



Mestrado Integrado em Medicina

Ano Lectivo: 2012/2013

Dissertação: Artigo de revisão bibliográfica

## **CUSTO-BENEFÍCIO DO DABIGATRANO ETEXILATO NA TERAPÊUTICA ANTITROMBÓTICA DA FIBRILAÇÃO AURICULAR.**

Aluna: Lina Sílvia Gouveia Moreira

Orientador: Dr. António Pinheiro Vieira

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto  
Centro Hospitalar do Porto

Porto, 2013

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

FA = Fibrilação Auricular

AVC = Acidente Vascular Cerebral

INR = Índice Internacional Normalizado

AAS = Aspirina

ACO = Anticoagulante Oral

IVK = Inibidor da Vitamina K

HIC = Hemorragia Intracraniana

ICER = Razão Custo-Efetividade Incremental

QALY = Anos de Vida Ajustados pela Qualidade

WTP = Disponibilidade-para-pagar

## **RESUMO**

A Fibrilação Auricular é a arritmia mais frequente na prática clínica em Portugal. Está associada a complicações tromboembólicas, sendo a terapêutica com anticoagulantes orais uma mais-valia para a prevenção destas complicações.

O dabigatrano etexilato é um novo anticoagulante oral que não necessita de monitorização do INR ao contrário da terapêutica convencional com a varfarina, e também apresenta boa eficácia clínica, reduzindo o risco de acidente vascular cerebral e de hemorragia intracraniana eficientemente. No entanto tem alto custo, daí que estudos de custo-benefício sejam fulcrais para apoiar a escolha médica na decisão do anticoagulante oral a escolher.

De uma forma sólida o dabigatrano etexilato mostrou-se ser uma terapêutica custo-efetiva nos doentes com fibrilação auricular não valvular, em especial naqueles que possuem risco moderado a elevado de acidente vascular cerebral.

Foram reportadas diferenças nos resultados que poderão ser explicadas com base nas premissas e valores dos parâmetros assumidos nos estudos.

**PALAVRAS-CHAVE:** DABIGATRANO; ETEXILATO; FIBRILAÇÃO; AURICULAR; CUSTO; EFECTIVIDADE; BENEFICIO; ECONOMICO

## **ABSTRACT**

Atrial fibrillation is the most common arrhythmia in clinical practice in Portugal.

It is associated with thromboembolic complications, and therapy with oral anticoagulants an asset to the prevention of these complications.

Dabigatran etexilate is a new oral anticoagulant that does not require monitoring of INR unlike traditional therapy with warfarin. It has, also, good efficacy, reducing the risk of stroke and the intracranial hemorrhage effectively. However is costly, hence cost-benefit studies are central to supporting medical choice in the decision to choose the oral anticoagulant.

Dabigatran proved to be a cost-effective therapy in patients with non-valvular atrial fibrillation, especially in those who have moderate to high risk of stroke.

Differences were reported in the results and may be explained based on the assumptions and parameter values assumed in the studies.

**KEY-WORDS:** DABIGATRAN; ETEXILATE; ATRIAL; FIBRILLATION; COST; EFECTIVENESS; BENEFIT; ECONOMICS

## INTRODUÇÃO

A Fibrilação Auricular (FA) é a arritmia mais frequente na prática clínica e em Portugal a prevalência da FA estima-se ser de 2,5% para a população com mais de 40 anos<sup>1</sup>. Esta patologia está associada a complicações tromboembólicas, tais como o acidente vascular cerebral (AVC), sendo uma causa importante de morbidade e mortalidade<sup>2</sup>, sendo a prevenção destes eventos parte fundamental no tratamento da FA.

A terapêutica anticoagulante tem indicação em várias situações e é fundamental para os doentes com risco moderado a elevado de tromboembolismo – AVC prévios, idade superior a 75 anos, HTA, diabetes, doença vascular, evidência de doença valvular cardíaca, insuficiência cardíaca ou disfunção ventricular esquerda<sup>3-6</sup>. O principal objetivo desta terapêutica é manter o índice internacional normalizado (INR do inglês *International Normalized Ratio*) entre os 2 e 3, com o valor alvo de 2.5, procurando assim o melhor compromisso entre uma proteção eficaz do tromboembolismo e o risco mais baixo possível de complicações hemorrágicas<sup>7</sup>.

A avaliação do risco pode ser calculada objetivamente através do uso da escala de CHADS2 ou de CHA2DS2-VASc<sup>8</sup> (ver quadro 1). Estas podem ser utilizadas na orientação terapêutica. Para uma pontuação de CHADS2=1 estará recomendada aspirina (AAS) ou anticoagulantes orais (ACO) e para CHADS2≥2 apenas os ACO, pois o efeito profilático antitrombótico é provavelmente superior ao risco hemorrágico<sup>9</sup>. As recomendações da *European Society of Cardiology* (ESC) preconizam o tratamento profilático com ACO, na FA não valvular, quando CHA2DS2VASc ≥1, com exceção dos indivíduos <75 anos e para os casos de FA isolada, em que nenhuma profilaxia antitrombótica está recomendada.<sup>10</sup>

Tradicionalmente são utilizados como ACO os inibidores da vitamina K (IVK), que atuam bloqueando a síntese das formas inativas dos fatores de coagulação dependentes da vitamina K – fatores II, VII, IX e X. Estes são muito efetivos em condições ótimas, podendo ser atingido um nível de anticoagulação ótima. No entanto o seu uso é frequentemente problemático devido à sua janela terapêutica estreita, bem como a dificuldade de obter as condições ótimas, dado que múltiplos fatores podem alterar tanto a farmacocinética como a farmacodinâmica dos IVK, tais como: variação na alimentação<sup>11</sup>; interação com outros fármacos, aumentando ou diminuindo imprevisivelmente o efeito, em especial indutores e inibidores do citocromo P450<sup>6,11</sup>; e variabilidade interindividual significativa e imprevisível associada<sup>12</sup>.

**Quadro 1: Escalas CHADS2 e CHA2DS2-VASc**

CHADS2	Pontos	CHA2DS2-VASc	Pontos
ICC	1	ICC ou FEVE≤40%	1
HTA	1	HTA	1
Idade >75 anos	1	Idade ≥75 anos	2
Diabetes	1	Diabetes	1
AVC ou AIT	2	AVC ou AIT ou tromboembolismo	2
		Doença vascular	1
		Idade 65-74	1
		Sexo feminino	1

ICC= Insuficiência Cardíaca Congestiva; HTA=Hipertensão Arterial; AVC=Acidente Vascular Cerebral; AIT=Acidente Isquêmico Transitório; FEVE=Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo.

O uso de IVK requer uma monitorização ao longo do tempo, com uma dosagem cautelosa dos fármacos. Havendo o risco de hemorragia (anticoagulação excessiva) ou de evento trombótico (anticoagulação insuficiente). De uma maneira geral os doentes apenas se encontram dentro do intervalo terapêutico do INR 63.6% das vezes<sup>13</sup>.

Perante estas limitações, nasceram os novos ACO, que possuem um mecanismo de ação diferente: inibidores diretos da trombina e inibidores diretos do fator Xa, que dispensam desta monitorização, sendo mais confortáveis para o doente e possuindo boa eficácia terapêutica<sup>14</sup>.

## DABIGATRANO ETEXILATO

O dabigatrano etexilato encontra-se na classe dos ACO inibidores diretos da trombina. É absorvido como um pró-fármaco com uma biodisponibilidade de cerca de 6%, que é rapidamente convertido na sua forma ativa por esterases circulantes, sendo esta reação independente do citocromo P450, facto que diminui o risco de interação fármaco-fármaco ou fármaco-dieta<sup>15,16</sup>. A eliminação é maioritariamente renal – 80% - pelo que requer atenção a sua utilização em doentes com disfunção deste órgão. A semivida é de 14 a 17 horas, sendo administrado 2 vezes por dia<sup>16</sup>. O quadro 2 evidencia as principais diferenças entre as propriedades do dabigatrano etexilato e da varfarina.

**Quadro 2 Propriedades dabigatrano vs varfarina**

Propriedade	Dabigatrano	Varfarina
<b>Indicação na FA</b>	FA não valvular	FA valvular ou não valvular
<b>Mecanismo de ação</b>	Inibidor direto da trombina	Redução da síntese dos fatores II, VII, IX e X
<b>Administração/dose</b>	Oral, 2 tomas diárias. Dose fixa, dependente da depuração de creatinina e idade.	Oral, toma única diária. Dose individualizada para cada doente, para um INR alvo.
<b>Início de ação</b>	0.5–2 horas	36–72 horas
<b>Semivida</b>	12– 14 horas	20–60 horas
<b>Duração de ação</b>	24 horas	48–96 horas
<b>Interação com a dieta ou álcool</b>	Não	Sim
<b>Interação com fármacos</b>	Interações largamente desconhecidas pela experiência clínica reduzida. Conhecidas interações com os inibidores da glicoproteína-p (ketoconazole oral, verapamil, amiodarona).	Múltiplas
<b>Monitorização</b>	Não requer controle	INR entre 1 a 5 semanas dependente do estado clínico
<b>Antídoto</b>	Nenhum disponível. Pode ser removido por diálise.	Vitamina K Plasma fresco congelado

FA=Fibrilação Auricular; INR=Índice Internacional Normalizado

O principal estudo acerca do dabigatrano etexilato é o *Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY)* tendo comparado a eficácia do dabigatrano etexilato – em doses de 110 mg e 150 mg – e a varfarina – para INR entre 2 e 3 – numa população com FA não-valvular e com pelo menos um dos seguintes fatores de risco: AVC ou AIT prévios; insuficiência cardíaca ou fração de ejeção < 40%; idade ≥ 75 anos ou entre 65-74 anos associada a diabetes tipo II, HTA, ou doença coronária<sup>17</sup>. As principais características do estudo encontram-se resumidas no quadro 3.

Dabigatrano 110 mg foi não inferior à varfarina em termos de eficácia na prevenção do AVC e embolia sistêmica e foi superior em relação à prevenção de hemorragia major.

Quando comparados o dabigatrano 150 mg e a varfarina foi obtida uma maior eficácia com dabigatrano 150 mg para a prevenção de eventos trombo-embólicos, com uma taxa de hemorragia major semelhante entre os fármacos.

**Quadro 3: Principais características do RE-LY**

<b>População</b>	<b>Fármacos comparados</b>	<b>Características do estudo</b>	<b>Taxa de AVC isquêmico (%/ano)</b>	<b>Taxa de hemorragia major (%/ano)</b>	<b>Taxa de hemorragia intracranéana (%/ano)</b>	<b>Taxa de hemorragia minor (%/ano)</b>	<b>Taxa de enfarte agudo miocárdio (%/ano)</b>
18,113 doentes com FA e fatores de risco para AVC, provenientes de 951 centros em 44 países. Idade média inicial 71 anos. CHADS2 médio inicial 2.1	Dabigatrano etexilato 110 mg BID	Randomizado, aberto. Duração de 2 anos.	1.34	2.71	0.23	13.16	0.72
	Dabigatrano etexilato 150 mg BID		0.92	3.11	0.30	14.84	0.74
	Varfarina em dose ajustada (TTR = 64%)		1.20	3.66	0.74	16.37	0.53

FA = Fibrilação Auricular; AVC= Acidente Vascular Cerebral; BID= 2 tomas diárias; TTR= tempo no intervalo terapêutico;

Considerando o tipo de hemorragia constatou-se que a hemorragia intracraniana foi menor com o dabigatran etexilato, nas 2 doses analisadas, enquanto que a hemorragia gastrointestinal major foi menos frequente com o dabigatran 110 mg e varfarina<sup>18</sup>. A hemorragia na sequência da terapêutica antitrombótica está associada a resultados diferentes tendo em conta a faixa etária estudada. Em doentes com idades inferiores a 75 anos ambas as doses de dabigatran etexilato foram associadas a um risco menor de hemorragia, enquanto que em doentes com idade igual ou superior a 75 anos a hemorragia intracraniana é em número menor, mas a extracraniana é similar ou mais frequente, para doses de 110 mg e 150 mg, respetivamente (ver quadro 4)<sup>18</sup>.

Também no doente que necessita de cardioversão (quer elétrica quer farmacológica) foi demonstrado que o dabigatran etexilato em comparação à varfarina tem, aos 30 dias, uma taxa de sucesso maior na prevenção do AVC e semelhante para a ocorrência de hemorragia major, sendo uma alternativa razoável à varfarina quando este procedimento é necessário.<sup>19</sup>

O dabigatran etexilato é, portanto, útil como uma alternativa à varfarina na prevenção do AVC e tromboembolismo sistémico em doentes com FA paroxística a permanente e com fatores de risco para AVC ou embolia sistémica, que não tenham prótese valvular ou doença valvular hemodinamicamente significativa, insuficiência renal grave (depuração de creatinina <15 mL/min) ou doença hepática avançada, constando em diferentes recomendações terapêuticas<sup>4,5,20</sup>.

A eficácia do dabigatran etexilato é dependente da qualidade dos centros de controlo do INR, sendo que este mostrou-se superior nos centros com pobre qualidade quando em comparação a centros mais qualificados,<sup>21</sup> demonstrando que a qualidade local dos cuidados influenciam a eficácia e deve ser atendida na escolha terapêutica.

Relativamente aos efeitos laterais secundários à terapêutica com dabigatran etexilato foi significativa a dispepsia<sup>22</sup>. Pensa-se que este sintoma bem como o maior risco de hemorragia gastrointestinal, para a dose de 150 mg, possa estar correlacionado com a presença de ácido tartárico nos excipientes do fármaco, cujo objetivo é o de diminuir o pH em meio gástrico aumentando, deste modo, a absorção do princípio ativo<sup>16,17</sup>.

O dabigatran etexilato é uma alternativa potencial à varfarina, que apresenta vantagens<sup>23</sup> como o perfil farmacocinético e farmacodinâmico mais previsível, que não requer controlo regular do INR, tem menos interações com a alimentação e outros fármacos e é administrado numa dose fixa<sup>15,24</sup>



**Quadro 4: Comparação do risco relativo do dabigatrano vs varfarina e efeitos laterais significativos**

Dose	Risco relativo (intervalo de confiança = 95%)							Efeitos laterais significativamente mais frequentes dabigatrano vs varfarina (%)
	Hemorragia major	Hemorragia minor	Hemorragia ameaçadora à vida	Hemorragia intracraniana	Hemorragia gastrointestinal	Enfarte agudo do miocárdio	Morte	
110 mg	0.80 (0.69–0.93) p = 0.003	0.79 (0.74–0.84) <0.001	0.68 (0.55-0.83)	0.31 (0.20–0.47) p < 0.001	1.10 (0.86–1.41) p = 0.43	1.35 (0.98–1.87) p = 0.07	0.91 (0.80–1.03) p = 0.13	Dispepsia 11.8 vs. 5.8 p < 0.001
150 mg	0.93 (0.81–1.07) p = 0.31	0.91 (0.85–0.97) p=0.005	0.81 (0.66-0.99) p = 0.04	0.40 (0.27–0.60) p < 0.001	1.50 (1.19–1.89) p < 0.001	1.38 (1.00–1.91) p = 0.048	0.88 (0.77–1.00) p = 0.051	Dispepsia 11.3 vs. 5.8 p < 0.001

## DABIGATRANO ETEXILATO NUMA PERSPECTIVA ECONÓMICA

O estudo RE-LY mostrou a não inferioridade do dabigatrano etexilato em relação à varfarina, todavia é necessário avaliar a relação custo-benefício para uma prescrição ponderada na terapêutica anti-trombótica da FA. Neste sentido foram efetuados vários estudos de custo efetividade, nos quais o objetivo foi esclarecer esta relação, e cujas principais características encontram-se resumidas no quadro 4.

Estes foram selecionados através da pesquisa das palavras-chave *dabigatran + cost-effectiveness + "atrial fibrillation"*, *dabigatran + benefit + "atrial fibrillation"*, ou *dabigatran + economics + "atrial fibrillation"*, na base de dados da PubMed e selecionados após a leitura dos respectivos *abstracts*.

Para o sucesso do medicamento e avaliação do seu custo-efetividade diferentes variáveis devem ser consideradas, desde parâmetros clínicos a económicos, como o preço do fármaco, custos associados ao estudo da coagulação, a perda de produtividade laboral, AVCs e hemorragias evitados e custos associados a hospitalizações<sup>25</sup>.

Para avaliar o custo-efetividade, os estudos recorrem ao cálculo da razão custo-efetividade incremental (ICER, do inglês *incremental cost-effectiveness ratio*), que corresponde à razão entre a diferença nos custos e nos resultados das alternativas sob comparação. Os custos são descritos em unidades monetárias e os benefícios e efeitos medidos em anos de vida ajustados pela qualidade (QALY do inglês *quality-adjusted life years*). Os QALYs são uma medida única dos ganhos em saúde, que captam tanto o efeito na quantidade de vida, como na qualidade de vida e permitem a agregação entre todos os indivíduos afetados<sup>26</sup>.

Todos os estudos utilizam modelos adaptados de Markov excepto Pink et al. (2011) que utiliza um modelo de simulação discreta de eventos. Estes modelos têm semelhanças entre si, apresentando diferenças por terem alterações pertinentes para um país específico (por exemplo custo do fármaco e tábuas de vida) mas também possuem algumas divergências nas propriedades e estrutura do modelo (horizonte temporal, duração do ciclo, características das populações e estados de saúde modelados).<sup>27</sup>

De uma maneira geral todos os estudos avaliados comparam o dabigatrano etexilato (doses de 110 mg ou 150 mg BID ou esquema sequencial de 150 mg até a idade de 80 anos e 110 mg após os 80 anos de idade, inclusive) com a varfarina (dose ajustada ao INR); Shah et al. (2011) compara, além dos fármacos anteriormente referidos, também a terapêutica com AAS + clopidogrel e AAS isolado; Kansal et al. (2012) no seu estudo compara o dabigatrano etexilato em doses sequenciais com a varfarina, o AAS e a ausência de tratamento. A maioria concluiu que o dabigatrano

etexilato possuía relação custo-efetividade francamente positiva, com exceção de Shah et al. (2012).<sup>28</sup> As características essenciais dos estudos analisados encontram-se resumidas no quadro 5.

Das séries americanas Freeman et al. (2011) apresentaram um estudo com um modelo de Markov para uma população com FA não valvular, com índice de CHADS2  $\geq 1$ , cuja idade ao início era de 65 anos ou mais, comparando 3 estratégias para a prevenção de AVC: varfarina em dose ajustada para INR compreendido entre 2.0 e 3.0, dabigatrano 110 mg e dabigatrano 150 mg. Estimaram 10.28 QALYs para a varfarina, 10.70 QALYs para o dabigatrano 110 mg e 10.84 QALYs para o dabigatrano 150 mg, sendo os custos totais inerentes a cada terapêutica de \$143193, \$164576 e \$168398, respectivamente. Tal reflete-se em ICER, comparativamente à varfarina, de \$51229/QALY para o dabigatrano 110 mg e de \$45372/QALY para o dabigatrano 150 mg. Sendo assim no cenário base o dabigatrano 150 mg é o que apresentou melhor custo-efetividade.

Foi efetuada uma análise sensitiva tendo em conta: custos dos fármacos; risco de AVC e HIC para a terapêutica com dabigatrano etexilato e varfarina; idade; utilidade do dabigatrano etexilato e varfarina; custos pós-HIC; e utilidade pós-EAM. Quando estas variáveis foram alteradas dentro de intervalos plausíveis o ICER do dabigatrano 150 mg vs varfarina variou menos de \$15000, ficando sempre abaixo dos \$85000. Numa análise sensitiva com 2 variáveis, demonstraram que, sem atender aos custos, o dabigatrano 150 mg foi a terapêutica preferencial para todas as combinações de risco excepto quando o risco de AVC era muito baixo e o de HIC muito alto. Com uma disponibilidade-para-pagar (WTP do inglês *willingness-to-pay*) de \$50000/QALY o dabigatrano 150 mg é o preferido para o cenário base e casos de risco de AVC e HIC elevados. No caso de risco absoluto de AVC baixo (CHADS2 0 ou 1) o dabigatrano 110 mg foi o preferido, em especial se o risco de HIC é elevado. A varfarina foi preferencial nos casos de risco absoluto baixo de HIC.

Na análise de sensibilidade probabilística, usando uma simulação Monte Carlo, através da variação de todas as variáveis simultaneamente, o dabigatrano 150 mg foi custo-efetivo em 53% das vezes considerando um limiar de WTP de \$50 000/QALY. Quando este limiar é aumentado para \$100000/QALY o custo-eficácia aumenta para 68%.

Em conclusão Freeman et al. (2011) consideraram o tratamento com o dabigatrano etexilato uma alternativa custo-efetiva à varfarina para os doentes com FA não valvular com mais de 65 anos e risco de AVC aumentado (CHADS2  $\geq 1$  ou equivalente), fornecendo 0.56 QALY adicionais.

Shah et al.(2011) recorrendo a um modelo de Markov adaptado estudaram uma coorte hipotética de doentes de 70 anos de idade com FA e risco moderado para AVC. O custo-efetividade do dabigatrano etexilato foi calculado através da combinação da quantificação de risco embólico e hemorrágico, recorrendo, para tal a CHADS2 e ao índice HEMORR2HAGES (escala de previsão de risco hemorrágico cujas variáveis são: presença de doença renal e hepática, abuso de etanol, malignidade, idade >75 anos, contagem plaquetária reduzida, hemorragia anterior, hipertensão descontrolada, anemia, fatores genéticos, risco de queda excessivo e AVC)<sup>29</sup>. Em termos de QALYs o dabigatrano 150 mg foi o que obteve um valor maior (8.65) seguido pelo dabigatrano 110 mg, varfarina, AAS + clopidogrel e AAS. No entanto o ICER para o dabigatrano vs varfarina é de \$86 000/QALY, valor superior ao limiar de WTP de \$50000/QALY.

Na análise sensitiva efetuada as variáveis que influenciaram na sobrevivência ajustada à qualidade foram as taxas de AVC e hemorragia, custo do dabigatrano etexilato e tempo dentro do INR terapêutico. Shah et al. (2011) consideram que para um CHADS2 de 0 apenas a AAS é custo-eficaz, enquanto que para CHADS2 de 1 e 2 a varfarina é a opção mais custo-eficaz e para CHADS2 superiores a 3 o custo-eficácia maior recai sobre o dabigatrano 150 mg. Este também é superior para CHADS2 de 2 quando concomitantemente o risco de hemorragia major é superior a 6% ou o controlo do INR é pobre com a utilização da varfarina. Por outro lado o dabigatrano 110 mg, bem como a associação AAS + clopidogrel não foram custo-eficazes em nenhum dos cenários. Faz-se a ressalva que deste estudo foram excluídos indivíduos com doença renal ou hepática ou idade superior a 90 anos. Os valores deste estudo diferem em muito do anterior, o que poderá ser atribuído à inclusão dos custos e utilidade da dispepsia, calibração efetuada das taxas de mortalidade para a população tipo e estratificação dos resultados pelo controlo do INR, CHADS2 e HEMORR2HAGES.<sup>28</sup>

Harrington et al. (2013) também estudaram o custo-efetividade do dabigatrano etexilato numa perspectiva americana, ao utilizar uma população alvo de doentes com FA não valvular cujo CHADS2 é  $\geq 1$  e a depuração de creatinina  $\geq 50$ mg/dL. Este estudo foi inovador na medida em que avaliou o custo-eficácia de 3 novos ACO – dabigatrano 150 mg BID, apixaban 5 mg BID e rivaroxaban 20 mg/dia – e da varfarina, sendo os dados dos riscos potenciais de efeitos adversos baseado no RE-LY, ARISTOTLE<sup>30</sup>, ROCKET-AF<sup>31</sup> e coletivo de ensaios clínicos, respetivamente. O fármaco com maior QALY foi o apixaban, com um ICER de \$15026/QALY comparativamente à varfarina, esta última a terapêutica com QALY menores. Em relação ao dabigatrano 150 mg calcularam ICER de \$11150/QALY.

As variáveis de mais impacto foram os custos dos novos ACO e custos associados à dispepsia relacionada com o dabigatran 150mg. Para um WTP de \$50000/QALY o apixabano, dabigatran, rivaroxabano e varfarina foram custo-efetivos em 45.1%, 40%, 14.9% e 0% das simulações, respetivamente, demonstrando uma relação de custo-eficácia positiva para os novos ACO.

Adaptado a uma perspetiva clínica inglesa Pink et al. (2011) criaram um modelo de simulação discreta de eventos para uma análise quantitativa da relação inversa entre eventos embólicos e hemorrágicos e uma avaliação clínica-económica, onde se constatou que o dabigatran etexilato está associado a um benefício líquido positivo quando comparado com a varfarina<sup>32</sup>. A dose de 150 mg foi a mais efetiva, com um ICER correspondente de £23082/QALY quando comparada com a varfarina. Foi observado maior benefício quando o controlo do INR era pobre (tempo dentro do intervalo terapêutico <66.8%) e menor benefício nos centros que conseguem atingir um bom controlo do INR<sup>32</sup>. Nesta análise o dabigatran 110 mg foi dominado pelo dabigatran 150 mg, uma vez que esteve associado a piores resultados clínicos (-0.052 QALYs) e a um preço mais elevado (+£679).

Vários fatores foram identificados como parâmetros influenciáveis na análise em questão: taxa de AVC com dabigatran etexilato e varfarina; taxa de morte vascular com dabigatran e varfarina; aumento dos custos dos eventos clínicos; e perda de utilidade dos fármacos. Assumindo um WTP com um limiar de £20000/QALY o dabigatran 150 mg teve uma relação custo-efetividade positiva em 44.9% dos casos comparativamente à varfarina, sendo que o aumento do limiar para £30000/QALY aumenta a relação para 59.6%. Para WTP inferiores ou iguais a £22800/QALY a varfarina demonstrou ser a mais custo-efetiva. Portanto os autores consideram que o dabigatran 150 mg ou dabigatran em regime sequencial são custo-efetivos para os doentes com risco aumentado de AVC ou cuja manutenção do INR dentro de intervalos terapêuticos não seja provável de não ser bem controlada.

Kansal et al. (2012), por sua vez, julgaram o dabigatran em dose sequencial mais custo-eficaz, para a população inglesa com FA e pelo menos um fator de risco para AVC ou embolia sistémica (estratificação por CHADS2 ou fração de ejeção ventricular esquerda), comparativamente à varfarina, AAS e ausência de terapêutica. Obtiveram um número maior de QALY para os doentes tratados com dabigatran etexilato do que para os tratados com varfarina (8.06 vs 7.82), que também foi acompanhado de um maior custo (£19645 vs £18474), mas com tradução em ICER de £4831/QALY para a população que iniciou tratamento antes dos 80 anos e de £7090/QALY para os restantes que iniciaram tratamento após os 80 anos. O ganho obtido em relação à AAS traduz-se

em ICER de £3457/QALY e comparativamente à ausência de tratamento foi dominante – mais eficaz e menos custoso. Os parâmetros que mostraram afetar o custo-efetividade foram: o nível de controlo alcançado pelos doentes sob terapêutica com varfarina, o risco relativo e taxas de AVC isquémico e hemorrágico, HIC para o dabigatrano vs varfarina, o custo dos cuidados associados a incapacidade permanente e horizonte temporal.<sup>33</sup>

Numa análise probabilista estes autores, considerando um WTP de £20000/QALY, calcularam superioridade para o dabigatrano em 98%, 100% e 100% relativamente à varfarina, AAS e ausência de terapêutica, respetivamente, para a população alvo de idade <80 anos. Para os doentes ≥80 anos, aplicando o mesmo limiar de WTP o dabigatrano mostrou-se custo-efetivo comparativamente à varfarina em 63% das simulações. Foi também calculado que para a varfarina atingir um ganho de WTP de £20000 e £30000/QALY, o tempo médio de permanência no intervalo terapêutico dos valores de INR teria de ser aproximadamente de 91 e 97% para os elementos da coorte com <80 anos e de 80 e 83% para a população com ≥80 anos de idade, respetivamente.

Numa perspetiva espanhola González-Juanatey et al. (2012) avaliaram o custo-efetividade na prevenção do AVC e embolismo sistémico, constatando que comparativamente à varfarina o dabigatrano em dose sequencial tem um ICER de 17581€/QALY, ao passo que quando comparado com padrão de prescrição padrão espanhol – 60% IVK, 30% AAS e 10% ausência de profilaxia antitrombótica – o custo por cada QALY ganho foi de 14118€. Os parâmetros chave com maior efeito no ICER foram o horizonte temporal, o grau de controlo do INR alcançado pelos doentes tratados com varfarina, a redução do risco de AVC e da disfunção a longo-prazo atingida pelo dabigatrano em comparação aos esquemas em questão, bem como o custo associado à monitorização do INR nos doentes tratados com varfarina.<sup>34</sup> Na análise sensitiva probabilística o dabigatrano foi custo-efetivo em 96.4 e 99.9% das vezes comparativamente à varfarina e à prescrição padrão, respetivamente, assumindo um WTP de 50000€/QALY.

Davidson et al. (2013) no seu estudo adaptado para a população sueca obtiveram um ICER de 7699€/ano de vida ganho e de 7742€/QALY ganho, do dabigatrano administrado de uma forma sequencial comparativamente à varfarina. As variáveis com mais influência no objetivo do estudo foram o risco inicial de AVC e o tempo no INR terapêutico. Os autores observaram que para CHADS2=3-6 há uma relação custo-eficácia mais elevada que para CHADS2 <3. E acharam que em comparação à varfarina com um controlo ideal, o ICER seria de 12449€/QALY. Quando considerados os custos relativos aos anos de vida adicionados se uma terapêutica aumenta a sobrevivência, o ICER aumenta para 27514€/QALY, dado que os doentes sob a terapêutica ACO com

dabigatrano vivem mais anos. Para um WTP de 50000€/QALY o dabigatrano em 100% das vezes é superior à varfarina.<sup>35</sup>

No Canadá foi realizado um estudo por Sorensen et al. (2011) baseado nos dados obtidos pelo RE-LY, compararam o custo-efetividade para o dabigatrano 150 mg antes dos 80 anos de idade e dabigatrano 110 mg para idades iguais ou superiores a 80 anos com a varfarina e o padrão real de prescrição, tendo obtido ICERs de \$CAN10440/QALY e \$CAN3962/QALY, respetivamente. Neste estudo determinaram que as variáveis influenciáveis eram o risco de recorrência e a taxa de disfunção a longo prazo de AVC com o uso de dabigatrano, o tempo dentro da faixa de INR terapêutico, o custo da monitorização do INR, o custo associado aos cuidados na disfunção a longo-prazo e o horizonte temporal. Os autores consideraram o dabigatrano altamente custo-efetivo para a prevenção de AVC e embolia sistémica entre os doentes com FA, sendo que assumindo um WTP de \$CAN30000/QALY o dabigatrano 150 mg e 110 mg foram custo-efetivos 81 e 42% comparativamente à varfarina e o dabigatrano sequencial 82 e 99% comparativamente à varfarina e ao padrão real de prescrição, respetivamente.

Foi também realizado um estudo de custo-efetividade do dabigatrano etexilato na Suíça por Pletcher et al. (2013) este comparou o fármaco nas doses de 110 mg, 150 mg e sequencial com a fenprocumarina – IVK mais comumente utilizado no país, com uma eficácia comprovada semelhante à varfarina. Segundo os autores a utilização do IVK em questão apenas afeta os dados em relação ao custo diário do IVK, neste caso de CHF0.21/dia. Foram obtidos valores de ICER de 25108 CHF/QALY, 9702 CHF/QALY e 10215CHF/QALY relativamente à comparação do dabigatrano 110 mg, 150 mg e sequencial com a fenprocumarina. Foi concluído que o dabigatrano etexilato é considerado uma terapêutica custo-efetiva na prevenção de AVC com FA na população suíça e que o seu uso deve ser mais preferido quanto pior a gestão da terapêutica com os IVK<sup>36</sup>.

Quadro 5: Principais características dos estudos custo-efetividade

Estudo Autor/ano/país	População	ICER			Variáveis sensíveis	Análise probabilística MCS
		Dabigatrano sequencial*	Dabigatrano 110 mg BID	Dabigatrano 150 mg BID		
Freeman et al. <sup>37</sup> 2011 US	Idade inicial 65 anos FA não-valvular CHADS <sub>2</sub> score ≥ 1		51229 \$	45372 \$	Custo dabigatrano Taxa AVC e HIC Utilidade pós-EAM Custo mensal pós-HIC	Dabigatrano 150mg C-E 53% e 68% WTP \$50000/QALY e \$100000/QALY
Shah et al. <sup>28</sup> 2011 US	Idade inicial 70 anos FA de risco moderado ou elevado de AVC – CHADS <sub>2</sub> score de 1 ou 2		95,775 £	56,911 £	Taxa AVC Taxa hemorragia major Tempo INR terapêutico	Sem C-E
Harrington et al. <sup>38</sup> 2013 US	Idade inicial 70 anos FA não-valvular CHADS <sub>2</sub> score ≥ 1			11150 \$	Custo dabigatrano Custo dispepsia Probabilidade de AVC	Dabigatrano 150mg C-E 40% e 34.9% WTP\$50000/QALY e \$100000/QALY
Pink et al. <sup>32</sup> 2011 UK	Idade média inicial 71 anos Risco moderado a elevado de AVC CHADS <sub>2</sub> médio 2.1		43,074 £	23,082 £	Taxa AVC Taxa de morte vascular Custos dos eventos clínicos Utilidade	Dabigatrano 150mg C-E 44.9% e 59.6% WTP £20000/QALY e £30000/QALY
Kansal et al. <sup>33</sup> 2012 UK	FA com pelo menos 1 fator de risco para AVC ou embolia sistêmica	(<80 anos) 4831£ (≥80 anos) 7090£			Taxa AVC e HIC Tempo INR terapêutico Custos de incapacidade Horizonte temporal	Dabigatrano C-E 98%, 100% e 100% vs varfarina, AAS e ausência de terapêutica WTP £20000/QALY



CUSTO-BENEFÍCIO DO DABIGATRANO ETEXILATO NA TERAPÊUTICA ANTITROMBÓTICA DA FIBRILAÇÃO AURICULAR

Gonzalez et al. <sup>34</sup> 2012 Espanha	Idade média inicial 69 anos FA não-valvular	17581€ (vs varfarina) 14118€ (vs padrão prescrição)			Risco de AVC Custos sociais Tempo de INR terapêutico Custo monitorização INR Horizonte temporal	Dabigatran sequencial C-E 96.4% e 99.9% vs varfarina e padrão de prescrição
Davidson et al. <sup>39</sup> 2013 Suécia	Idade inicial 65 anos FA não valvular CHADS2 ≥1	7742€ 12449€ (vs varfarina com controlo de INR ideal)			CHADS2 inicial Tempo INR terapêutico	Dabigatran sequencial C-E 100% WTP 50000€
Sorensen et al. <sup>40</sup> 2011 Canada	Idade média inicial 69 anos FA não-valvular com pelo menos um fator de risco para AVC ou diminuição da FEVE CHADS2 médio 2.1	\$CAN10440 (vs varfarina) \$CAN3962 (vs padrão de prescrição)			Taxa de incapacidade permanente por AVC Tempo INR terapêutico Custo monitorização INR Custos de incapacidade Horizonte temporal	Dabigatran 150mg e 110mg C-E 81% e 42% vs varfarina WTP \$CAN30000 Dabigatran sequencial C-E 82% e 99% vs varfarina e padrão real de prescrição WTP \$CAN30000
Pletscher et al. <sup>36</sup> 2013 Suíça	Idade média inicial 71 anos	CHF10215 <sup>†</sup>	CHF5108 <sup>†</sup>	CHF9702 <sup>†</sup>	Tempo INR terapêutico Custo dabigatran CHADS2 inicial	Dabigatran sequencial, 150 mg e 110 mg C-E 97.7%, 95.8% e 84% WTP CHF50000

ICER= Razão incremental custo-efetividade expressa em unidade monetária/QALY; MCS=Simulação Monte Carlo; FA= Fibrilação Auricular; AVC= Acidente Vascular Cerebral; HIC= Hemorragia intracraniana; EAM= Enfarte Agudo do Miocárdio; C-E=Custo-Efetividade; QALY= Anos de vida ajustados pela qualidade; WTP= Disponibilidade para pagar; INR=Índice Internacional Normalizado

\* dose de 150 mg até os 80 anos e 110 mg após os 80 anos de idade, inclusive.

† IVK é o fenprocumarol

## DABIGATRANO ETEXILATO – CUSTO BENEFICIO EM PORTUGAL

Em Portugal não existe nenhum estudo publicado, até à data, sobre o benefício económico da utilização do dabigatrano etexilato. A extrapolação dos dados obtidos nos estudos avaliados tem de ser ponderada e selecionada, dado que estes refletem características únicas da sua população. Desde os custos dos fármacos que variam, aos custos associados à morbilidade quer por complicações trombóticas como hemorrágicas, às características inerentes e intrínsecas de cada população.

O dabigatrano 150 mg BID custa 2.74€/dia em Portugal, estimando-se um custo anual de aproximadamente 1000€, ao passo que a varfarina tem um custo de 0.08€/dia correspondendo a 29.2€ anuais,<sup>41</sup> no entanto se adicionados os custos associados de monitorização: custo da medição do INR ( $13 \times 3.5€ = 45.5€^{42}$ ), custo de pessoal (enfermeiro<sup>43</sup> aproximadamente 15€/ano para  $13 \times 10$  minutos de procedimento; e médico  $13 \times 31€ = 403€^{42}$ ), este valor aumenta o custo da varfarina para aproximadamente 463.5€/ano, não estando incluídos custos associados a perda de tempo laboral, deslocações e outros.

Segundo o RE-LY o dabigatrano etexilato reduz a incidência de AVC em 75%, ao passo que a varfarina reduz esta incidência em 65%, os custos associados a abordagem e manutenção do doente com AVC em contexto de internamento é de aproximadamente 4852.95€<sup>42</sup>, mas este valor não inclui os gastos da reabilitação pós-AVC e associados à incapacidade permanente muitas vezes presente.

Relativamente à HIC o custo de internamento médio é de 5210.99 €<sup>42</sup>, sendo que esta ocorre em 0.3%/ano e 0.74%/ano com o dabigatrano e varfarina, respectivamente, sendo o risco relativo de 0.4.

No que diz respeito há hemorragia digestiva, com uma probabilidade de ocorrência maior com o uso de dabigatrano etexilato (risco de recorrência=1.5 dabigatrano vs varfarina) os custos rondam os 1.782,54 € e 1.137,44 € (com complicações e sem complicações)<sup>42</sup>,

Um aspeto importante evidenciado nos estudos de custo efetividade foi o tempo que os doentes sob varfarina permaneciam dentro do intervalo terapêutico. Ferreira et al. (2012) numa amostra de doentes portugueses determinaram que, para um INR alvo entre 2 e 3, 71% e 45.8% dos indivíduos seguidos em consulta de anticoagulação e seguidos pelo médico assistente, respetivamente, encontravam-se dentro do intervalo desejado<sup>44</sup>. No estudo RE-LY o tempo no intervalo de referência foi de 64%<sup>17</sup>. Quanto maior o tempo fora do intervalo terapêutico pior o prognóstico com maior probabilidade de ocorrência e eventos trombóticos ou hemorrágicos.

Deste modo para avaliar o custo efetividade do dabigatran etexilato numa perspetiva portuguesa deveria ser realizado um estudo que calculasse com objetividade os ganhos prováveis em saúde com a utilização deste fármaco. Embora, tendo em conta os resultados de outras séries e os valores do custo do AVC em Portugal seja provável que o dabigatran etexilato seja custo-eficaz também em Portugal.

## CONCLUSÕES

A terapêutica com o dabigatran etexilato reduz o risco de AVC e de HIC de uma maneira mais eficaz que a varfarina, anti-agregantes e ausência de tratamento,<sup>17,33</sup> e o seu uso é uma alternativa à varfarina na prevenção do tromboembolismo,<sup>10</sup> tendo a vantagem de não requerer monitorização e menos interações. No entanto a falta de monitorização não permite a supervisão da aderência à terapêutica, que é mais provável ser pior dado que a toma é feita 2 vezes por dia e a incidência de dispepsia é maior.

O dabigatran 150 mg BID foi na maioria dos estudos considerado custo-efetivo. Sendo benéfica e recomendada a sua utilização na prática clínica. Verifica-se uma preferência ao uso desta dose, sendo que a dose de 110 mg estará reservada para idades  $\geq 80$  anos, uso concomitante de fármacos que interagem com o dabigatran (por exemplo o verapamil), risco elevado de hemorragia ou disfunção renal moderada (depuração de creatinina 30–49 mL/min).<sup>5</sup> De uma forma sólida o dabigatran etexilato mostrou-se ser uma terapêutica custo-efetiva nos doentes com FA não-valvular que possuem risco moderado a elevado de AVC.

As diferenças reportadas nos resultados, em geral, podem ser explicadas com base nas premissas e valores dos parâmetros assumidos nos estudos.<sup>45</sup> Os fatores determinantes que de uma maneira geral mais frequentemente influenciam o custo-efetividade são as taxas de AVC e HIC com o dabigatran etexilato e varfarina, os custos do dabigatran etexilato e o tempo dentro do INR terapêutico.

Estudos demonstram que a permanência no intervalo terapêutico do INR é altamente variável. Quanto pior o controlo do INR mais benéfica é a utilização do dabigatran etexilato, pois nestes casos há um risco acrescido de ocorrência de fenómenos tromboembólicos ou hemorrágicos<sup>38</sup>. Sendo que nos casos prováveis de mau controlo do INR recomendada a terapêutica com dabigatran etexilato.

A escolha do ACO deve ser ponderada à luz dos conhecimentos atuais, bem como adaptada ao indivíduo e plano sociodemográfico em que se encontra inserido. Os clínicos portugueses beneficiariam de uma avaliação numa perspetiva adaptada à sua população, para uma prescrição mais confiante do dabigatran etexilato.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bonhorst D, Mendes M, et al. Prevalência de fibrilhação auricular na população portuguesa com 40 ou mais anos. Estudo FAMA. *Rev Port Cardiol*. 2010;29:331-350.
2. Lip G, Boss C. Antithrombotic treatment in atrial fibrillation. *Heart*. 2006;92:39-44.
3. Fuster V, Ryden L, Cannom D. Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2006;114:700-752.
4. Wann LS, Curtis AB, January CT, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Updating the 2006 Guideline) A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(2):223-242.
5. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *European heart journal*. Nov 2012;33(21):2719-2747.
6. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Archives of internal medicine*. May 23 2005;165(10):1095-1106.
7. Bonhorst D. Regras práticas no doente hipocoagulado. *Revista Factores de Risco*, . 2010;Nº16(JAN-MAR):20-26.
8. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, et al. 2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *European heart journal*. Nov 2010;31(21):2677-2687.
9. Altman R, Vidal HO. Battle of oral anticoagulants in the field of atrial fibrillation scrutinized from a clinical practice (the real world) perspective. *Thrombosis journal*. 2011;9:12.
10. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation--developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. Oct 2012;14(10):1385-1413.
11. Steffel J, Braunwald E. Novel oral anticoagulants: focus on stroke prevention and treatment of venous thrombo-embolism. *European Heart Journal*. 2011:1968-1976.
12. El Rouby S, Mestres CA, LaDuca FM, Zucker ML. Racial and ethnic differences in warfarin response. *The Journal of heart valve disease*. Jan 2004;13(1):15-21.
13. Van Walraven C, Jennings A, Oake N, Fergusson D, Forster AJ. Effect of study setting on anticoagulation control: A systematic review and metaregression. *Chest*. // 2006;129(5):1155-1166.
14. J. H, Marx S. New anticoagulants – promising and failed developments. *British Journal of Pharmacology*. 2011;165:363-372.
15. Stangier J, Stähle H, Rathgen K, Fuhr R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the direct oral thrombin inhibitor dabigatran in healthy elderly subjects. *Clinical Pharmacokinetics*. 2008;47(1):47-59.
16. Hankey GJ, Eikelboom JW. Dabigatran Etexilate: A New Oral Thrombin Inhibitor. *Circulation*. April 5, 2011 2011;123(13):1436-1450.
17. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. Sep 17 2009;361(12):1139-1151.
18. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. May 31 2011;123(21):2363-2372.
19. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation*. Jan 18 2011;123(2):131-136.
20. Members WG, Wann LS, Curtis AB, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Updating the 2006 Guideline): A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. January 4, 2011 2011;123(1):104-123.
21. 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. *The Lancet*. 2010;376(9745):975-983.
22. Bytzer P, Connolly SJ, Yang S, et al. Analysis of upper gastrointestinal adverse events among patients given dabigatran in the RE-LY trial. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. Mar 2013;11(3):246-252 e241-245.
23. Riva N, Lip GYH. A new era for anticoagulation in atrial fibrillation.

24. Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clinical Pharmacokinetics*. 2008;47(5):285-295.
25. Iyer V, Singh HS, Reiffel JA. Dabigatran: comparison to warfarin, pathway to approval, and practical guidelines for use. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*. Sep 2012;17(3):237-247.
26. Ferreira LN. Utilidades, QALYS e medição da qualidade de vida. Vol 1/2002: Associação Portuguesa de Economia da Saúde; 2002.
27. Limone BL, Baker WL, Kluger J, Coleman CI. Novel anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review of cost-effectiveness models. *PloS one*. 2013;8(4):e62183.
28. Shah SV, Gage BF. Cost-Effectiveness of Dabigatran for Stroke Prophylaxis in Atrial Fibrillation. *Circulation*. June 7, 2011;123(22):2562-2570.
29. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *American heart journal*. Mar 2006;151(3):713-719.
30. Lopes RD, Alexander JH, Al-Khatib SM, et al. Apixaban for reduction in stroke and other Thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale. *American heart journal*. Mar 2010;159(3):331-339.
31. Investigators RAS. Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. *American heart journal*. Mar 2010;159(3):340-347 e341.
32. Pink J, Lane S, Pirmohamed M, Hughes DA. Dabigatran etexilate versus warfarin in management of non-valvular atrial fibrillation in UK context: quantitative benefit-harm and economic analyses. *BMJ*. 2011-10-31 12:24:37 2011;343.
33. Kansal AR, Sorensen SV, Gani R, et al. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in UK patients with atrial fibrillation. *Heart*. Apr 2012;98(7):573-578.
34. Gonzalez-Juanatey JR, Alvarez-Sabin J, Lobos JM, et al. Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation in Spain. *Revista espanola de cardiologia*. Oct 2012;65(10):901-910.
35. Davidson T, Husberg M, Janzon M, Oldgren J, Levin LA. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for patients with atrial fibrillation in Sweden. *European heart journal*. Jan 2013;34(3):177-183.
36. Pletscher M, Plessow R, Eichler K, Wieser S. Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prevention in atrial fibrillation in Switzerland. *Swiss medical weekly*. 2013;143:w13732.
37. Freeman JV, Zhu RP, Owens DK, et al. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Annals Of Internal Medicine*. 2011;154(1):1-11.
38. Harrington AR, Armstrong EP, Nolan PE, Jr., Malone DC. Cost-effectiveness of apixaban, dabigatran, rivaroxaban, and warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. Jun 2013;44(6):1676-1681.
39. Davidson T, Husberg M, Janzon M, Oldgren J, Levin L-Å. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for patients with atrial fibrillation in Sweden. *European heart journal*. January 14, 2013 2013;34(3):177-183.
40. Sorensen SV, Kansal AR, Connolly S, et al. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation: a Canadian payer perspective. *Thrombosis and haemostasis*. May 2011;105(5):908-919.
41. Prontuário terapêutico. 10ª: <http://www.infarmed.pt/prontuario/framepesactivos.php?palavra=dabigatrano+etexilato&x=-414&y=-47&rb1=0>.
42. Diário da República, 1.ª série. N.º 80. Vol Portaria n.º 163/2013:2495-2606.
43. Diário da República - Série I N.º 219. Vol Decreto-Lei n.º 122/2010
44. Ferreira F, Antunes E, Neves RC, et al. Telemonitorização de INR: Eficácia e Segurança de um Sistema de Avaliação em 453 Doentes. *Acta Médica Portuguesa*. 2012;25(5):297-300.
45. Sorensen SV, Peng S, Monz BU, Bradley-Kennedy C, Kansal AR. A comparative analysis of models used to evaluate the cost-effectiveness of dabigatran versus warfarin for the prevention of stroke in atrial fibrillation. *PharmacoEconomics*. Jul 2013;31(7):589-604.