

Custo-efetividade e impacto orçamentário da rivaroxabana na prevenção de eventos tromboembólicos em pacientes pós-artroplastia de quadril e joelho em comparação com dabigatrana, enoxaparina e sem profilaxia sob a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar Brasileiro

Cost-effectiveness and budget impact analysis of rivaroxaban in the prevention of thromboembolic events in patient performing hip and knee arthroplasty in comparison to dabigatrana, enoxaparina and no prophylaxis under private health care system perspective

Alessandra Pimentel da Silva¹, Natália Bolzachini Santoni¹, Alexandre Schiola², Vanessa Teich³, Camila Pepe³, Fernanda Laranjeira³

RESUMO

Objetivo: Desenvolver análise de custo-efetividade e análise de impacto orçamentário (AIO) da rivaroxabana na prevenção de eventos tromboembólicos (ET) em pacientes pós-artroplastia de joelho (AJ) ou artroplastia de quadril (AQ) em comparação a dabigatrana, enoxaparina ou sem tratamento sob a perspectiva do sistema privado de saúde brasileiro. **Métodos:** Uma árvore de decisão foi desenvolvida para os primeiros 90 dias da análise, considerando a ocorrência de trombose venosa profunda, embolismo pulmonar e eventos tromboembólicos, seguida por um modelo de Markov para mensurar síndrome pós-trombótica e hipertensão pulmonar trombótica nos próximos cinco anos. Dados epidemiológicos e de eficácia foram obtidos da literatura. O desfecho analisado foi número de ET. Apenas custos médicos diretos foram considerados. Custos unitários foram obtidos de bases de dados oficiais do Brasil. A AIO considerou que rivaroxabana terá 20% do mercado no primeiro ano e um crescimento de 15% nos anos subsequentes. **Resultados:** O custo total considerando a indicação de AJ e AQ, respectivamente, foi: rivaroxabana (BRL288-US\$169 / BRL251-US\$147); dabigatrana (BRL303-US\$178 / BRL406-US\$239); enoxaparina (BRL565-US\$332 / BRL389-US\$229) e sem tratamento (BRL1.012-US\$596 / BRL394-US\$232). Considerando AJ, o número de ET com rivaroxabana foi igual a dabigatrana e menor que enoxaparina e sem tratamento. Considerando AQ, o número de ET foi igual a enoxaparina e menor que dabigatrana e sem tratamento. A AIO estimou que o uso de rivaroxabana gera uma economia para o sistema de saúde brasileiro. **Conclusão:** O tratamento com rivaroxabana mostrou redução do custo de tratamento e o número de ET em comparação a dabigatrana, enoxaparina e sem tratamento.

ABSTRACT

Objectives: To develop a cost-effectiveness and a budget impact analysis (BIA) of rivaroxaban in the prevention of thromboembolic events (TE) in patients performing hip arthroplasty (HA) and knee arthroplasty (KA) in comparison with dabigatran, enoxaparina and no treatment under the Brazilian private health care system perspective. **Methods:** A decision tree analysis was developed for the first 90 days, considering the occurrence of deep venous thrombosis, pulmonary embolism and

Palavras-chave:
rivaroxabana, dabigatrana,
enoxaparina, evento
tromboembólico, custos

Keywords:
rivaroxaban, dabigatran,
enoxaparina, thromboembolic
event, costs

Recebido em 18/07/2011 Aprovado para publicação em: 30/11/2011

1 Bayer SA, São Paulo, Brasil

2 Bayer SA de CV, México DF, México

3 Medinsight, São Paulo, Brasil

Nome da instituição onde o trabalho foi executado: Medinsight.

Informações sobre auxílios recebidos sob a forma de financiamento, equipamentos ou medicamentos: Bayer Brasil.

Congressos onde o estudo foi apresentado: HTAI 2011 – Rio de Janeiro

Endereço para correspondência: Camila Pepe Ribeiro de Souza. Rua Hollywood, 330 – Brooklin – CEP 04564-004 – São Paulo – SP – Telefone: (55 11) 5041 1308 – email: camilapepe@medinsight.com

thromboembolic events, followed by a Markov model, for post thrombotic syndrome and thrombotic pulmonary hypertension. The time-horizon analyzed was 5 year. Epidemiological and efficacy data were obtained from scientific literature. The outcomes were expressed as number of all TE. The analysis considered only direct medical costs. Unit costs were obtained from Brazilian official database. The BIA considers that rivaroxaban will get 20% of the market in the first year with a growth of 15% per year in subsequent years. **Results:** Total costs considering the indication for KA and HA, respectively, were: rivaroxaban (BRL288-US\$169 / BRL251-US\$147); dabigatran (BRL303-US\$178 / BRL406-US\$239); enoxaparin (BRL565-US\$332 / BRL389-US\$229) and no treatment (BRL1,012-US\$596 / BRL394-US\$232). Considering KA, the number of all TE with rivaroxaban was the same of dabigatran and lower than enoxaparin and no treatment. Considering HA, the number of all TE with rivaroxaban was the same of enoxaparin and lower than dabigatran and no treatment. The BIA estimated that the use of rivaroxaban leads to an economy to Brazilian health system. **Conclusion:** The treatment with rivaroxaban shown to reduce treatment costs and events compared with dabigatran, enoxaparin and no treatment.

Introdução

A artroplastia de joelho ou quadril é uma técnica reconhecidamente eficaz para aliviar a dor, melhorar a funcionalidade e aumentar a qualidade de vida de pacientes com artropatias avançadas de diferentes etiologias (Jain *et al.*, 2005).

São cirurgias realizadas para restaurar o movimento de uma articulação, preservando a função dos ligamentos, músculos e outros tecidos. A grande indicação é a artrose, quando dolorosa, incapacitante e não responsiva ao tratamento não cirúrgico. A estimativa é que sejam realizadas cerca de 500 mil artroplastias por ano nos Estados Unidos. No Brasil não existem números oficiais (SBOT, 2011). As taxas de artroplastia aumentam com a idade, e mais da metade dos procedimentos são realizados em pacientes com 70 anos ou mais (Jain *et al.*, 2005).

Entre os pacientes que se submetem a uma cirurgia ortopédica, como a artroplastia, os principais eventos adversos relacionados ao procedimento cirúrgico são os eventos tromboembólicos, que chegam a ter mais de 60% de incidência em pacientes sem profilaxia (Lassen *et al.*, 2008) (Eriksson *et al.*, 2008), entre os quais notadamente a trombose venosa profunda (TVP) e o tromboembolismo pulmonar (TEP).

A TVP acontece quando se forma um trombo em uma das veias do corpo, geralmente decorrente da imobilização prolongada dos membros inferiores, o que pode causar complicações crônicas devido à interrupção total ou parcial do fluxo sanguíneo, caracterizando a chamada síndrome pós-trombótica. Esse quadro leva à geração de úlceras sem cicatrização, dor e incapacidades. Além disso, o trombo (coágulo) pode se soltar da parede venosa e interromper a circulação em capilares de menores dimensões, como no pulmão, levando ao TEP, condição que aumenta a morta-

lidade desses pacientes (National Institute for Health and Clinical Excellence, 2007).

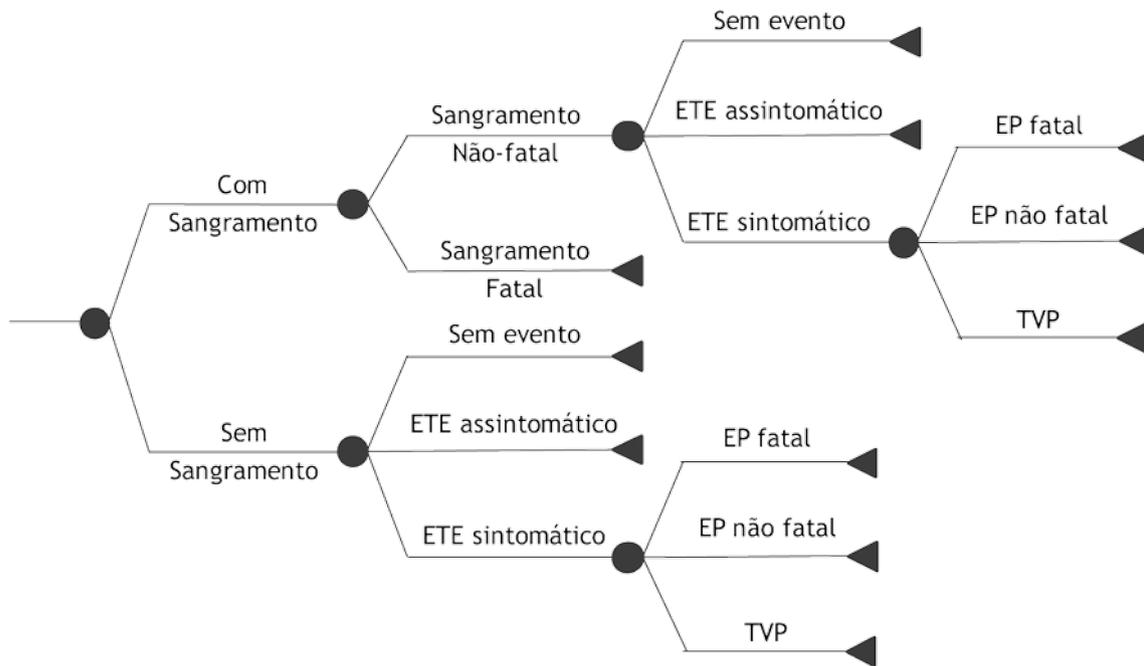
A incidência dessas complicações é de cerca de 5,5% para a TVP e de 1,5% para a TEP, em pacientes pós-artroplastia de joelho sem profilaxia (Lassen *et al.*, 2008). Na artroplastia de quadril, a incidência total dos eventos tromboembólicos gira em torno de 0,53% e 1,7%, respectivamente para TVP e TEP (Eriksson *et al.*, 2008). Devido ao risco elevado dessas complicações, é rotina a administração de tratamento profilático com anticoagulantes aos pacientes que se submetem a artroplastias (Almeida *et al.*, 2009).

O objetivo deste estudo é desenvolver uma análise de custo-efetividade e impacto orçamentário da utilização da rivaroxabana para a prevenção de eventos tromboembólicos em pacientes submetidos à artroplastia de joelho e quadril em comparação com a dabigatrana, enoxaparina e não profilaxia sob a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar Brasileiro.

Métodos

Estrutura do modelo

Esta análise foi realizada nos mesmos moldes de um modelo de custo-efetividade publicado na literatura (Diamantopoulos *et al.*, 2010). Utilizou-se uma árvore de decisão (Figura 1) para o período dos primeiros 90 dias de pós-operatório, fase que abrange os períodos de profilaxia e pós-profilaxia. Nesse contexto, a estrutura do modelo levou em conta as três fases clínicas relacionadas ao tratamento (módulos): (1) período de profilaxia, (2) de pós-profilaxia e (3) de tratamento de complicações de longo prazo. A árvore de decisão apresentada representa o modelo geral, que se repete para cada um dos comparadores – rivaroxabana, dabigatrana, enoxaparina e



ETE: Evento tromboembólico; EP: Embolia pulmonar; TVP: Trombose venosa profunda.

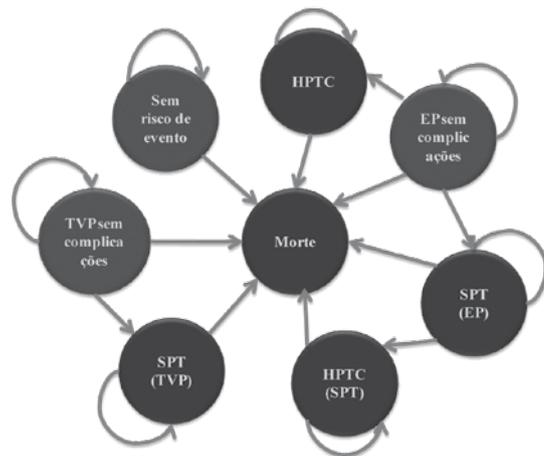
Figura 1. Modelo de árvore de decisão, considerando os módulos 1 e 2 da análise: Período da Profilaxia + Pós-profilaxia (3 meses).

sem profilaxia, apenas sendo alterados os dados de eficácia e os custos relacionados.

O primeiro módulo (período de profilaxia) é o único que leva em conta a eficácia e segurança dos medicamentos, tendo em vista o fato de que os eventos ocorridos nos períodos pós-profilaxia e de complicações de longo prazo são relacionados à ocorrência dos eventos tromboembólicos durante o primeiro período, que se estendeu por 35 ou 14 dias, dependendo do local da cirurgia. O módulo do período pós-profilaxia estendeu-se do final do período de profilaxia até completar 90 dias após a data da cirurgia e o módulo do período de complicações de longo prazo englobou os pacientes que apresentaram algum dos eventos tromboembólicos e que teriam risco de desenvolver complicações crônicas. Após 90 dias, pacientes que tenham sofrido um evento tromboembólico passaram a ser acompanhados em modelos de Markov que projetaram os riscos de óbito e desenvolvimento de síndrome pós-trombótica ou hipertensão pulmonar trombótica ao longo de 5 anos.

Portanto, os dois primeiros módulos estão representados na árvore de decisão (Figura 1) enquanto que para o terceiro módulo foi desenvolvido um modelo de Markov (Figura 2).

Foi considerada uma coorte baseada na distribuição da população dos usuários do Sistema de Saúde Suplementar Brasileiro. O espaço de tempo foi de 5 anos, sendo a duração de cada ciclo de Markov de um ano. Foi utilizada uma taxa anual de desconto de 5% para custos e desfechos.



TVP: Trombose venosa profunda; EP: Embolia pulmonar; SPT: Síndrome pós-atrombótica; HPTC: Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica. O ciclo do Markov é anual.

Figura 2. Modelo de Markov para o módulo 3: Período das Complicações Tardias (1 a 5 anos).

Dados de eficácia

O risco de eventos tromboembólicos e hemorrágicos em pacientes submetidos à artroplastia eletiva de quadril ou artroplastia eletiva de joelho sem uso de profilaxia foi determinado por meio de uma revisão de literatura realizada na base de dados PubMed, até junho de 2010, buscando-se estudos randomiza-

dos, revisões sistemáticas ou metanálises que avaliassem a prevenção de eventos tromboembólicos em pacientes submetidos a cirurgias de quadril ou joelho com o uso dos comparadores de interesse. A partir dos estudos selecionados, foi feita uma busca manual pelas referências bibliográficas que também pudessem ser relevantes. Ainda foi realizada busca em cada estudo identificado pelo PubMed, através da ferramenta related citations, a fim de identificar outros artigos de interesse.

Os pacientes selecionados foram somente os submetidos à artroplastia eletiva de quadril ou de joelho. Não foram considerados estudos avaliando pacientes portadores de outras condições, como fraturas de quadril, fraturas de membros inferiores e pacientes submetidos à cirurgia geral, devido aos diferentes riscos de eventos embólicos e hemorrágicos que não atingem os pacientes considerados alvo deste estudo. Os desfechos de interesse foram trombose venosa profunda (TVP), trombose venosa profunda sintomática, tromboembolia pulmonar (TEP), tromboembolia pulmonar fatal, sangramento maior, conforme definido nos estudos RECORD 1 (Eriksson *et al.*, 2008) e RECORD 3 (Lassen *et al.*, 2008).

Os dados de segurança e eficácia dos tratamentos rivaroxabana e enoxaparina nos pacientes submetidos à cirurgia de quadril foram extraídos do estudo RECORD 1 (Eriksson *et al.*, 2008) e aqueles relativos à cirurgia de joelho foram retirados do estudo RECORD 3 (Lassen *et al.*, 2008). Os riscos basais originários destes estudos podem ser conferidos na Tabela 1.

Na ausência de dados comparando diretamente a rivaroxabana com a dabigatrana foi necessário comparar esses esquemas de tratamento de forma indireta. Os dados de segurança e eficácia dos tratamentos nos pacientes submetidos à cirurgia de quadril foram baseados no estudo RECORD 1 (Eriksson *et al.*, 2008) que compara rivaroxabana com a enoxaparina e no estudo RE-NOVATE que compara enoxaparina com dabigatrana (Eriksson *et al.*, 2007). Assim, foi possível estimar os resultados da comparação indireta de rivaroxabana com dabigatrana, usando a enoxaparina como comparador comum. O mesmo método foi utilizado para comparar indiretamente rivaroxabana com a dabigatrana em pacientes submetidos à cirurgia de joelho usando a enoxaparina como comparador comum. Nesse caso, tomou-se como base o estudo RECORD 3 (Lassen *et al.*, 2008) que compara rivaroxabana com a enoxaparina e o estudo RE-MODEL que compara enoxaparina com dabigatrana (Eriksson *et al.*, 2007b). Os riscos basais resultantes dessas comparações indiretas podem ser conferidos na Tabela 1.

Não existem estudos comparando diretamente a rivaroxabana com a não profilaxia. Uma limitação para a comparação entre o risco de eventos tromboembólicos em pacientes submetidos à cirurgia de quadril observado no estudo RECORD 1 (Eriksson *et al.*, 2008) e o risco esperado em pacientes sem profilaxia derivados de controles históricos são as diferenças epidemiológicas entre essas populações (por exemplo, estudos recentes têm tendência de incluir pacientes mais jovens)

e diferenças nas condutas médicas entre diferentes períodos de tempo (por exemplo, técnicas cirúrgicas e abordagens pós-operatórias diversas) que podem levar a diferenças nos riscos de eventos e confundir o efeito da profilaxia. Uma forma de se reduzir o risco de viés é o uso de dados comparativos em estudos contemporâneos. Uma revisão sistemática mostrou que o risco de TVP em pacientes sem profilaxia em comparação a pacientes submetidos à profilaxia com heparina de baixo peso molecular (HBPM) é de $RR=4,5$ (Mohr *et al.*, 1993). Assim, o risco de eventos tromboembólicos em pacientes epidemiologicamente semelhantes aos incluídos no estudo RECORD 1 (Eriksson *et al.*, 2008) e que não recebessem tromboprofilaxia, foi estimado em 4,5 vezes o risco observado no braço de pacientes que receberam HBPM. Os riscos de sangramento maior e TEP foram extraídos de uma revisão sistemática que reportou esses dados (Freedman *et al.*, 2000). O risco de TEP fatal foi estimado com base no risco de TEP (Freedman *et al.*, 2000) combinado com o risco de mortalidade por TEP (Warwick *et al.*, 1995). Os riscos basais resultantes dessas comparações indiretas podem ser conferidos na Tabela 1.

Conforme descrito para a cirurgia de quadril, uma forma de se estimar o risco de eventos tromboembólicos em pacientes submetidos à cirurgia de joelho é a partir de dados comparativos em estudos contemporâneos. Um estudo clínico prospectivo e randomizado comparou a profilaxia com HBPM (enoxaparina 20mg 12/12h) com placebo e mostrou um risco de TVP de 60,8% para pacientes submetidos a placebo e de 33,8% em pacientes que receberam profilaxia com enoxaparina 40mg/dia (Fuji *et al.*, 2008). Quanto ao risco de eventos hemorrágicos em estudos comparando diretamente o uso de HBPM a não profilaxia farmacológica, um estudo randomizado mostrou risco de sangramento maior de 0% versus 1,5% (Leclerc *et al.*, 1992). Os riscos de TEP nos pacientes sem profilaxia foram extraídos de um estudo de coorte prospectivo que reportou este dado (Khaw *et al.*, 1993). O risco de TEP fatal foi estimado com base no risco de TEP (Freedman *et al.*, 2000) (Khaw *et al.*, 1993) combinado com o risco de mortalidade por TEP de um estudo de coorte retrospectivo (Ansari *et al.*, 1997). Os riscos basais resultantes dessas comparações indiretas podem ser conferidos na Tabela 1.

Os dados de eficácia do módulo pós-profilaxia, por sua vez foram extraídos de White *et al.* (1998) e Quinlan *et al.* (2007) (Tabela 2), enquanto que os dados referentes às complicações tardias foram retirados de Prandoni *et al.* (1997) e Pengo *et al.* (2004) (Tabela 3).

Custos

A análise considerou apenas custos médicos diretos. Os custos unitários para medicamentos foram obtidos da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED, 2010), baseando-se no preço máximo ao consumidor com 18% de ICMS em janeiro de 2010. Os custos relativos a procedimentos foram retirados da Classificação Brasileira Hierarquizada

Tabela 1. Riscos de eventos tromboembólicos para o período da profilaxia

Riscos para o período da profilaxia para artroplastia de joelho				
Desfechos	Rivaroxabana (Lassen et al., 2008)	Enoxaparina (Lassen et al., 2008)	Dabigatrana (Lassen et al., 2008) (Eriksson et al., 2007b)	Sem Profilaxia
Sangramento maior	0,57%	0,57%	0,57%	1,50% (Leclerc et al., 1992)
Evento tromboembólico	9,59%	18,80%	18,09%	66,17% (Lassen et al., 2008) (Fuji et al., 2008)
Evento tromboembólico assintomático	8,92%	16,84%	17,42%	59,27% (Lassen et al., 2008) (Fuji et al., 2008)
Evento tromboembólico sintomático	0,67%	1,96%	0,67%	6,90% (Lassen et al., 2008) (Fuji et al., 2008)
Embolia pulmonar não fatal	0,00%	0,00%	0,00%	1,30% (Khaw et al., 1993)
Embolia pulmonar fatal	0,00%	0,00%	0,00%	0,15% (Khaw et al., 1993) (Ansari et al., 1997)
Trombose venosa profunda	0,67%	1,96%	0,67%	5,45% (Lassen et al., 2008) (Fuji et al., 2008) (Khaw et al., 1993) (Ansari et al., 1997)

Riscos para o período da profilaxia para artroplastia de quadril				
Desfechos	Rivaroxabana (Eriksson et al., 2008)	Enoxaparina (Eriksson et al., 2008)	Dabigatrana (Lassen et al., 2008) (Eriksson et al., 2007)	Sem Profilaxia
Sangramento maior	0,27%	0,27%	0,27%	0,56% (Freedman et al., 2000)
Evento tromboembólico	1,13%	3,72%	3,32%	16,75% (Eriksson et al., 2008) (Mohr et al., 1993)
Evento tromboembólico assintomático	0,85%	3,45%	1,95%	14,51% (Eriksson et al., 2008) (Mohr et al., 1993)
Evento tromboembólico sintomático	0,27%	0,27%	1,37%	2,24% (Eriksson et al., 2008) (Mohr et al., 1993)
Embolia pulmonar não fatal	0,25%	0,25%	0,25%	1,51% (Freedman et al., 2000)
Embolia pulmonar fatal	0,00%	0,00%	0,00%	0,20% (Freedman et al., 2000) (Warwick et al., 1995)
Trombose venosa profunda	0,02%	0,02%	1,12%	0,53% (Eriksson et al., 2008) (Mohr et al., 1993) (Freedman et al., 2000)

de Procedimentos Médicos (CBHPM, 2010). Os custos de materiais foram obtidos na Revista Simpro (Revista Simpro, 2010), baseando-se no preço máximo ao consumidor com 18% de ICMS. Os valores das diárias de permanência hospitalar foram encontrados na pesquisa da União Nacional das Instituições de Autogestão em Saúde (Unidas, 2010). Esses valores foram utilizados para o cálculo de custo com o medicamento, com o acompanhamento do paciente durante a hospitalização, levando-se em consideração o período de internação de 5 dias para a cirurgia de quadril e 4 dias para a de joelho e das complicações tromboembólicas agudas e tardias. Todos os custos utilizados estão detalhados na Tabela 4.

Desfechos considerados

Considerou-se como eventos tromboembólicos a ocorrência de trombose venosa profunda (TVP), tromboembolismo pulmonar (TEP) e posterior evolução para síndrome pós-trombótica (SPT) ou hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTC).

Os desfechos clínicos escolhidos foram anos de vida ajustados para qualidade (QALYs) e ocorrência de eventos tromboembólicos sintomáticos.

Os dados para o cálculo do QALY foram extraídos dos artigos de Lenert & Soetikno (1997), Haentjens et al (2004) e Brunenberg et al (2005).

Tabela 2. Riscos para o período de pós-profilaxia

	Joelho	Quadril
Risco de evento tromboembólico após RECORD (White <i>et al.</i> , 1998)	0,71%	0,73%
Risco de embolia pulmonar após RECORD (White <i>et al.</i> , 1998)	0,24%	0,16%
Risco de evento tromboembólico assintomático transformando-se em sintomático (Quinlan <i>et al.</i> , 2007)	4,72%	20,45%
Risco de evento tromboembólico assintomático transformando-se em embolia pulmonar (White <i>et al.</i> , 1998)	1,57%	4,43%
Proporção embolias pulmonares fatais após RECORD (White <i>et al.</i> , 1998)	0,0%	0,00%

Tabela 3. Risco para as complicações tardias para artroplastia de quadril e joelho

Desfecho	Risco Anual	Fonte
Síndrome pós-trombótica: Ano 1	18,00%	Prandoni <i>et al.</i> , 1997
Síndrome pós-trombótica: Ano 2	7,92%	
Síndrome pós-trombótica: Ano 3	2,30%	
Síndrome pós-trombótica: Ano 4	2,30%	
Síndrome pós-trombótica: Ano 5	2,30%	
Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica: Ano1	3,10%	Pengo <i>et al.</i> , 2004
Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica: Ano2	0,70%	
Evento tromboembólico recorrente: Ano 1	9,01%	Prandoni <i>et al.</i> , 1997
Evento tromboembólico recorrente: Ano 2	9,01%	
Evento tromboembólico recorrente: Ano 3	5,31%	
Evento tromboembólico recorrente: Ano 4	5,31%	
Evento tromboembólico recorrente: Ano 5	5,31%	

Os resultados da análise de custo-efetividade foram expressos como: custo incremental e efetividade incremental (no caso, o número incremental de todos os eventos tromboembólicos). A relação de custo-efetividade incremental foi descrita categoricamente como *menores custos e melhores resultados de efetividade*, quando a alternativa terapêutica investigada (rivaroxabana) se mostrou dominante frente às alternativas comparadoras (Tabela 5).

Análise de impacto orçamentário

As análises econômicas em saúde (ex. análises de custo-efetividade) são ferramentas eficientes utilizadas por formu-

ladores de políticas de saúde e financiadores de saúde para a alocação de recursos, porém, não são capazes de responder às questões específicas de financiamento para o objeto da análise. Por isso, foi realizada uma análise de impacto orçamentário.

A estimativa de impacto orçamentário necessita da definição da população elegível ao tratamento. Considerou-se a população brasileira em 2010 de 193.252.604, segundo o IBGE (2010), e a taxa de cobertura do SUS de 77,6% (ANS, 2010), obtendo-se assim a população coberta pelo SUS em 2010 de 149.964.021. Segundo o Datasus (2011), foram realizadas em 2010 5.343 artroplastias de joelho e 11.425 artroplastias de quadril. A partir desses dados estimou-se a incidência de artroplastia de joelho e quadril de 0,0036% e 0,0076%, respectivamente. A população elegível a artroplastia de joelho e quadril na perspectiva do Sistema Suplementar de Saúde (SSS) foi calculada a partir da população brasileira coberta pelo SSS multiplicando-se pela incidência de joelho e pela incidência de quadril, chegando-se aos valores de 1.542 (AJ) e 3.298 (AQ).

Foram realizadas análises de impacto orçamentário independentes para as três comparações realizadas. O *market-share* utilizado considerou que a rivaroxabana obterá 20% do mercado no primeiro ano da análise e terá um crescimento de mercado de 15% ao ano. Dessa forma, no primeiro ano, a rivaroxabana corresponderá a 20% do mercado e o comparador 80%, no segundo, rivaroxabana 35% e comparador 65% e assim sucessivamente.

Resultados

Os resultados da análise de custo-efetividade estão disponíveis na Tabela 5. Na análise de custo-efetividade comparando rivaroxabana e dabigatrana, os custos totais associados a utilização dos medicamentos para a indicação de artroplastia de joelho foram BRL288 (US\$169) e BRL303 (US\$178), respectivamente. A incidência de todos os eventos tromboembólicos foi igual. Nesse cenário, a rivaroxabana teve menor custo e exibiu a mesma eficácia que a dabigatrana. No caso da artroplastia de quadril, os custos totais associados aos dois medicamentos foram de BRL251 (US\$147) e BRL406 (US\$239), respectivamente. Nesse caso, a rivaroxabana reduziu o número total de eventos tromboembólicos em 0,0140. Logo, o tratamento com rivaroxabana é mais efetivo e tem menor custo que o tratamento com dabigatrana no caso da profilaxia em artroplastias de quadril, sendo considerado uma opção dominante no quadrante de custo-efetividade. A análise de impacto orçamentário estimou uma economia de BRL14.535 (US\$8.550) e BRL224.405 (US\$132.003) para as artroplastias de joelho (1.542 pacientes) e quadril (3.298 pacientes) respectivamente, com a utilização da rivaroxabana nesse cenário em cinco anos.

Tabela 4. Resumo de recursos e custos utilizados na avaliação de custo-efetividade sob a perspectiva do sistema privado de saúde

	recurso	custo	Fonte	
custo com profilaxia				
	Xarelto®	10 mg / dia	R\$23,05	Bayer
	Enoxaparina	40 mg / dia	R\$46,70	Lista CMED
	Dabigatrana	220 mg / dia	R\$26,84	Lista CMED
CUSTO COM MONITORAMENTO				
	Enoxaparina			
	Intra-hospitalar	2 hemogramas	R\$20,18	CBHPM
	Ambul. (quadril)	4 hemogramas	R\$40,36	CBHPM
	Ambul. (joelho)	1 hemograma	R\$10,09	CBHPM
SANGRAMENTO RELACIONADO À PROFILAXIA				
	Sangramento	Visita médica (7)	R\$294,00	CBHPM
		Reoperação	R\$2.754,08	CBHPM
		Cefazolina 1g 8/8 horas IV	R\$125,37	Lista CMED
		Cefalexina 500 mg 6/6 horas VO	R\$197,93	(União Química)
		Hemotransfusão	R\$481,62	CBHPM
DIAGNÓSTICO DE TROMBOEMBOLISMO				
	Trombose venosa profunda	Ultrassom Doppler	R\$690,22	TEV guideline
		Visita médica (2)	R\$84,00	CBHPM
	Embolia Pulmonar	Visita médica (2)	R\$84,00	EP guideline
		Gasometria arterial	R\$21,09	
		Tomografia	R\$377,92	
		Ultrassom Doppler	R\$345,11	
		Ecocardiograma (50%)	R\$134,69	CBHPM
		ECG	R\$24,63	
		Marcadores de IAM	R\$59,16	
		Cintilografia pulmonar (40%)	R\$65,67	
		RX Tórax	R\$36,25	
Tratamento de trombose venosa profunda				
	Desenvolvido durante a hospitalização	Consultas (7)	R\$224,00	CBHPM
		Enoxaparina 160mg	R\$844,68	Lista CMED
		Varfarina 5mg	R\$63,84	(Clexane) Lista CMED (União Química)
	Após alta - ambulatorial - 30%	Enoxaparina 160mg	R\$844,68	Lista CMED (Clexane)
		Varfarina 5mg	R\$63,84	Lista CMED (União Química)
		Consultas (8)	R\$336,00	CBHPM
	Após alta -readmitido no hospital – 70%	Enoxaparina 160mg	R\$844,68	Lista CMED (Clexane)
		Varfarina 5mg	R\$63,84	Lista CMED (União Química) CBHPM
		Consultas (5)	R\$160,00	
		Hemograma (2)	R\$20,18	
		Teste de coagulação (5)	R\$143,25	
TRATAMENTO DE EMBOLIA PULMONAR				
	Durante a hospitalização	Consultas (7)	R\$224,00	CBHPM
		Enoxaparina 160mg	R\$844,68	Lista CMED (União Química)
		Varfarina 5mg	R\$63,84	
		Trombolítico (RtPA) 100mg	R\$4.512,58	CBHPM e Revista
		Filtro de veia cava	R\$259,40	SIMPRO

Continua →

Readmissão	Consultas (7)	R\$224,00	CBHPM
	Enoxaparina 160mg	R\$844,68	Lista CMED (União Química)
	Varfarina 5mg	R\$63,84	CBHPM e Revista
	Trombolítico (RtPA) 100mg	R\$4.512,58	SIMPRO
	Filtro de veia cava	R\$259,40	
	Hemograma (2)	R\$20,18	
	Teste de coagulação (5)	R\$143,25	
COMPLICAÇÕES DE LONGO PRAZO			
Diagnóstico de Sind. Pós-Trombótica	Consultas (2)	R\$84,00	CBHPM
	Ultrassom Doppler	R\$345,11	
	Flebografia (2%)	R\$8,71	
Tratamento Sind. Pós-trombótica (anual)	Consultas (4)	R\$168,00	CBHPM
	Diurético (Amilorida 5mg + Hidroclorotiazida 50mg) (30%)	R\$106,43	Lista CMED (Ranbaxy)
	Antiinflamatório (Diclofenaco 50 mg) (30%)	R\$150,29	Lista CMED (Novartis)
	Escleroterapia (25%)	R\$9,23	CBHPM e Revista
	Cirurgia (15%)	R\$1.333,66	SIMPRO
Diagnóstico de hipertensão pulmonar tromboembólica	Consultas (2)	R\$84,00	CBHPM
	RX tórax	R\$36,25	
	Cintilografia pulmonar	R\$164,18	
	Tomografia	R\$377,92	
	Ressonância magnética	R\$770,77	
	Arteriografia pulmonar	R\$380,60	
Tratamento da hipertensão pulmonar tromboembólica (anual)	Consultas (4)	R\$168,00	CBHPM
	Tromboendarterectomia (2%)	R\$62,02	
	Transplante pulmonar (0,2%)	R\$61,40	

Na análise de custo-efetividade comparando rivaroxabana e enoxaparina, os custos totais associados para a artroplastia de joelho foram BRL288 (US\$169) e BRL565 (US\$332), respectivamente. Nesse cenário, a rivaroxabana reduziu a incidência total de eventos tromboembólicos em 0,0167. Logo, considerando a artroplastia de joelho, o tratamento com rivaroxabana é mais efetivo e tem menor custo que o tratamento com enoxaparina, sendo, portanto, também uma alternativa dominante. Para a artroplastia de quadril, os custos totais associados aos dois medicamentos foram de BRL251 (US\$147) e BRL389 (US\$229), respectivamente. Já nesse caso, o número de eventos tromboembólicos foi o mesmo. O tratamento com rivaroxabana, portanto, tem menor custo e está associado à mesma eficácia que o tratamento com enoxaparina no caso da profilaxia em artroplastia de quadril. A análise de impacto orçamentário estimou uma economia de BRL 210.310 (US\$123.712) e BRL 274.887 (US\$161.698) para as artroplastias de joelho (1.542 pacientes) e quadril (3.298 pacientes) respectivamente, com a utilização da rivaroxabana em cinco anos.

Na terceira análise de custo-efetividade realizada, comparando rivaroxabana com a opção de não realizar profilaxia, os custos

totais associados à artroplastia de joelho foram BRL288 (US\$169) e BRL1.012 (US\$596), respectivamente. Considerando a indicação de artroplastia de quadril, os custos totais foram BRL251 (US\$147) e BRL394 (US\$232), respectivamente. Nesse cenário, a rivaroxabana reduziu a incidência total de eventos tromboembólicos em 0,0793 e 0,0246, para artroplastias de joelho e quadril, respectivamente. Logo, o tratamento com rivaroxabana é mais eficaz e tem menor custo em comparação a não profilaxia em ambas as indicações, representando uma alternativa dominante frente à opção da não profilaxia. O alto custo da opção sem profilaxia se deve ao elevado número de eventos tromboembólicos neste grupo. A análise de impacto orçamentário estimou uma economia de BRL467.330 (US\$274.900) e BRL178.619 (US\$105.070) para as artroplastias de joelho (1.542 pacientes) e quadril (3.298 pacientes) respectivamente, com a utilização da rivaroxabana frente a não profilaxia, no período de cinco anos.

Discussão

Por meio dessa análise farmacoeconômica, o tratamento com rivaroxabana se mostrou custo-efetivo em reduzir cus-

Tabela 5. Análise de custo-efetividade da rivaroxabana vs. comparadores

Resultados para análise de custo-efetividade rivaroxabana vs. dabigatrana para artroplastias de joelho.			
Desfechos	Rivaroxabana	Dabigatrana	Incremental
Custos por paciente	R\$288,17	R\$303,37	-R\$15,20
Anos de vida	4,1011	4,1011	0,0000
Eventos Tromboembólicos Sintomáticos	0,0177	0,0177	0,0000
RCEI	Rivaroxabana tem menor custo com mesma eficácia		
Resultados para análise de custo-efetividade rivaroxabana vs. dabigatrana para artroplastias de quadril.			
Desfechos	Rivaroxabana	Dabigatrana	Incremental
Custos por paciente	R\$250,63	R\$405,77	-R\$155,15
Anos de vida	4,1011	4,1011	0,0000
Eventos tromboembólicos sintomáticos	0,0129	0,0269	-0,0140
RCEI	Dominante		
Resultados para análise de custo-efetividade rivaroxabana vs. enoxaparina para artroplastias de joelho.			
Desfechos	Rivaroxabana	Enoxaparina	Incremental
Custos por paciente	R\$288,17	R\$565,39	-R\$277,22
Anos de vida	4,1011	4,1011	0,0000
Eventos tromboembólicos sintomáticos	0,0177	0,0344	-0,0167
RCEI	Dominante		
Resultados para análise de custo-efetividade rivaroxabana vs. enoxaparina para artroplastias de quadril.			
Desfechos	Rivaroxabana	Enoxaparina	Incremental
Custos por paciente	R\$250,63	R\$389,06	-R\$138,43
Anos de vida	4,1011	4,1011	0,0000
Eventos tromboembólicos sintomáticos	0,0129	0,0129	0,0000
RCEI	Rivaroxabana tem menor custo com mesma eficácia		
Resultados para análise de custo-efetividade rivaroxabana vs. sem profilaxia para artroplastias de joelho.			
Desfechos	Rivaroxabana	Sem profilaxia	Incremental
Custos por paciente	R\$288,17	R\$1.012,45	-R\$724,28
Anos de vida	4,1011	4,0950	0,0062
Eventos tromboembólicos sintomáticos	0,0177	0,0970	-0,0793
RCEI	Dominante		
Resultados para análise de custo-efetividade Rivaroxabana vs. Sem profilaxia para artroplastias de quadril.			
Desfechos	Rivaroxabana	Sem profilaxia	Incremental
Custos por paciente	R\$250,63	R\$393,81	-R\$143,19
Anos de vida	4,1011	4,0929	0,0082
Eventos tromboembólicos sintomáticos	0,0129	0,0375	-0,0246
RCEI	Dominante		

tos diretos e eventos tromboembólicos em comparação ao tratamento com dabigatrana, enoxaparina e não profilaxia.

Esses resultados confirmam os achados de outros estudos de custo-efetividade, sob outras perspectivas internacionais. Como exemplo, tem-se um estudo que avaliou o medicamento na perspectiva do sistema de saúde irlandês (McCullagh *et al.*, 2009), no qual a rivaroxabana foi apontada como sendo a opção anticoagulante dominante, em casos de artroplastias totais de joelho e quadril. Nesse estudo, a análise de sensibilidade indicou que a rivaroxabana é a estratégia mais custo-efetiva, comparada a dabigatrana e enoxaparina, considerando o limite de disposição dos irlandeses para pagar EUR 45.000 por QALY.

Outro estudo (Stevenson *et al.*, 2009), que avaliou a rivaroxabana sob a perspectiva do sistema de saúde do Reino Unido, baseou seus resultados de eficácia nos mesmos ensaios clínicos considerados no presente estudo e recomendou a rivaroxabana como profilaxia para prevenção de tromboembolismo venoso em adultos após artroplastia total eletiva de quadril e joelho.

O último estudo que avaliou a relação de custo-efetividade da rivaroxabana (Diamantopoulos *et al.*, 2010), no qual o presente modelo de custo-efetividade baseou-se, foi realizado na perspectiva do sistema de saúde do Canadá, e novamente, os achados confirmam seus resultados aqui mencionados. O estudo mostra que a rivaroxabana é dominante em comparação à enoxaparina em pacientes submetidos à artroplastia total de joelho e quadril, proporcionando redução de custos e ganho em qualidade de vida e na redução de desfechos tromboembólicos. Na perspectiva canadense, a rivaroxabana é a opção mais custo-efetiva.

Conclui-se, portanto, que a rivaroxabana é a melhor opção para a profilaxia de eventos tromboembólicos secundários à cirurgia de artroplastia de quadril e joelho na perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar Brasileiro, pois leva à redução de custos e eventos na profilaxia da trombose e suas complicações.

Referências bibliográficas

Almeida R.F.C. et al. Approach towards total knee arthroplasty in Brazil: Cross-sectional study. São Paulo, Med J. 2009; 127(4):190-7.

Ansari S, Warwick D, Ackroyd CE, Newman JH. Incidence of fatal pulmonary embolism after 1,390 knee arthroplasties without routine prophylactic anticoagulation, except in high-risk cases. J Arthroplasty. 1997 Sep; 12(6):599-602.

ANS – Agência Nacional de Saúde. Taxa de Cobertura dos Planos de Saúde. Disponível em: www.ans.gov.br. Acesso em: janeiro de 2010.

Brunenberg DE, van Steyn MJ, Sluimer JC, Bekebrede LL, Bulstra SK, Joore MA. Joint recovery programme versus usual care: an economic evaluation of a clinical pathway for joint replacement surgery. Med Care. 2005 Oct; 43(10):1018-26.

CBHPM – Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos. Disponível em: www.amb.org.br/teste/cbhpmp/cbhpmp_5a_ed.pdf. Acesso: janeiro de 2010.

CMED – Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Disponível em: www.anvisa.org.br. Acesso em: janeiro de 2010.

Datasus. Disponível em: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sih/cnw/gruf.def. Acesso: março de 2011.

Diamantopoulos A, Lees M, Wells PS, Forster F, Ananthapavan J, McDonald H. Cost-effectiveness of rivaroxaban versus enoxaparin for the prevention of postsurgical venous thromboembolism in Canada. ThrombHaemost. 2010 Oct; 104(4):760-70.

Eriksson B.I., Borris L.C., Friedman R.J., Haas S., Huisman M.V., Kakkar A.K. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. N Engl J Med. 2008; 358:2765-75.

Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al.; RE-NOVATE study group. Dabigatranetexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, noninferiority trial. Lancet. 2007; 370:949-56.

Eriksson BI et al (RE-MODEL Study Group). Oral dabigatranetexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: The RE-MODEL randomized trial. J ThrombHaemost. 2007 Nov; 5(11):2178-85.

Freedman KB, Brookenthal KR, Fitzgerald RH, Jr, Williams S, Lonner JH. A meta-analysis of thromboembolic prophylaxis following elective total hip arthroplasty. J Bone Joint Surg Am. 2000 Jul; 82-A(7):929-38.

Fuji T, Ochi T, Niwa S, Fujita S. Prevention of postoperative venous thromboembolism in Japanese patients undergoing total hip or knee arthroplasty: Two randomized, double-blind, placebo-controlled studies with three dosage regimens of enoxaparin. J Orthop Sci. 2008 Sep; 13(5):442-51.

Haentjens P, De Groot K, Annemans L. Prolonged enoxaparin therapy to prevent venous thromboembolism after primary hip or knee replacement. A cost-utility analysis. Arch Orthop Trauma Surg. 2004; 124(8):507-17.

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeção da População Brasileira. Disponível Em: www.ibge.gov.br. Acesso: janeiro de 2010.

Jain N.B. et al. Trends in epidemiology of knee arthroplasty in the United States, 1999-2000. Arthritis&Rheumatism. 2005 Dec; V.52, N.12, 3928-33.

Khaw FM, Moran CG, Pinder IM, Smith SR. The incidence of fatal pulmonary embolism after knee replacement with no prophylactic anticoagulation. J Bone Joint Surg Br. 1993 Nov; 75(6):940-1.

Lassen M.R., Ageno W., Borris L.C., Lieberman J.R., Rosencher N., Bandel T.J. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. N Engl J Med. 2008; 358:2776-86.

Leclerc JR, Geerts WH, Desjardins L, Jobin F, Laroche F, Delorme F, et al. Prevention of deep vein thrombosis after major knee surgery – a randomized, double-blind trial comparing a low molecular weight heparin fragment (enoxaparin) to placebo. Thromb Haemost. 1992 Apr 2; 67(4):417-23.

Lenert LA, Soetkno RM. Automated computer interviews to elicit utilities: Potential applications in the treatment of deep venous thrombosis. J Am Med Inform Assoc. 1997; 4(1):49-56.

McCullagh L, Tilson L, Walsh C, Barry M. A cost-effectiveness model comparing rivaroxaban and dabigatranetexilate with enoxaparin sodium as thromboprophylaxis after total hip and total knee replacement in the Irish healthcare setting. Pharmacoeconomics. 2009; 27(10):423-46.

Mohr DN, Silverstein MD, Murtaugh PA, Harrison JM. Prophylactic agents for venous thrombosis in elective hip surgery. Meta-analysis of studies using venographic assessment. Arch Intern Med. 1993 Oct 11; 153(19):2221-8.

National Institute for Health and Clinical Excellence. Venous Thromboembolism – Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in inpatients undergoing surgery. Clinical Guideline CG46. April 2007.

Pengo V, Lensing AWA, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. N Engl J Med. 2004; 350(22):2257-64.

Prandoni P, Villalta S, Bagatella P, et al. The clinical course of deep-vein thrombosis. Prospective long-term follow-up of 528 symptomatic patients. Haematologica. 1997; 82(4):423-8.

Quinlan DJ, Eikelboom JW, Dahl OE, Eriksson BI, Sidhu PS, Hirsh J. Association between asymptomatic deep vein thrombosis detected by venography and symptomatic venous thromboembolism in patients undergoing elective hip or knee surgery. J ThrombHaemost. 2007 Jul; 5(7):1438-43.

Revista Simpro 2010. Disponível em: www.simpro.com.br/revista.php. Acesso: janeiro de 2010.

SBOT – Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. Disponível em: www.sbot.org.br. Acesso: março de 2011.

Stevenson M, Scope A, Holmes M, Rees A, Kaltenthaler E. Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism: A single technology appraisal. Health Technol Assess. 2009 Oct; 13Suppl 3:43-8.

Unidas – União Nacional das Instituições de Autogestão em Saúde. Pesquisa Unidas 2008. Disponível em: http://www.unidas.org.br/periodicos/arq_periodicos/pesquisa2008.pdf. Acesso: janeiro de 2010.

Warwick D, Williams MH, Bannister GC. Death and thromboembolic disease after total hip replacement. A series of 1162 cases with no routine chemical prophylaxis. J Bone Joint Surg Br. 1995 Jan; 77(1):6-10.

White RH, Romano PS, Zhou H, et al. Incidence and time course of thromboembolic outcomes following total hip or knee arthroplasty. Arch Intern Med. 1998; 158(14):1525-31.