas, entre outros fatores³⁹. Também o aumento do uso de monitorização eletrocardiográfica ambulatorial, traduzindo-se em mais diagnósticos, contribui para que, neste contexto e no futuro, a FA constitua uma área onde se podem obter ganhos de saúde significativos.

A terapêutica antitrombótica, nomeadamente a anti-coagulação, reduz significativamente o risco de eventos clínicos tromboembólicos relacionados com a FA, nomeadamente o de AVC⁴. Durante várias décadas, existiram poucas opções terapêuticas em termos de anticoagulação destes doentes, sendo a varfarina a terapêutica de referência. Mais recentemente, surgiram no mercado novos anticoagulantes (NOAC). Desde a sua comparticipação pelo SNS,

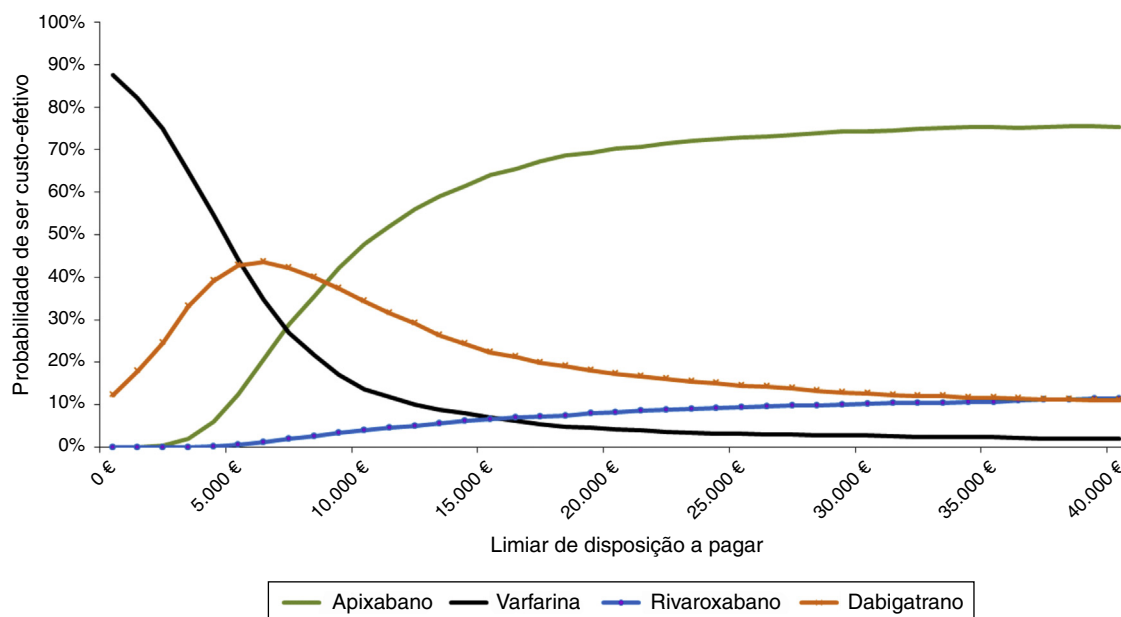


Figura 6 Curvas de aceitabilidade.

Este gráfico refere-se à curva de aceitabilidade, onde para cada valor da disposição a pagar se mostra a percentagem das simulações que são custo-efetivas para cada tratamento, permitindo uma comparação simultânea entre todas as opções terapêuticas. O apixabano é a melhor alternativa a partir dos 8000 €/QALY. Para uma disposição a pagar de 20 000 €/QALY, a probabilidade do apixabano ser custo-efetivo face ao conjunto de todas as alternativas é de 70%.

verificou-se um aumento muito significativo do número de doentes medicados com os NOAC, sendo expectável que a atual fração dos encargos do SNS com medicamentos de ambatório atribuível aos anticoagulantes (4,5%, que corresponde a uma despesa estimada superior a 50 M€ em 2014) venha a aumentar⁴⁰. Neste contexto, e com o intuito de informar os vários decisores em saúde, é relevante estimar o custo-efetividade relativo dos NOAC recentemente comparticipados para a prevenção do AVC na FA.

Foram publicados vários estudos de custo-efetividade onde cada um dos NOAC foi individualmente comparado com varfarina. Sem exceção, os resultados destes estudos, realizados em diferentes realidades, desde Europa aos EUA, mostraram que os NOAC são custo-efetivos *versus* varfarina⁴¹. No entanto, os resultados de custo-efetividade destes estudos não podem ser comparados de forma indireta e *naïve* para avaliar o custo-efetividade entre NOAC e, certamente, não refletem a realidade portuguesa. Neste contexto, realizámos um estudo de avaliação com base num modelo económico previamente publicado¹⁰ que comparou os NOAC entre si, o qual foi parametrizado para a realidade portuguesa.

De acordo com os resultados do presente estudo, o apixabano é custo-efetivo *versus* varfarina e dabigatrano (ICER de 5529 €/QALY e 9163 €/QALY, respetivamente) e dominante *versus* rivaroxabano. A probabilidade de ser custo-efetivo, quando comparado simultaneamente com o conjunto das restantes alternativas terapêuticas, é de 70% considerando um *threshold* de 20 000 €/QALY. Estes resultados são concordantes com os de outros estudos para outras realidades europeias, como a Bélgica⁴², a Holanda³², o Reino Unido^{10,43} e a França⁴⁴, em que o apixabano foi também custo-efetivo *versus* varfarina e custo-efetivo, ou mesmo dominante, *versus* dabigatrano e rivaroxabano. O facto do apixabano se

apresentar como o NOAC mais custo-efetivo nestes estudos, deve-se possivelmente ao melhor perfil de efetividade do apixabano relativamente aos restantes NOAC, o qual poderá ser atribuível a um menor número de eventos vasculares comparativamente às restantes opções terapêuticas, nomeadamente de AVC isquémico^{10,44,45}, hemorragias *major*²⁰ e mortes relacionadas com eventos vasculares^{10,20}. Uma consequência lógica é que o apixabano apresenta um menor número de descontinuações por eventos vasculares, com os doentes a permanecerem mais tempo em tratamento (com os benefícios associados em termos de prevenção de eventos tromboembólicos). Por outro lado, a menor taxa de descontinuação do tratamento justifica o aumento relativo dos custos totais da terapêutica com apixabano ao longo da vida face aos outros NOAC.

Foram, no entanto, recentemente publicados outros estudos, para a realidade norueguesa³³ e para o Reino Unido^{32,34}, cujos resultados diferem dos presentes, no sentido em que dabigatrano foi considerado custo-efetivo *versus* apixabano (ambos superiores ao rivaroxabano). Nestes estudos, os QALY incrementais foram 0,2 a 1,3% superiores com dabigatrano *versus* apixabano, apesar do número de eventos vasculares ser determinado a partir dos mesmos ensaios clínicos considerados no presente estudo.

Vários aspetos metodológicos podem justificar estas diferenças: 1) diferenças na modelização; 2) utilização de diferentes taxas de descontinuação por outras causas; 3) modelização da mortalidade após o período do ensaio; 4) utilização de diferentes valores de utilidade associados a cada estágio (no presente estudo foram estimados com base em Sullivan et al. em 2011³⁰, enquanto nos outros estudos foram utilizados os valores reportados pelo mesmo autor em 2006⁴⁶); 5) taxas de atualização diferentes.

Todas as diferenças referidas anteriormente, à exceção da primeira, foram alvo da análise de sensibilidade univariada, a qual confirmou a robustez dos resultados de base obtidos neste estudo. Logo, não é por via de qualquer um destes parâmetros que se podem explicar as diferenças nos resultados. Fica a hipótese de as diferenças entre os estudos assentarem em modelizações distintas.

As diferenças na modelização abarcam várias dimensões, incluindo a especificação de diferentes estádios nos modelos Markov, diferente duração dos ciclos e a especificação de apenas um nível de gravidade para os AVC isquémicos ou hemorrágicos. Outras diferenças nos estudos podem ter origem nos custos. As estimativas destes são influenciadas pelos recursos e especificidades dos cuidados de saúde de cada país, bem como por eventuais diferenças internacionais nos preços dos medicamentos. Averiguar quantitativamente estas questões fica para lá do âmbito do presente estudo.

Alguns estudos sugerem que o custo-efetividade dos NOAC está dependente do nível de controlo da hipocoagulação, sendo que estas intervenções tenderão a ser mais custo-efetivas num contexto de pior controlo de hipocoagulação. Em particular, foi estimado que a efetividade de dabigatran será menor em doentes que se encontram bem controlados^{47,48}. No entanto, nas análises de sensibilidade realizadas para este parâmetro, os resultados não se alteraram marcadamente.

Este estudo apresenta algumas limitações ao nível dos dados utilizados, particularmente os relativos ao número de eventos, uma vez que estes foram retirados de ensaios clínicos com tempos de seguimento curtos (2-3 anos) e podem não refletir os resultados reais de efetividade de cada anticoagulante. Além disso, na ausência de comparações *head-to-head* entre os NOAC, as efetividades foram estimadas de forma indireta, utilizando a varfarina como comparador comum, não possibilitando, deste modo, o controlo das diferenças nas características de base do doente, no desenho do ensaio clínico, no nível de adequabilidade do controlo da hipocoagulação, ou nos perfis de risco determinados pelo score CHADS₂ (apesar de se ter verificado que os resultados de efetividade do apixabano são consistentes na sub-população com valores médios mais elevados de CHADS₂)⁴⁹. De acordo com a revisão da literatura realizada pelos autores, as estimativas de efetividade utilizadas no estudo são consistentes com os resultados das várias comparações indiretas publicadas, não se tendo verificado alterações nos resultados quando se consideraram outras estimativas de efetividade obtidas por métodos *bayesianos*²⁰.

Conclusão

Nesta análise de custo-efetividade, baseada em comparações indiretas, o apixabano revelou-se custo-efetivo *versus* a varfarina e dabigatran, e dominante *versus* rivaroxabano, em doentes com FA não-valvular. Estes resultados foram robustos em todas as análises de sensibilidade realizadas. Esta informação é relevante para os diferentes decisores em saúde, de forma a justificar a escolha da opção terapêutica mais adequada perante o doente individual.

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 estudo foi financiado pela Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, SA e pelos Laboratórios Pfizer Lda. O financiamento foi concedido independentemente dos resultados a obter. Mónica Inês é colaboradora dos Laboratórios Pfizer Lda.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Apêndice. Material adicional

Pode consultar o material adicional para este artigo na sua versão eletrónica disponível em [doi:10.1016/j.repc.2015.07.004](https://doi.org/10.1016/j.repc.2015.07.004).

Referências

1. Bonhorst D, Mendes M, Adragão P, et al. Prevalence of atrial fibrillation in the Portuguese population aged 40 and over: the FAMA study. *Rev Port Cardiol*. 2010;29:331–50.
2. Lip GY, Golding DJ, Nazir M, et al. A survey of atrial fibrillation in general practice: the West Birmingham Atrial Fibrillation Project. *Br J Gen Pract*. 1997;47:285–9.
3. Naccarelli GV, Varker H, Lin J, et al. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol*. 2009;104:1534–9.
4. 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.
5. Caldeira D, Barra M, David C, et al. The prevalence of oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation in Portugal: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Rev Port Cardiol*. 2014;33:555–60.
6. Dogliotti A, Paolasso E, Giugliano RP. Current and new oral antithrombotics in non-valvular atrial fibrillation: a network meta-analysis of 79 808 patients. *Heart*. 2014;100:396–405.
7. Caldeira D, Barra M, Pinto FJ, et al. Intracranial hemorrhage risk with the new oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2015;262(3):516–22.
8. Silva Miguel L, Rocha E, Ferreira J. Economic evaluation of dabigatran for stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Rev Port Cardiol*. 2013;32:557–65.
9. Morais J, Aguiar C, McLeod E, et al. Cost-effectiveness of rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation in the Portuguese setting. *Rev Port Cardiol*. 2014;33:535–44.

10. Lip GY, Kongnakorn T, Phatak H, et al. Cost-effectiveness of apixaban versus other new oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation. *Clin Ther*. 2014;36:192–210.
11. Gage BF, van Walraven C, Pearce L, et al. Selecting patients with atrial fibrillation for anticoagulation: stroke risk stratification in patients taking aspirin. *Circulation*. 2004;110:2287–92.
12. Bonita R, Beaglehole R. Modification of Rankin Scale: recovery of motor function after stroke. *Stroke*. 1988;19:1497–500.
13. Silva EA, Pinto CG, Sampaio C et al. Orientações Metodológicas para Estudos de Avaliação Económica de Medicamentos do Infarmed. [consultado 19 Dez 2014]. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/AVALIACAO
14. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al., Aristotle Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Eng J Med*. 2011;365:981–92.
15. Baker WL, Phung OJ. Systematic review and adjusted indirect comparison meta-analysis of oral anticoagulants in atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5:711–9.
16. Harenberg J, Marx S, Diener HC, et al. Comparison of efficacy and safety of dabigatran, rivaroxaban and apixaban in patients with atrial fibrillation using network meta-analysis. *Int Angiol*. 2012;31:330–9.
17. Testa L, Agnifili M, Latini RA, et al. Adjusted indirect comparison of new oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation. *QJM*. 2012;105:949–57.
18. Lip GY, Larsen TB, Skjøth F, et al. Indirect comparisons of new oral anticoagulant drugs for efficacy and safety when used for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:738–46.
19. Biondi-Zoccai G, Malavasi V, D'Ascenzo F, et al. Comparative effectiveness of novel oral anticoagulants for atrial fibrillation: evidence from pair-wise and warfarin-controlled network meta-analyses. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth*. 2013;5:40–54.
20. Mitchell SA, Simon TA, Raza S, et al. The efficacy and safety of oral anticoagulants in warfarin-suitable patients with nonvalvular atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2013;19:619–31.
21. Cameron C, Coyle D, Richter T, et al. Systematic review and network meta-analysis comparing antithrombotic agents for the prevention of stroke and major bleeding in patients with atrial fibrillation. *BMJ Open*. 2014;4:e004301.
22. Assiri A, Al-Majzoub O, Kanaan AO, et al. Mixed treatment comparison meta-analysis of aspirin, warfarin, and new anticoagulants for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Clin Ther*. 2013;35:967–84, e2.
23. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*. 1997;50:683–91.
24. Portaria nº20/2014 de 29 de janeiro. [consultado 19 Dez 2014]. Disponível em: http://www.acss.min-saude.pt/Portals/0/Portaria_20_2014.pdf
25. Administração Central do Sistema de Saúde, I.P. (base de dados dos Grupos de Diagnóstico Homogêneos [GDH], 2013).
26. Base de dados de medicamentos do Infarmed (Infomed). [consultado 2 Jan 2015]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/infomed/pesquisa.php>
27. Scarborough P, Bhatnagar P, Coronary Heart Disease statistics 2010 edition; British Health Foundation Health Promotion research group, Department of Public Health, University of Oxford.
28. INE. Tábua Completa de Mortalidade Completa para Portugal. 2014:2011-13. [consultado 19 Dez 2014]. Disponível em: http://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_destaquese&DESTAQUESdest.boui=211349189&DESTAQUESmodo=2.
29. Friberg L, Hammar N, Pettersson H, et al. Increased mortality in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort-Study of Atrial Fibrillation (SCAF). *Eur Heart J*. 2007;28:2346–53.
30. Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, et al. Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom. *Med Decis Making*. 2011;31:800–4.
31. Gage BF, Cardinali AB, Owens DK. The effect of stroke and stroke prophylaxis with aspirin or warfarin on quality of life. *Arch Intern Med*. 1996; 156:1829–36.
32. Verhoef TI, Redekop WK, Hasrat F, et al. Cost effectiveness of new oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation in two different European healthcare settings. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014;14:451–62.
33. Wisløff T, Hagen G, Klemp M. Economic evaluation of warfarin, dabigatran, rivaroxaban, and apixaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Pharmacoeconomics*. 2014;32:601–12.
34. Zheng Y, Sorensen SV, Gonschior AK, et al. Comparison of the cost-effectiveness of new oral anticoagulants for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation in a UK setting. *Clin Ther*. 2014;36:2015–28.
35. Claxton K, Sculpher M, Drummond M. A rational framework for decision making by the National Institute For Clinical Excellence (NICE). *Lancet*. 2002;360:711–5.
36. Goeree R, O'Brien BJ, Blackhouse G, et al. Cost-effectiveness and cost-utility of long-term management strategies for heartburn. *Value Health*. 2002;5:312–28.
37. Briggs AH, Sculpher MJ, Claxton K. Decision modelling for health economic evaluation. New York: Oxford University Press; 2006.
38. Gouveia M, Costa J, Alarcão J, et al. Burden of disease and cost of illness of atrial fibrillation in Portugal. *Rev Port Cardiol*. 2015;34(1):1–11.
39. Alto Comissariado da Saúde. Coordenação Nacional para as Doenças Cardiovasculares. Terapêutica Antitrombótica da Fibrilhação Auricular. 2009.
40. Relatório mensal do mercado de ambulatório em Portugal do Infarmed. 2014. [consultado 16 Jan 2015]. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/OBSERVATORIO/ANALISE_MENSAL_MERCADO/Relat%F3rio.Ambulat%F3rio.Set14.pdf.
41. Ferreira J, Mirco A. Revisão sistemática das análises custo-efetividade dos novos anticoagulantes orais na prevenção do acidente vascular cerebral na fibrilhação auricular. *Rev Port Cardiol*. 2015;34:179–91.
42. Kongnakorn T, Lanitis T, Annemans L, et al. Stroke and systemic embolism prevention in patients with atrial fibrillation in Belgium: comparative cost effectiveness of new oral anticoagulants and warfarin. *Clin Drug Investig*. 2014;35:109–19.
43. Edwards S, Hamilton V, Trevor N. et al. NICE report: Apixaban for the prevention of stroke and systemic embolism in people with nonvalvular atrial fibrillation. 2012. [consultado 19 Jan 2015]. Disponível em: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta275/documents/stroke-and-systemic-embolism-prevention-nonvalvular-atrial-fibrillation-apixaban-evidence-review-group-report2> Edwards S, Hamilton v, Trevor N. et al.; NICE report: Apixaban for the prevention of stroke and systemic embolism in people with nonvalvular atrial fibrillation. 2012. Disponível em: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta275/documents/stroke-and-systemic-embolism-prevention-nonvalvular-atrial-fibrillation-apixaban-evidence-review-group-report2> (Acedido em: 19 de janeiro de 2015).
44. Lanitis T, Cotté FE, Gaudin AF, et al. Stroke prevention in patients with atrial fibrillation in France: comparative cost-effectiveness of new oral anticoagulants (apixaban, dabigatran, and rivaroxaban), warfarin, and aspirin. *J Med Econ*. 2014;17:587–98.

45. Harrington AR, Armstrong EP, Nolan PE Jr, et al. Cost effectiveness of apixaban, dabigatran, rivaroxaban, and warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Stroke*. 2013;44:1676–81.
46. 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.
47. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet*. 2010;376(9745):975–83.
48. Jancic A, Kos M. Cost Effectiveness of Novel Oral Anticoagulants for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Depending on the Quality of warfarin Anticoagulation Control. *Pharmacoeconomics*. 2015;33:395–408.
49. Schneeweiss S, Gagne JJ, Patrick AR, et al. Comparative efficacy and safety of new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5:480–6.