

**Ministério da Saúde**



**COORDENAÇÃO DE ENSINO**  
**Programa de Residência Multiprofissional em Oncologia**

**THAMIRIS BRANDÃO PEIXOTO SAMPAIO**

**ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE E IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DE  
ANTICOAGULANTES NO TRATAMENTO DA TROMBOSE VENOSA PROFUNDA EM  
PACIENTES ONCOLÓGICOS**

**Rio de Janeiro**  
**2019**

**THAMIRIS BRANDÃO PEIXOTO SAMPAIO**

**ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE E IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DE  
ANTICOAGULANTES NO TRATAMENTO DA TROMBOSE VENOSA PROFUNDA EM  
PACIENTES ONCOLÓGICOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado  
ao Instituto Nacional de Câncer José Alencar  
Gomes da Silva como requisito parcial para a  
conclusão do Programa de Residência  
Multiprofissional em Oncologia

Orientador: Dr. Rodrigo Saar da Costa  
Co orientador: DR. Marcos José Pereira Renni

Rio de Janeiro  
2019

**THAMIRIS BRANDÃO PEIXOTO SAMPAIO**

**ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE E IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA  
RIVAROXABANA NO TRATAMENTO DA TROMBOSE VENOSA PROFUNDA EM  
PACIENTES ONCOLÓGICOS**

Avaliado e Aprovado por:

---

Orientador: Rodrigo Saar da Costa

---

Co orientador: Marcos José Pereira Renni

---

Avaliadora: Renata Rosa Veloso Cataldo

---

Avaliadora: Claudia de Oliveira Passos Dias

Data: 28/05/2019

Rio de Janeiro

2019

Aos meus amados avós Carlos e Deuzedina,  
meus exemplos de força. O que não consegui  
fazer por vocês espero ter feito por outros.  
Trabalhar com amor nunca é demais.

## **Agradecimentos**

Agradeço primeiramente a Deus e a espiritualidade pela oportunidade de chegar até aqui. A meus pais, minha família pelo apoio incondicional. Aos farmacêuticos que conheci ao longo desses dois anos de jornada e que fizeram toda a diferença na minha vida profissional, obrigada pelos conhecimentos transmitidos e pelo tempo que investiram nos meus treinamentos e especialização, Mário Jorge Sobreira, Maely Retto, Elaine Lazaroni, Érika Magliano, Rafael Marques, Ludmila, Maria Fernanda Barbosa, Luciana Favoretto, Claudia Passos, Luana Brasileiro, Mariana, Rodrigo Saar, Daniele Sobreira, Fabíola, Taciane, Marcelo Nazar e Renata Cataldo.

A alguns dos pacientes que tive a oportunidade de acompanhar e auxiliar durante a minha passagem pelo INCA, Daniel e Zenon.

A minhas amigas e colegas residentes que caminharam ao meu lado nesses dois últimos anos e fizeram minha jornada mais leve e alegre, Michele de Vasconcelos Macena, Luany Tejedor Barros, Priscilla Dias, Luna Clara França da Silva, Juliana de Oliveira Miguel, Thacid Kaderah Costa Medeiros, Maria Carolina Peçanha Fernandes e Thaís de Aguiar Gouvea.

E ao meu amado avô Carlos.

“A morte não separa os que se amam”

Chico Xavier

## RESUMO

**Introdução:** A trombose venosa profunda é uma complicação comum e intimamente relacionada às neoplasias. Novos anticoagulantes orais foram lançados nos últimos anos, entre esses a rivaroxabana. **Objetivo:** O estudo analisou o Custo-Efetividade e o Impacto Orçamentário da rivaroxabana versus enoxaparina. **Método:** Trata-se de uma coorte retrospectiva, realizada com população oncológica sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde. Através do modelo de árvore de decisão foram comparados desfechos de sangramento e retrombose, e custos do tratamento da trombose venosa profunda com rivaroxabana ou enoxaparina em um horizonte temporal de sete meses. Custos diretos foram extraídos do SIGTAP-SUS, e empregou-se a Planilha Brasileira de Impacto Orçamentário de Tecnologias da Saúde para avaliação do Impacto Orçamentário com base na população brasileira de 2017 em um horizonte temporal de cinco anos. A análise de sensibilidade simulou cenários tanto na avaliação de Custo-Efetividade quanto na de Impacto Orçamentário. **Resultados:** Cento e cinquenta e três pacientes foram incluídos na análise de Custo-Efetividade com diversas neoplasias. A rivaroxabana demonstrou não inferioridade terapêutica comparada a enoxaparina. A razão de custo-efetividade incremental foi de R\$5.521,71 por unidade de benefício ganho com a nova alternativa, rivaroxabana. Na análise de sensibilidade, a rivaroxabana se manteve dominante. Foi demonstrado uma economia no Impacto Orçamentário incremental de R\$85.950.791.129,21 com a utilização de rivaroxabana ao longo de 5 anos em comparação ao cenário de referência, e essa manteve-se como opção mais econômica perante as análises de sensibilidade. **Conclusão:** A rivaroxabana, neste contexto, apresentou-se como uma importante alternativa terapêutica.

**Palavras-chave:** farmacoeconomia; neoplasias; trombose venosa

## ABSTRACT

**Introduction:** Deep vein thrombosis is a common complication and closely related to neoplasms. New oral anticoagulants have been launched in recent years, among them rivaroxaban. **Objective:** The study analyzed the Cost-Effectiveness and Budget Impact of rivaroxaban versus enoxaparin. **Method:** This is a retrospective cohort, performed with oncological population from the perspective of the Sistema Único de Saúde. The decision tree model compared outcomes of bleeding and retromosis, and costs of treatment of deep venous thrombosis with rivaroxaban or enoxaparin in a time horizon of seven months. Direct costs were extracted from the SIGTAP-SUS, and the Brazilian Spreadsheet for Budgetary Impact of Health Technologies was used to evaluate the Budgetary Impact based on the Brazilian population of 2017 over a five year time horizon. The sensitivity analysis simulated scenarios in both Cost-Effectiveness and Budget Impact assessment. **Results:** One hundred and fifty-three patients were included in the Cost-Effectiveness analysis with several neoplasms. Rivaroxaban demonstrated no therapeutic inferiority compared to enoxaparin. The incremental cost-effectiveness ratio was R\$ 5,521.71 per benefit unit won with the new alternative, rivaroxabana. In the sensitivity analysis, rivaroxaban remained dominant. An economy in incremental Budget Impact of R\$ 85,950,791,129.21 was demonstrated with the use of rivaroxaban over 5 years in comparison to the reference scenario, and this remained the most economical option in relation to sensitivity analyzes. **Conclusion:** In this context rivaroxaban was an important therapeutic alternative.

**Key words:** Economics, Pharmaceutical; neoplasms; venous thrombosis

## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>10</b>
<b>MÉTODOS.....</b>	<b>13</b>
Análise de Custo-Efetividade.....	13
Impacto Orçamentário.....	14
Análise estatística.....	15
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>17</b>
<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>24</b>
<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>27</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>29</b>

## 1. INTRODUÇÃO

O tromboembolismo venoso (TEV) é uma patologia que compreende a trombose venosa profunda (TVP) e o tromboembolismo pulmonar (TEP). A relação entre câncer e estado de hipercoagulação sanguínea foi descrita inicialmente por Armand Trousseau em 1865, e tem sido amplamente discutida desde então. O risco de um paciente com câncer desenvolver TEV depende de inúmeras variáveis, dentre essas o tipo de tumor, estadiamento, momento da evolução clínica, tratamento realizado e fatores intrínsecos relacionados ao indivíduo<sup>1,2</sup>.

A TVP é uma complicação comum em pacientes com câncer e está associada a importantes taxas de morbidade e mortalidade, assim como a elevados custos de tratamento. Os eventos tromboembólicos em pacientes com câncer são em grande maioria manifestações de trombose venosa, como a TVP em membros inferiores e/ou Embolia Pulmonar<sup>3-5</sup>.

A trombose é a segunda causa de óbito na maioria dos tipos de neoplasias, e estudos epidemiológicos têm demonstrado uma significativa correlação entre a ocorrência de trombose e um pior prognóstico da doença<sup>6,7</sup>.

No que se refere ao tratamento farmacoterapêutico, diretrizes internacionais como as da American Society of Clinical Oncology (ASCO), European Society for Medical Oncology (ESMO) e International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) ainda consideram a heparina de baixo peso molecular, a exemplo da enoxaparina, como opções farmacológicas de primeira linha para o tratamento da TVP em pacientes oncológicos<sup>8,9</sup>.

Todavia, considerando as dificuldades no manejo, custos, desconforto para os pacientes e o avanço tecnológico, novos anticoagulantes orais inibidores diretos dos fatores de coagulação foram lançados no mercado farmacêutico, a exemplo da rivaroxabana, inibidor direto altamente seletivo do fator Xa<sup>10</sup>. Dentro desse contexto, existem alguns estudos clínicos como o EINSTEIN DVT que demonstrou a não inferioridade da rivaroxabana diante da terapia padrão enoxaparina no tratamento da TVP, e o SELECT-D, no qual a rivaroxabana apresentou semelhante ou melhor eficácia quando comparado a dalteparina em pacientes oncológicos com trombose<sup>11-14</sup>.

Entretanto, existem algumas contraindicações de uso da rivaroxabana, entre essas podem ser citadas a utilização em pacientes com clearance inferior a 15 mL/minuto,

doença hepática associada a coagulopatia, gestantes e em mulheres durante o período de amamentação.

No que diz a respeito a diretriz nacional, a I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia, publicada no ano de 2013, não aborda a utilização de anticoagulantes orais de ação direta (DOACs) no tratamento de trombose associado a câncer. Em contrapartida, algumas diretrizes internacionais já sugerem a utilização desses novos fármacos, entre essas, as recomendações apresentadas no ISTH de 2018 no qual Khorana e colaboradores (2018) recomendam o uso de DOACs como a rivaroxabana e edoxabana para o tratamento de tromboembolismo venoso agudo em pacientes oncológicos em casos de baixo risco de sangramento e ausência de interações medicamentosas. Essa recomendação se baseia no fato de que estes medicamentos possuem estudos robustos quanto ao tratamento de TVP com eficácia e segurança comparáveis a terapia padrão com heparina de baixo peso molecular, nessa população <sup>15</sup>.

Quanto ao aspecto econômico, há poucas publicações com análises de custo-efetividade e impacto orçamentário nas quais incluem pacientes oncológicos em uso de rivaroxabana sob a perspectiva do SUS. Em 2016 foi realizada uma análise de custo-efetividade sob a perspectiva de um hospital federal do SUS. Foram considerados os desfechos de efetividade e segurança da rivaroxabana e da enoxaparina em tratamento ambulatorial, sendo os dados clínicos extraídos de uma coorte retrospectiva de pacientes com câncer ginecológico e TVP. A rivaroxabana foi a tecnologia dominante, com uma economia de R\$ 7.789,61 por paciente tratado <sup>16</sup>.

Do ponto de vista do Sistema Suplementar de Saúde, um estudo de custo-efetividade e impacto orçamentário produzido por da Silva e colaboradores (2011), comparando a rivaroxabana com dabigatrana e enoxaparina para a profilaxia de trombose secundária à cirurgia de artroplastia de quadril e joelho observou que a rivaroxabana demonstrou ser a melhor opção para a profilaxia, devido à redução de custos. Outro estudo de impacto orçamentário realizado por Piedade e colaboradores (2017) concluiu que a utilização da rivaroxabana no tratamento da TEV possui potencial econômico quando comparado a terapia com enoxaparina/varfarina também sob a visão do Sistema de Saúde Suplementar do Brasil, e além disso, constatou que o principal motivo de economia foi a redução no tempo de hospitalização <sup>17,18</sup>.

Dentro deste contexto, a incorporação de um anticoagulante oral é concebida positivamente por facilitar a administração do medicamento, reduzir o número de consultas ambulatoriais, pela não necessidade de exames laboratoriais para ajuste de dose, por representar uma via não invasiva, apesar de possuir a contra-indicação a pacientes com clearance inferior a 15ml/min e em período de quimioterapia <sup>3</sup>.

Diante disso, o objetivo deste estudo foi realizar uma avaliação de custo-efetividade da rivaroxabana versus terapia padrão, enoxaparina, em uma população oncológica de maior abrangência, e uma análise de impacto orçamentário que visou comparar os custos da utilização de ambas as tecnologias frente a diferentes cenários, a partir da perspectiva de um gestor de saúde, com o intuito de auxiliar na padronização de anticoagulantes em instituições hospitalares, levando-se em consideração não somente os custos, mas a segurança, a efetividade e o acesso a novas tecnologias.

## 2. MÉTODOS

A estrutura metodológica empregada neste estudo foi dividida em duas etapas, conforme descrito abaixo.

### **2.1 Análise de Custo-Efetividade**

O estudo compreende uma análise de uma coorte retrospectiva de um hospital federal especializado em oncologia, sob a perspectiva do gestor público. Foram incluídos no estudo pacientes oncológicos com TVP, idade superior a 18 anos e sob o tratamento anticoagulante com rivaroxabana ou enoxaparina pelo tempo mínimo de 3 meses consecutivos. Foram excluídos pacientes encaminhados para tratamento em outra instituição, pacientes com doses profiláticas de enoxaparina, anticoagulados por fibrilação atrial, acidente vascular cerebral e embolia pulmonar, bem como aqueles que não obedeceram aos critérios citados anteriormente. Dados clínicos como idade, tipo de tumor, estadiamento, tipo de tratamento recebido (cirurgia, radioterapia e quimioterapia), data do diagnóstico de trombose, tempo de duração da farmacoterapia anticoagulante, datas dos episódios de sangramento e TVP recorrente foram obtidos através dos prontuários, no período de janeiro de 2017 a julho de 2017. Além disso, foi agregado a este estudo os dados primários da população oncológica analisada por Leira e Costa (2018)<sup>16</sup> com o intuito de ampliar a análise e garantir maior robustez aos dados.

O esquema de prescrições padronizado para rivaroxabana foi de 30 mg diários (15mg de 12 em 12 horas) durante os vinte e um dias, seguido de 20mg uma vez ao dia nos dias subsequentes, conforme recomendações em bula, e para enoxaparina 1mg/kg a cada 12 horas ou 1,5mg/kg/dia<sup>19</sup>. Foram analisados desfechos de segurança e efetividade, respectivamente, sangramento clínico relevante e retrombose, baseados no estudo pivotal EINSTEIN e SELECT D<sup>12,14</sup>. Para classificação dos episódios de sangramento, o International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) foi utilizado<sup>20</sup>, e para a classificação de retrombose, foi considerado o critério do algoritmo do CHEST<sup>21</sup>.

A partir da coleta de dados, foi construída uma árvore de decisão (Figura 1) onde foram aplicadas as probabilidades associadas aos eventos clínicos junto aos seus respectivos custos. Foi assumido um modelo de desfecho de sangramento seguido de TVP recorrente, e não foi considerada recorrência dos eventos em um horizonte temporal de sete meses de tratamento. Dessa forma, não houve necessidade de aplicação da taxa de desconto devido ao curto período de acompanhamento.

Os custos diretos foram obtidos a partir de valores de reembolso do SUS registrados no sítio da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais e Medicamentos Especiais do SUS (SIGTAP-SUS) e de atas de pregões do hospital Instituto Nacional de Câncer, de janeiro a dezembro de 2017.

Para o cálculo de efetividade (E) das tecnologias analisadas considerou-se o número de pacientes que apresentaram episódio de retrombose (P), logo  $E = (1 - P)^{14}$ .

Foi levado em consideração uma média de exames dopplerfluxometria e consultas médicas no período de sete meses para cada paciente, em cada braço de tratamento, enoxaparina ou rivaroxabana. Para o cálculo de custo de tratamento de cada tecnologia, foram somados os valores da utilização de cada anticoagulante durante sete meses aos custos das médias de consultas e exames.

A fim de avaliar a robustez do modelo, foi realizada a análise de sensibilidade com diferentes cenários aplicados univariado e bivariado de forma determinística<sup>22</sup>. Foram estimados três cenários, com o intuito de testar variações de custos das tecnologias e/ou agravamento dos eventos de sangramento e retrombose.

O primeiro cenário foi avaliado a redução de 25% sob o custo da tecnologia de referência, e já o segundo e terceiro cenários basearam-se no agravamento do desfecho de sangramento, sendo no segundo cenário estimado um maior grau de sangramento, e no terceiro cenário uma redução em 50% do custo da tecnologia de referência somado a utilização de complexo protrombínico. Esse estudo não aplicou gráfico de tornado e também não realizou análise de sensibilidade probabilística, do tipo Monte Carlo.

## **2.2 Impacto Orçamentário**

A avaliação de Impacto Orçamentário se baseou em dois cenários, um de referência e outro comparador, onde cada cenário foi composto pelas duas tecnologias em análise com diferentes proporções de uso dentro do sistema de saúde, representando diferentes condições de mercado. Estimou-se um horizonte temporal para cinco anos. O cenário referência considerou as tecnologias disponíveis durante o ano de 2017 para o tratamento de TVP e suas respectivas proporções de consumo, segundo análise de prontuários da instituição. No que se refere ao cenário referência, a enoxaparina apresentou Market share, ou seja, consumo inicial de 40% sofrendo redução de consumo (10% por ano até o quarto ano, e no último ano uma redução de 5%) alcançando 10% de consumo ao longo dos cinco anos analisados, enquanto que a rivaroxabana, apresentou consumo inicial de 60% e atingiu 90% ao longo dos últimos anos.

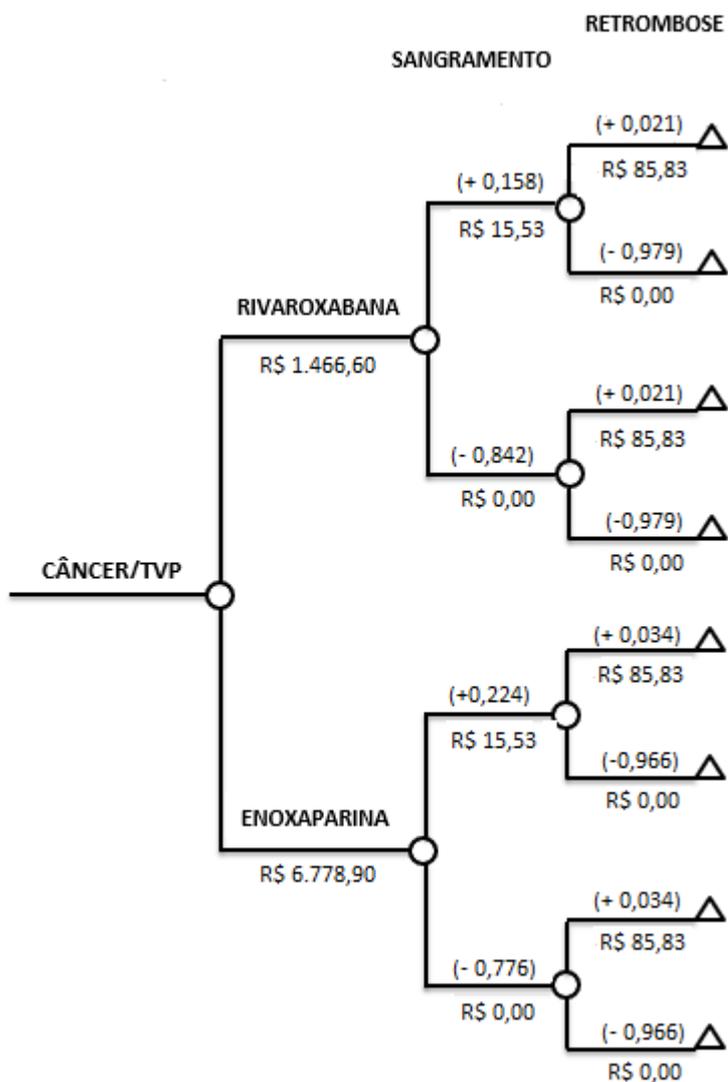
Foi empregada como ferramenta para cálculo de Impacto Orçamentário a Tabela Brasileira de Impacto Orçamentário de Tecnologias da Saúde do Ministério da Saúde, desenvolvida para fármacos, disponível para download no site da Rede Brasileira de Tecnologias em Saúde, e o Manual de Impacto orçamentário <sup>23,24</sup>.

Foi escolhido o método epidemiológico para avaliação do Impacto Orçamentário, visto que esse método é capaz de estimar de forma mais abrangente os indivíduos que podem se beneficiar do tratamento. Desse modo, foi considerada a população brasileira no ano de 2017, com 207.660.929 milhões de habitantes, segundo o IBGE (2017). A população elegível para o estudo foi de 71,4%, onde foram excluídos menores de 18 anos, e a partir dessa população, 20% foi o equivalente a taxa de prevalência de trombose venosa profunda em câncer (<https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/>).

A análise de sensibilidade se baseou em outros três cenários. No primeiro cenário, foi sugerida a redução de 25% no valor da enoxaparina, no segundo cenário foi reduzido o consumo de rivaroxabana para 70% ano longo dos cinco anos de análise, e no terceiro cenário estimou-se a redução do valor da enoxaparina em 50% e um alcance de 80% da taxa de consumo da rivaroxabana até o quinto ano.

### **2.3 Análise estatística**

Para análise dos resultados foi utilizado o programa estatístico Prisma® e Microsoft Excel®, 2010. O número de aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) é CAAE: 54355416.1.0000.5274.



**Figura 1.** Representação esquemática de árvore de decisão de custo-efetividade da rivaroxabana versus enoxaparina no tratamento da trombose venosa profunda em pacientes oncológicos.

### 3. RESULTADOS

Cento e cinquenta e três pacientes foram incluídos na análise de custo-efetividade, sendo 95 no braço da rivaroxabana e 58 da enoxaparina, onde 39 em uso de rivaroxabana e 26 de enoxaparina foram provenientes do estudo realizado por Leira e Costa (2018)<sup>16</sup>, o qual avaliou paciente oncológicos com tumores ginecológicos e TVP. A média de idade dos pacientes foi de 57 ( $\pm 13,2$ ) anos para o grupo da rivaroxabana enquanto que para o da enoxaparina foi de 54 ( $\pm 16,5$ ) anos. Entre os tipos de tumores analisados, os mais observados foram os de câncer ginecológico, com representatividade de 41,0% (rivaroxabana), e 44,8% (enoxaparina), seguido de câncer de mama para a rivaroxabana (23,2%) e tecido linfático e hematopoiético para a enoxaparina (17,2%).

Em relação ao estadiamento da doença base, a maioria dos pacientes apresentou maior prevalência de câncer associado à trombose no estadiamento III ou IV, em 55,6% dos casos. Sendo o grupo da rivaroxabana com 16,8% e 35,8% e da enoxaparina com 16,8% e 39,7% para estadio III e IV, respectivamente. Cerca de 30,7% dos pacientes não tiveram seu estadiamento localizado em prontuário.

Além disso, foi analisado o tratamento prévio a terapia anticoagulante, em que foi observado que os pacientes que utilizaram a rivaroxabana, 44,2% foram submetidos à cirurgia, 54,7% a quimioterapia e 21,1% a radioterapia prévia. Enquanto, para o braço da enoxaparina, 29,3% foram submetidos a cirurgia, 70,7% a quimioterapia e 24,1% a radioterapia prévia. Houve pacientes que passaram por mais de uma modalidade terapêutica. Contudo, nenhum paciente foi submetido à cirurgia concomitante a anticoagulantes, objetivando redução de risco de hemorragia durante a cirurgia.

Os custos diretos com exame de Dopplerfluxometria e consulta médica, bem como custos com os anticoagulantes e tratamento para sangramento e retrombose que foram incorporados na árvore de decisão da análise de custo-efetividade, encontram-se representados na Tabela 1.

**Tabela 1.** Parâmetros aplicados à análise de custo-efetividade e impacto orçamentário

	<b>Rivaroxabana</b> n = 95 (%)	<b>Enoxaparina</b> n = 58 (%)	<b>p-valor</b>
Sangramento	15,79	22,41	0,39
Retrombose	2,10	3,45	0,63
Efetividade	(1 - 0,021) 0,979	(1 - 0,034) 0,966	-
<b>Custos unitários (R\$)</b>			<b>Referên- cia</b>
Preço médio dos medicamentos	5,71/11,42*	15,80	BDOMS
Dopplerfluxometria	43,50	43,50	SIGTAP
Consulta médica de emergência	11,00	11,00	SIGTAP
Tratamento de sangramento	15,53	15,53	SIGTAP
Tratamento de trombose recorrente	85,83	85,83	SIGTAP
Número de exames	2	2	BDOMS
Número de consultas médicas	6	4	BDOMS
Custo do tratamento total (R\$)	1.466,60	6.778,90	-

Fonte: Dados provenientes do próprio autor

Nota: Base de Dados Oficial do Ministério da Saúde (BDOMS), [www.comprasgovernamentais.gov.br](http://www.comprasgovernamentais.gov.br), acessado em janeiro de 2019. \*Custo considerado de R\$ 11,42 durante as três primeiras semanas, seguido do custo de R\$ 5,71/dia até o término de sete meses de tratamento.

Em relação aos desfechos, foi observado que 15,8% dos pacientes apresentaram episódio de sangramento com a utilização da rivaroxabana, enquanto que 22,4% utilizando a enoxaparina. No entanto, essa diferença não foi estatisticamente significativa. Os episódios de retrombose representaram menor frequência quando comparados ao sangramento, onde foi identificado retrombose em 2,1% dos pacientes que utilizaram a rivaroxabana e 3,5% a enoxaparina. Ambas tecnologias apresentaram semelhante efetividade terapêutica conforme Tabela 1.

A análise de custo-efetividade por meio da modelo de árvore de decisão (Figura 1) calculou um custo de R\$1.470,86 e R\$6.785,30 por paciente tratado com rivaroxabana e enoxaparina, respectivamente, por sete meses. A razão de custo-efetividade incremental observada foi de R\$ 5.521,71 para cada paciente tratado com a enoxaparina ao longo dos

sete meses, ou seja, esse valor representa um gasto adicional com o uso da enoxaparina para que o paciente se beneficie com a mesma efetividade anticoagulante. Dessa maneira, a rivaroxabana foi considerada como tecnologia dominante (Tabela 2).

**Tabela 2.** Razão de Custo-Efetividade Incremental entre Rivaroxabana e Enoxaparina

	<b>Rivaroxabana</b>	<b>Enoxaparina</b>
	<b>(R\$)</b>	<b>(R\$)</b>
Custo	1.470,86	6.785,30
Custo incremental	-	5.314,44
Efetividade	0,979	0,966
Efetividade incremental	-	-0,013
Custo efetividade	1.502,41	7.024,12
RCEI	<b>DOMINANTE</b>	5.521,71

Fonte: Dados provenientes do próprio autor.

A fim de testar a robustez do modelo de custo-efetividade, foram realizadas análises de sensibilidade (Tabela 3), onde foram propostos três cenários. No primeiro cenário foi estimada uma redução de 25% sob o valor do tratamento com a enoxaparina. Já no segundo cenário foi simulado o agravamento dos desfechos de sangramento, levando em consideração o valor da utilização do ácido épsilon aminocapróico, internação, hemogramas, exames, tempo de tromboplastina ativada (TAP) e tempo de protrombina (TTP). E no último cenário, redução em 50% do valor da enoxaparina e incluso o uso do tratamento com complexo protrombínico para sangramento maior. Em todos os cenários a rivaroxabana manteve-se como tecnologia dominante.

**Tabela 3.** Análise de sensibilidade univariada e bivariada determinística da análise de custo-efetividade

	Cenário 1		Cenário 2		Cenário 3	
	<b>Rivaroxabana</b>	<b>Enoxaparina</b>	<b>Rivaroxabana</b>	<b>Enoxaparina</b>	<b>Rivaroxabana</b>	<b>Enoxaparina</b>
Custo	1.470,86	5.125,59	1.614,92	6.955,23	1.624,12	3.646,71
Custo incremental	-	3.654,73	-	5.340,31	-	2.022,60
Efetividade	0,979	0,966	0,979	0,966	0,979	0,966
Efetividade incremental	-	-0,01	-	-0,01	-	-0,01
Custo efetividade	1.502,41	5.305,99	1.649,56	7.200,03	1.658,95	5.754,49
RCEI	<b>DOMINANTE</b>	-	<b>DOMINANTE</b>	-	<b>DOMINANTE</b>	-

Fonte: Dados provenientes do próprio autor.

Nota: Cenário 1: Redução em 25% no custo da enoxaparina; Cenário 2: Agravamento do desfecho sangramento; e Cenário 3: Redução em 50% no custo da enoxaparina mais a utilização do complexo protrombínico.

Para análise do Impacto Orçamentário, se fez necessário calcular o valor final mensal de cada tecnologia, o qual considera o valor da tecnologia multiplicado pelas unidades mensais utilizadas para o tratamento, bem como seu custo anual. A rivaroxabana demonstrou valor final mensal de R\$ 285,50, custo anual de R\$ 3.426,00 e adicional anual de 4,4%. Enquanto a enoxaparina correspondeu a R\$ 1.870,80 mensais, R\$ 22.449,60 anuais e 0,65% de adicional anual. O valor adicional anual corresponde a custos diretos com abordagem, efeitos adversos leves e graves, levando em consideração a frequência anual de cada um, e custos diretos como consulta médica e exames. A retrombose foi ponderada como efeito adverso grave e o sangramento como efeito adverso leve. A partir dos dados coletados em prontuários, foi observada frequência de 2% de efeitos adversos graves com o uso da rivaroxabana e 16% de efeitos adversos leves. Já para a enoxaparina, foi observado uma frequência de 3% de efeitos adversos graves e 22% de leves, dados também obtidos a partir da análise de prontuários. Para o cálculo dos custos foram adotados os mesmos valores da análise de custo-efetividade.

Foi admitida taxa de inflação de 4,5% por ano<sup>25</sup> e horizonte temporal de cinco anos. Devido a especificidade da utilização dos anticoagulantes, não foram encontradas quotas de mercado baseado em literatura científica, portanto, foi assumida quota para o cenário de referência com base no consumo das tecnologias obtidas através dos dados coletados para a análise de custo-efetividade, provenientes dos prontuários analisados, onde a rivaroxabana teve 60% de consumo e a enoxaparina 40%. Foi adotado um cenário alternativo, e para esse, foi estimado um alcance de 90% de consumo até o quinto ano de análise.

A partir da referida análise orçamentária, pode-se visualizar um custo de R\$ 552.994.083.755,33 (Tabela 4) baseado em dados e estimativas do atual panorama de utilização das duas tecnologias anticoagulantes do hospital analisado. Enquanto que a projeção com o cenário alternativo sugeriu um custo de R\$ 467.043.292.626,13 para o gestor ao longo dos cinco anos. Por conseguinte, verificou-se uma potencial economia no Impacto Orçamentário de R\$ 85.950.791.129,21 com a possível adoção do cenário alternativo, com crescimento de 60% para 90% no consumo da rivaroxabana ao longo dos cinco anos.

Foram adotados três cenários para a análise de sensibilidade (Tabela 4) de impacto orçamentário, sendo esses baseados nas recomendações da Diretriz de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde <sup>23</sup>.

**Tabela 4.** Análise de sensibilidade do modelo de Impacto Orçamentário ao longo de cinco anos pelo método epidemiológico.

<b>Cenário 1</b>		<b>Cenário 2</b>		<b>Cenário 3</b>	
Referência (R\$)	Alternativo (R\$)	Referência (R\$)	Alternativo (R\$)	Referência (R\$)	Alternativo (R\$)
441.966.154.073,47	381.671.249.454,68	552.994.083.755,33	612.704.743.342,70	331.080.567.891,20	326.241.008.534,22

Fonte: Dados provenientes do próprio autor.

Nota: Cenário 1: Redução em 25% no valor da enoxaparina. Cenário 2: Redução no consumo da tecnologia alternativa para 70% ao longo dos cinco anos. Cenário 3: Redução em 50% do valor da enoxaparina e alcance de 80% do consumo no mercado da rivaroxabana.

No primeiro cenário estimou-se uma redução de 25% no valor da enoxaparina mantendo o crescimento de 5% no consumo a cada ano, durante cinco anos, e embora o custo economizado se apresente inferior ao do cenário alternativo estipulado anteriormente, a tecnologia alternativa continuou apontando uma economia, porém reduzida.

Já o segundo cenário de sensibilidade foi estipulado com base em um menor alcance no consumo da tecnologia alternativa, estimou-se uma porcentagem de consumo de 70%, onde mesmo não havendo alteração dos valores de medicamentos, nesse segundo cenário de sensibilidade, a rivaroxabana demonstrou um gasto adicional de R\$ 59.710.659.587,37 ao longo dos cinco anos de avaliação.

Em um terceiro cenário de sensibilidade, com a redução do valor da enoxaparina em 50% e decréscimo de consumo para 80% da rivaroxabana, foi observada potencial economia de R\$4.839.559.356,98 ao longo dos cinco anos da análise. A fim de verificar o consumo corte para obtenção de economia financeira, foram testadas distintas taxas de consumo da rivaroxabana na PBIO, e obteve-se um ponto de equilíbrio com o consumo em torno de 79% da tecnologia em estudo.

Visando estimar o impacto orçamentário da implantação da rivaroxabana como alternativa para substituição da enoxaparina, dentre as medidas clinicamente cabíveis (pacientes com clearance superior a 15 mL/min e fora do período de quimioterapia), como alternativas para hospitais nos quais não possuem a rivaroxabana padronizada, foi simulada análise partindo dos mesmos dados, porém, com modificação da taxa de difusão da tecnologia demandada. A variação aplicada partiu de um cenário referência no qual não há a padronização da rivaroxabana, ou seja, zero por cento de consumo da rivaroxabana e 100% de uso da enoxaparina, e com aumento gradual anual de 20% no consumo da tecnologia em estudo, até o quinto ano com o alcance de 90% de consumo da mesma. Dessa maneira, foi observada a geração de uma economia de R\$229.442.332.494,48, ao longo de cinco anos pelo cenário proposto.

#### 4. DISCUSSÃO

Em um estudo de custo-efetividade realizado no Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) no ano de 2016 com pacientes com cânceres ginecológicos portadores de TVP, foram observados frequências de desfechos de segurança (sangramento) e efetividade (retrombose) da rivaroxabana semelhantes aos da enoxaparina. A rivaroxabana, no contexto do estudo, foi apontada como a tecnologia dominante no tratamento ambulatorial da TVP em pacientes com câncer ginecológico<sup>16</sup>. Dados estes que corroboram com os achados deste estudo, mesmo com a ampliação da população e diversificação dos casos de cânceres analisados.

Apesar da rivaroxabana não necessitar de monitoramento laboratorial de rotina, o número médio de exames por pacientes foi semelhante e o número de consultas maior no grupo em uso de rivaroxabana. Essa diferença se justifica pela ainda recente implantação do anticoagulante oral no hospital, além da terapia com DOAC exigir maior monitoramento na fase inicial de tratamento. A baixa média de exames de dopplerfluxometria foi devido ao fato do seguimento ser indicado quando há alguma expectativa de mudança de conduta ou suspensão da anticoagulação ou suspeita de nova TVP.

Com relação aos desfechos clínicos, apenas dois pacientes de cada braço apresentaram retrombose. Para esses casos, as intervenções médicas utilizadas foram exames, consulta e conduta medicamentosa. No entanto, na literatura não há um consenso sobre manejo de retrombose, logo, as condutas que podem ser adotadas são aumento de dose, troca de anticoagulante ou até mesmo inserção de filtro de veia cava em situações especiais<sup>27</sup>.

Entre os pacientes do grupo que foram anticoagulados com a rivaroxabana e demonstraram episódio de sangramento, cerca de 23,2% possuíam como doença base câncer de mama, porém, diferentemente do esperado, não foram observados pacientes com esse tipo de tumor apresentando episódios de retrombose, levando em consideração que o tratamento hormonal para câncer de mama possui potencial trombogênico. No entanto, o tratamento hormonal além aumentar o risco de trombose também pode gerar sangramento<sup>28, 29</sup>.

Para pacientes sob a modalidade de tratamento quimioterapia, segundo a padronização da comissão de anticoagulação do hospital, preconiza-se que esses pacientes sejam anticoagulados com a enoxaparina, tendo em vista que os novos anticoagulantes orais como a rivaroxabana possuem interações medicamentosas com

alguns antineoplásicos, a nível de metabolização, podendo agir como substratos, indutores ou inibidores da CYP3A4 influenciando no tratamento farmacoterapêutico da doença base<sup>30</sup>. Nesse aspecto, o estudo apontou que 27% dos pacientes que foram anticoagulados com rivaroxabana, receberam o tratamento durante a quimioterapia, o que pode representar um fator de confundimento, tendo em vista que não é indicado o seu uso em períodos concomitantes com antineoplásicos, devido a interações farmacocinéticas que podem alterar as concentrações plasmáticas do anticoagulante, ocasionando possíveis hemorragias ou retromboses.

Nenhum paciente apresentou sangramento maior, dessa forma, as intervenções utilizadas em sua maioria foram por meio de exames e medicamentos, sem necessidade de internações. Durante a análise foram excluídos sangramentos localmente relacionados à doença base, para reduzir esse tipo de influência, adotando como desfecho de sangramento todos aqueles originados em áreas distintas do tumor, conforme recomendações de Khorana e colaboradores. Além disso, é importante ressaltar que a recomendação para pacientes com tumor gastrointestinal, a farmacoterapia sugerida é a heparina de baixo peso molecular devido ao risco de sangramento<sup>15</sup>.

A razão de custo-efetividade incremental encontrada foi de R\$ 5.521,71, valor este que sofreu pouca influência dos desfechos avaliados, sangramento e retrombose, que além de baixo custo foram pouco frequentes. Por consequência, o esquema terapêutico e os custos dos anticoagulantes tiveram influência preponderante na análise final. Somado a isso, a rivaroxabana mostrou-se dominante na análise de sensibilidade, mesmo com o agravamento do desfecho sangramento e redução dos custos da enoxaparina. Estes dados corroboram com os encontrados por Leira e Costa (2018)<sup>16</sup> e alinhados com outros estudos brasileiros<sup>17,18</sup>.

A análise de impacto orçamentário, demonstrou que a taxa de consumo da nova tecnologia é o grande norteador do panorama econômico, ou seja, quanto maior a taxa de consumo da rivaroxabana, maior é a economia gerada para o gestor público. A difusão da nova tecnologia com estimativa de aumento de 10% de consumo até os primeiros quatro anos e 5% no último ano para a rivaroxabana e concomitante redução proporcional no consumo do tratamento mais custoso, enoxaparina, demonstrou forte contribuição para o panorama econômico, gerando uma economia de R\$ 85.950.791.129,21. Esse resultado corrobora com o publicado por Piedade de colaboradores (2017)<sup>18</sup>, onde o tratamento com a rivaroxabana também demonstrou uma potencial redução de custos quando comparada a enoxaparina/varfarina.

A análise de sensibilidade do Impacto Orçamentário, mostrou-se favorável para a rivaroxabana. A opção pela redução no valor da enoxaparina nos cenários propostos foram realizadas levando em consideração uma competição no mercado farmacêutico, pressupondo uma provável redução no valor da tecnologia comparadora e potencial reposicionamento no mercado.

Pode-se inferir, portanto, que a taxa de difusão da tecnologia do estudo foi o grande influenciadora no impacto orçamentário, uma vez que o terceiro cenário teve o valor da rivaroxabana acrescido em 50% e taxa de difusão com crescimento até 80%, e mesmo assim demonstrou maior economia com o cenário alternativo.

Do ponto de vista de uma instituição na qual não possui como opção terapêutica a rivaroxabana, a inserção do novo anticoagulante oral demonstrou economia em torno de 30% do impacto orçamentário incremental comparado ao cenário de referência. Desta maneira, a implantação da nova tecnologia substituindo a enoxaparina em situações clinicamente apropriadas se mostra favorável sob o aspecto econômico, levando em consideração que não houve inferioridade terapêutica e tão pouco na segurança do medicamento. Além disso, a forma farmacêutica dos novos anticoagulantes orais pode influenciar positivamente na adesão dos pacientes no tratamento farmacoterapêutico, tendo em vista que a administração da enoxaparina é via subcutânea, podendo acarretar maior desconforto para o paciente durante a administração.

## 5. CONCLUSÃO

A rivaroxabana apresentou não inferioridade comparada a enoxaparina, com frequência de sangramento e retrombose semelhantes. A razão de custo-efetividade incremental de R\$ 5.521,71 para enoxaparina, demonstrando uma economia de igual valor para cada paciente tratado com rivaroxabana em sete meses de tratamento.

A análise de impacto orçamentário apontou uma potencial economia de R\$17.190.158.225,84 por ano. A partir desta perspectiva, a substituição da enoxaparina pela rivaroxabana sempre que clinicamente possível é uma importante estratégia econômica e com potencial benefício para os pacientes e serviços hospitalares.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- <sup>1</sup> Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, Clarke-Pearson D, Flowers C, Jahanzeb M, et al. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(34):5490-505.
- <sup>2</sup> Varki A. Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood*. 2007;110(6):1723-9.
- <sup>3</sup> Streiff MB, Holmstrom B, Angelini D, Ashrani A, Bockenstedt PL, Chesney C, et al. Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 2.2018 Featured Updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16(11):1289–1303.
- <sup>4</sup> Den Exter PL., Kooiman J, van der Hulle T, et al. New anticoagulants in the treatment of patients with cancer- associated venous thromboembolism. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2013; 26: 163-169.
- <sup>5</sup> Farge D, Deboudeau P, Beckers M. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2012; 11: 56–70.
- <sup>6</sup> Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, et al. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2005; 293:715-722.
- <sup>7</sup> De Meis R, Levy RA. Câncer e Trombose: uma revisão da literatura. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2007; 53(2): 183-193.
- <sup>8</sup> Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JI, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update 2014. *Journal of Clinical Oncology*.

- <sup>9</sup> Mandalá M, Falanga A, Roila F. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 22 (Supplement 6): vi85–vi92, 2011.
- <sup>10</sup> Prins MH, Lensing AW, Brighton TA, et al. Oral rivaroxaban versus enoxaparin with vitamin k antagonist for the treatment of symptomatic venous thromboembolism in patients with cancer (EINSTEIN-DVT and EINSTEIN-PE): a pooled subgroup analysis of two randomized controlled trials. *Lancet Haematol.* 2014; 1: e37-e46.
- <sup>11</sup> Bach M, Bauersachs R. Spotlight on advances in VTE management: CALLISTO and EINSTEIN CHOICE. *Thrombosis and Haemostasis Supplement* 2/2016. S24 – S32.
- <sup>12</sup> Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018;36:2017–2023.
- <sup>13</sup> Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. 2018. *N engl j med* 378;7.
- <sup>14</sup> EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010;363(26):2499-510
- <sup>15</sup> Khorana AA, Noble S, Lee AYY, Soff G, Meyer G, O’Connell C, Carrier M. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2018;16: 1891–4.
- <sup>16</sup> Leira RR, Costa RS. Análise de custo-efetividade da rivaroxabana versus enoxaparina no tratamento da trombose venosa profunda em pacientes com câncer ginecológico. *Jornal Brasileiro de Economia da Saúde.* 2018. 10.2-8.10.21115/JBES.v10.n1.p2-8.
- <sup>17</sup> Silva, LK. Avaliação tecnológica e análise custo-efetividade em saúde: a incorporação de tecnologias e a produção de diretrizes clínicas para o SUS. *Ciência & Saúde coletiva.* 2003; 8(2): 501-520.

<sup>18</sup> Piedade AD, Paladini L, Kashiura D, Lemmer T, Tobaruella FS, Campos KOM. Análise econômica do tratamento de tromboembolismo venoso com rivaroxabana em comparação com enoxaparina seguida de verfarina sob a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar brasileiro. *J Bras Econ Saúde* 2017; 9(1): 109-21.

<sup>19</sup> Sanofi-Aventis. Clexane. Bula de medicamento. 2015

<sup>20</sup> Kaatz S, Ahmad D, Spyropoulos AC, Schulman S; Subcommittee on Control of Anticoagulation. Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2015;13(11):2119-26.

<sup>21</sup> Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM, Goodacre S, Wells PS, Stevenson MD, et al. Diagnosis of DVT: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence- Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e351S-e418S.

<sup>22</sup> Nita M et al. Avaliação de Tecnologias em Saúde – Evidência Clínica, Análise Econômica e Análise De Decisão. Artmed. Porto Alegre, 2010

<sup>23</sup> Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. DIRETRIZES METODOLÓGICAS: Análise de Impacto Orçamentário - Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

<sup>24</sup> REBRATS. Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde. Disponível em: <<http://rebrats.saude.gov.br/instrumentos-complementares?download=114:planilha-brasileira-de-impacto-orcamentario-de-tecnologias-da-saude>>. Acesso em: 01 nov. 2018.

<sup>25</sup> Banco Central do Brasil. Disponível em: <<https://www.bcb.gov.br/pt-br/#!/home>>. Acesso em fevereiro de 201.

- <sup>26</sup> Renni MJP, Cerqueira MH, Trugilho IDA, Junior MLCA, Marques MA, Koch HA. Mecanismos do tromboembolismo venoso no câncer: uma revisão da literatura. *J Vasc Bras.* 2017 Out.-Dez.; 16(4):308-313.
- <sup>27</sup> Romualdi E, Ageno W. Management of recurrent venous thromboembolism in cancer patients. *Thromb Res.* 2016;140 Suppl 1:S128-31.
- <sup>28</sup> Mandalá M, Barni S, Prins M, et al. Acquired and inherited risk factors for developing venous thromboembolism in cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a prospective trial. *Annals of Oncology* 2010; 21: 871–876.
- <sup>29</sup> Onitilo AA, Doi S, Engel JM, et al. Clustering of venous thrombosis events at the start of tamoxifen therapy in breast cancer: A population-based experience. *Thrombosis Research* 2011; doi:10.1016/j.thromres.2011.11.02577.
- <sup>30</sup> Short NJ, Connors JM. New Oral Anticoagulants and the Cancer Patient. *The Oncologist.* 2014; 19:82-93.