

## Custo-Efetividade de Fondaparinux em Pacientes com Síndrome Coronariana Aguda sem Supradesnivelamento do ST

*Cost-Effectiveness of Fondaparinux in Patients with Acute Coronary Syndrome without ST-Segment Elevation*

Camila Pepe<sup>1</sup>, Márcio Machado<sup>2</sup>, Alexandre Olimpio<sup>2</sup>, Rui Ramos<sup>3</sup>

MedInsight Evidências<sup>1</sup>, São Paulo, SP; GlaxoSmithKline Brasil Ltda<sup>2</sup>, Rio de Janeiro, RJ; Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia<sup>3</sup>, São Paulo, SP – Brasil

### Resumo

**Fundamento:** O uso combinado de agentes antitrombóticos, antiplaquetários e estratégias invasivas na síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do ST (SCAsSST) reduz eventos cardiovasculares. O fondaparinux demonstrou equivalência à enoxaparina na redução de eventos cardiovasculares, porém com menor índice de sangramento nos pacientes que usaram fondaparinux.

**Objetivo:** Avaliar o custo-efetividade de fondaparinux versus enoxaparina em pacientes com SCAsSST no Brasil a partir da perspectiva econômica do Sistema Único de Saúde (SUS).

**Métodos:** Um modelo de decisão analítico foi construído para calcular os custos e consequências resultantes dos tratamentos comparados. Os parâmetros do modelo foram obtidos do estudo OASIS-5 (N = 20.078 pacientes com SCAsSST randomizados para fondaparinux ou enoxaparina). O desfecho avaliado foi um composto de eventos cardiovasculares (isto é, morte, infarto agudo do miocárdio, isquemia refratária e sangramentos graves) nos dias 9, 30 e 180 pós-SCAsSST. Foram avaliados todos os custos diretos de tratamento e eventos relacionados à SCAsSST. O ano da análise foi 2010 e os custos foram descritos em reais (R\$).

**Resultados:** No dia 9, o custo de tratamento por paciente foi R\$ 2.768 para fondaparinux e R\$ 2.852 para enoxaparina. Aproximadamente 80% do custo total foram associados a tratamentos invasivos. Os custos com medicamentos representaram 10% do custo total. As taxas combinadas de eventos cardiovasculares e de sangramentos maiores foram 7,3% e 9,0% para fondaparinux e enoxaparina, respectivamente. Análises de sensibilidade confirmaram os resultados iniciais do modelo.

**Conclusão:** O fondaparinux para tratamento de pacientes com SCAsSST é superior à enoxaparina em termos de prevenção de novos eventos cardiovasculares com menor custo. (Arq Bras Cardiol 2012;99(1):613-622)

**Palavras-chave:** Síndrome coronariana aguda; anticoagulantes/uso terapêutico; anticoagulantes/efeitos adversos; análise de custo-efetividade.

### Abstract

**Background:** The combined use of antithrombotic agents, antiplatelet agents and invasive strategies in acute coronary syndrome without ST-segment elevation (ACSWSTE) reduces cardiovascular events. Fondaparinux has demonstrated equivalence to enoxaparin in reducing cardiovascular events, but with a lower rate of bleeding in patients using fondaparinux.

**Objective:** Evaluate the cost-effectiveness of fondaparinux versus enoxaparin in patients with ACSWSTE in Brazil from the economic perspective of the Brazilian Unified Health System (SUS).

**Methods:** A decision analytic model was constructed to calculate the costs and consequences of the compared treatments. The model parameters were obtained from the OASIS-5 study (N = 20,078 patients with ACSWSTE randomized to fondaparinux or enoxaparin). The target outcome consisted of cardiovascular events (i.e., death, myocardial infarction, refractory ischemia and major bleeding) on days 9, 30 and 180 after ACSWSTE. We evaluated all direct costs of treatment and ACSWSTE-related events. The year of the analysis was 2010 and the costs were described in reais (R\$).

**Results:** On day 9, the cost of treatment per patient was R\$ 2,768 for fondaparinux and R\$ 2,852 for enoxaparin. Approximately 80% of total costs were associated with invasive treatments. The drug costs accounted for 10% of the total cost. The combined rates of cardiovascular events and major bleeding were 7.3% and 9.0% for fondaparinux and enoxaparin, respectively. Sensitivity analyses confirmed the initial results of the model.

**Conclusion:** The use of fondaparinux for the treatment of patients with ACSWSTE is superior to that of enoxaparin in terms of prevention of further cardiovascular events at lower cost. (Arq Bras Cardiol 2012;99(1):613-622)

**Keywords:** Acute coronary syndrome; anticoagulants/therapeutic use; anticoagulants/adverse effects; enoxaparin/therapeutic use; enoxaparin/adverse effects; cost benefits analysis.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Márcio Machado •

Estrada dos Bandeirantes, 8464, Jacarepaguá. CEP 22783-110, Rio de Janeiro, RJ - Brasil

E-mail: marcio.m.machado@gsk.com; m.machado@utoronto.ca

Artigo recebido em 05/09/11; revisado em 06/09/11; artigo aceito em 18/01/12.

## Introdução

No Brasil, assim como nos países desenvolvidos, a doença cardiovascular é principal causa de morte<sup>1,2</sup>. Segundo dados do Ministério da Saúde, em 2005, as doenças cardiovasculares foram responsáveis por aproximadamente um terço dos óbitos no Brasil<sup>3</sup>.

A Síndrome Coronariana Aguda (SCA) engloba um conjunto de manifestações clínicas que refletem um quadro de isquemia miocárdica aguda, incluindo três formas principais: angina instável e Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) com ou sem elevação do segmento ST (sST). Nos Estados Unidos, a angina instável é a causa cardiovascular mais comum de internação hospitalar, sendo também a responsável pela maioria das internações em unidades coronarianas<sup>4</sup>.

O processo fisiopatológico mais comumente associado à SCA envolve a ruptura de uma placa aterosclerótica inflamada que leva à formação de trombo intravascular com oclusão parcial ou total da luz da artéria coronária<sup>5</sup>. Para que esse processo ocorra, há ativação da cascata de coagulação do sangue, onde o fator X ativado transforma a protrombina em trombina que atua na conversão de fibrinogênio em fibrina e, por fim, resultando na formação do trombo<sup>6</sup>. Em razão disso, a terapia antitrombótica é fundamental no manuseio clínico da SCA.

Medicamentos que interferem na formação do trombo, tais como heparinas não fracionadas (HNF – por exemplo, heparina sódica) e heparinas de baixo peso molecular (HPBM – por exemplo, enoxaparina, dalteparina e nadroparina) demonstraram reduzir morbimortalidade no tratamento de SCA, à custa de um aumento na incidência de complicações hemorrágicas<sup>7</sup>. Em ensaios clínicos avaliando pacientes com SCA sem supradesnívelamento de ST, os resultados obtidos tanto com a nadroparina como com a dalteparina foram semelhantes a HNF<sup>8,9</sup>. No entanto, a utilização de enoxaparina avaliada em revisão sistemática que envolveu 22 mil pacientes foi mais efetiva do que a HNF em prevenir eventos maiores como morte e infarto não fatal<sup>10</sup>.

Vários estudos já demonstraram uma associação entre redução de eventos cardiovasculares e aumento de sangramento, o que motiva a procura por novos fármacos mais seguros em relação a eventos hemorrágicos<sup>11</sup>.

O fondaparinux é um pentassacarídeo sintético que inibe seletivamente o fator X ativado da cascata de coagulação. Inicialmente aprovado para uso na profilaxia de trombose venosa profunda em pacientes submetidos à cirurgia ortopédica, o fondaparinux tem sido amplamente estudado como alternativa às heparinas no tratamento da SCA. Apresenta como benefícios a administração em dose única diária, o fato de não induzir trombocitopenia causada por heparina e não necessitar de controle de anticoagulação. Além disso, quando comparado à enoxaparina, no cenário da SCA sST, o fondaparinux demonstrou uma redução significativa nos sangramentos maiores (2,2% vs 4,1%; HR = 0,52; IC 95%: 0,44 a 0,61; p < 0,001) e menor custo de tratamento<sup>12</sup>.

Com base nos estudos que demonstram uma eficácia comparável entre fondaparinux e enoxaparina no tratamento

da SCA, porém com uma redução de eventos hemorrágicos com fondaparinux, o objetivo do presente estudo foi determinar a relação de custo-efetividade do fondaparinux comparado à enoxaparina no tratamento de pacientes com SCAsSST sob a perspectiva econômica do Ministério da Saúde do Brasil, gestor do Sistema Único de Saúde (SUS). Ou seja, avaliar essa relação considerando os custos diretos do tratamento dessa condição no cenário do SUS.

## Métodos

### Tipo de estudo e intervenções

O tipo de estudo aplicado foi a modelagem matemática (isto é, árvore de decisão analítica) e Análise de Custo-Efetividade (ACE). Para o desenvolvimento do modelo matemático foi elaborada a seguinte comparação: tratar os pacientes com SCAsSST com fondaparinux (2,5 mg subcutâneo 1 vez ao dia) versus enoxaparina (1 mg/kg 2 vezes ao dia). A perspectiva econômica adotada foi a do SUS.

### População-alvo

As características dos pacientes da análise farmacoeconômica são idênticas àqueles que foram avaliados no principal ensaio clínico dos medicamentos aqui comparados (ver item “Dados clínicos e de segurança do modelo”). Com isso, a população analisada foi composta por pacientes hospitalizados com sintomas de SCAsSST (isto é, IAM sST e angina instável), com idade a partir de 60 anos e composta por ambos os sexos.

### Desenho do modelo

Para a estimativa da relação de custo-efetividade dos tratamentos, foi elaborado um modelo computacional que simula o número esperado de eventos e os custos resultantes para cada opção terapêutica em comparação. Nesse modelo, o horizonte de tempo analisado foi de 9, 30 ou 180 dias após administração dos tratamentos. Não foi aplicada nenhuma taxa de desconto porque o horizonte temporal é inferior a um ano.

Todos os pacientes começam no modelo em um único momento: pacientes hospitalizados que são diagnosticados com SCAsSST. A partir disso, o paciente segue o tratamento padrão da SCAsSST a diferenciar-se por fondaparinux ou enoxaparina e, ao final do horizonte temporal, estimam-se quantos pacientes tiveram cada um dos desfechos de interesse. Sendo esses: óbito, IAM, isquemia refratária e sangramentos maiores.

O esquema representando a árvore de decisão utilizada para avaliar os custos e consequências do tratamento a partir do diagnóstico da SCAsSST está apresentado na figura 1. O fluxo de tratamento é aquele recomendado pelas diretrizes clínicas do Colégio Americano de Cardiologia<sup>13</sup>.

Os pacientes diagnosticados com SCAsSST são, portanto, tratados inicialmente com ácido acetilsalicílico (AAS), clopidogrel e terapia anticoagulante (fondaparinux ou enoxaparina). O paciente poderia seguir por uma estratégia invasiva precoce, realizando angiografia coronariana, ou através da estratégia conservadora. Considera-se o uso de

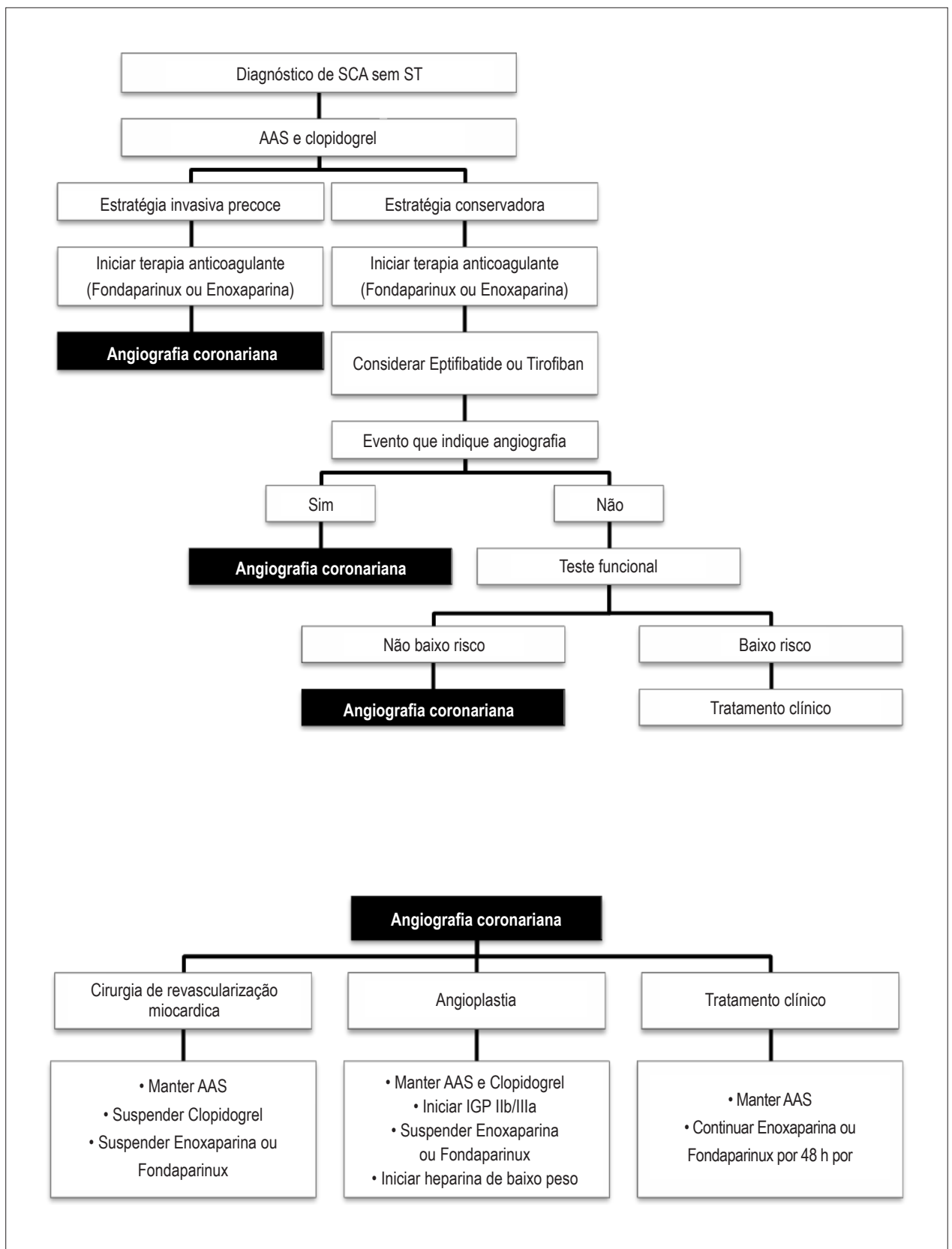


Fig. 1 – Esquema representando a árvore de decisão utilizada para medir os custos e consequências de tratamento a partir do diagnóstico da Síndrome Coronariana Aguda sem elevação do segmento ST.

inibidores de glicoproteína IIb/IIIa em ambas as estratégias de tratamento (conservadora e invasiva). Caso não se tenha um evento que indique angiografia coronariana, faz-se um teste funcional como forma de estratificação de risco. Se o resultado for de baixo risco coronariano, o paciente fará somente tratamento clínico. Caso contrário, o paciente fará angiografia coronariana.

Após a realização da angiografia coronariana, os pacientes podem fazer Cirurgia de Revascularização Miocárdica (CRM), angioplastia do vaso alvo ou tratamento clínico. Caso faça CRM, suspende-se o uso de clopidogrel, anticoagulante e mantém-se apenas o AAS. Se fizer angioplastia, mantém-se AAS, clopidogrel e inicia-se o tratamento com inibidores de glicoproteína e HPBM. Além disso, suspende-se o tratamento com anticoagulante. No caso do tratamento clínico, o paciente mantém AAS, clopidogrel e continua o anticoagulante por 48 horas. As probabilidades de transição para cada momento do modelo matemático foram obtidas a partir de Mehta e cols.<sup>14</sup> e estão descritas na tabela 1.

#### Dados clínicos e de segurança usados no modelo

O modelo matemático reflete exatamente os resultados do estudo clínico randomizado OASIS-5<sup>12</sup>. O estudo OASIS-5 teve como objetivo primário demonstrar a não inferioridade da fondaparinux quando comparada a enoxaparina, em pacientes com SCAsST, com relação à redução de desfecho combinado de morte, IAM ou isquemia refratária no dia 9. Outro objetivo primário foi relacionado à segurança, ou seja, redução de sangramento maior. Os esquemas de tratamento corresponderam a fondaparinux 2,5 mg, uma vez ao dia ou enoxaparina 1 mg/kg/dose, duas vezes ao dia em tratamento médio de cinco dias, ambos por via subcutânea.

O desfecho principal de redução de morte, IAM ou isquemia refratária em nove dias foi similar entre os grupos (5,8% fondaparinux *versus* 5,7% enoxaparina;

HR = 1,01 ; IC 95%: 0,90 a 1,13), demonstrando a não inferioridade do fondaparinux quando comparado com a enoxaparina. Quando avaliado o desfecho primário de segurança, os resultados encontrados favoreceram a utilização do fondaparinux, em razão da menor incidência de sangramento maior (2,2% *versus* 4,1%; HR = 0,52; IC 95%: 0,44 a 0,61; p < 0,001).

Os dados que avaliaram em 180 dias os desfechos secundários de eventos isolados demonstraram menor incidência de mortalidade (5,8% *versus* 6,5%; HR = 0,89; IC 95%: 0,80 a 1,00; p = 0,05) e menor incidência de morte e IAM (10,5% *versus* 11,4%; HR = 0,92; IC 95%: 0,84 a 1,00; p = 0,05) no grupo fondaparinux. Os dados clínicos e de segurança utilizados no estudo foram detalhados na tabela 2.

#### Uso de recursos e custos de tratamento

A presente análise farmacoeconômica contempla apenas os custos médicos diretos, que são de interesse do SUS. Os custos não médicos ou indiretos não foram incluídos na análise. As categorias de custos analisadas foram: a) custos com os medicamentos, b) custos dos exames e eventos, e c) custos dos serviços hospitalares.

Custos com medicamentos foram obtidos através do Banco de Preços do Ministério da Saúde<sup>15</sup>, exceto para o fondaparinux, onde foi utilizado o preço de fábrica incidido de 17% de imposto sobre circulação de mercadorias e serviços (ICMS)<sup>16</sup>. Ao custo de tratamento com fondaparinux foi aplicado o coeficiente de adequação de preços (CAP, 22,5%) para vendas no ambiente público de saúde. Todos os custos resultantes de exames laboratoriais e de imagem, assim como custos relacionados a eventos de sangramentos e AVC foram selecionados a partir do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP)<sup>17</sup> em referência a procedimentos realizados em 2009. A tabela 3 apresenta os recursos médicos avaliados na análise farmacoeconômica e seus respectivos valores monetários.

**Tabela 1 – Probabilidades de transição entre as etapas do tratamento da síndrome coronariana aguda sem elevação do segmento ST**

Transição	Probabilidade	Fonte
Diagnóstico – Estratégia invasiva precoce – Angiografia	14,11% <sup>1</sup>	Mehta e cols. <sup>14</sup> , 2007
Diagnóstico – Estratégia conservadora	85,89% <sup>2</sup>	
Estratégia conservadora – Evento que indique angiografia – Angiografia	22,89% <sup>3</sup>	Mehta e cols. <sup>14</sup> , 2007
Estratégia conservadora – Evento que não indique angiografia (Teste funcional)	77,11% <sup>2</sup>	
Teste funcional – Não baixo risco – Angiografia	55,84% <sup>4</sup>	Mehta e cols. <sup>14</sup> , 2007
Teste funcional – Tratamento clínico	44,16% <sup>2</sup>	
Angiografia coronariana – Cirurgia de revascularização miocárdica	13,81% <sup>5</sup>	Mehta e cols. <sup>14</sup> , 2007
Angiografia coronariana – Angioplastia	43,91% <sup>6</sup>	
Angiografia coronariana – Tratamento clínico	42,28% <sup>2</sup>	

<sup>1</sup> Fração de pacientes dos dois grupos que fizeram angiografia dentro de 24 horas. [(1.414 + 1.420)/20.078]; <sup>2</sup> Pacientes que não foram para outro(s) braço(s); <sup>3</sup> Proporção do número de pacientes que fizeram angiografia em até 48 horas em relação ao total de angiografias ponderado pela razão de pessoas que não foram para a angiografia antes. [(1.976 + 1.972/20.078) / 85,89%]; <sup>4</sup> Número total de pacientes que fizeram angiografia menos os que fizeram em até 48 horas em relação ao total de pacientes ponderado pela razão de pessoas que não foram para angiografia antes. [(14.206 - 2.834 - 3.948)/20.078] / (85,89% \* 77,11%); <sup>5</sup> Proporção de número de pacientes que fizeram CRM em relação aos que seguiram para angiografia. [1.862 / 14.206]; <sup>6</sup> Proporção de número de pacientes que fizeram angioplastia em relação aos que seguiram para angiografia. [6.238 / 14.206]

**Tabela 2 – Eficácia e segurança de fondaparinux e enoxaparina no tratamento da síndrome coronariana aguda sem elevação do segmento ST**

	Enoxaparina		Fondaparinux	
	N	%	N	%
<b>Total</b>	10.021	100%	10.057	100%
<b>9 Dias</b>				
Morte	186	1,9%	177	1,8%
Infarto do miocárdio	264	2,6%	263	2,6%
Acidente vascular cerebral	45	0,4%	37	0,4%
Sangramento maior	412	4,1%	217	2,2%
Morte, infarto do miocárdio, isquemia refratária, ou sangramento maior (desfecho combinado)	905	9,0%	737	7,3%
<b>30 Dias</b>				
Morte	352	3,5%	295	2,9%
Infarto do miocárdio	411	4,1%	387	3,8%
Acidente vascular cerebral	95	0,9%	74	0,7%
Sangramento maior	494	4,9%	313	3,1%
Morte, infarto do miocárdio, isquemia refratária, ou sangramento maior (desfecho combinado)	1.238	12,4%	1.025	10,2%
<b>180 Dias</b>				
Morte	638	6,4%	574	5,7%
Infarto do miocárdio	635	6,3%	606	6,0%
Acidente vascular cerebral	161	1,6%	127	1,3%
Sangramento maior	569	5,7%	417	4,1%
Morte, infarto do miocárdio, isquemia refratária, ou sangramento maior (desfecho combinado)	1.698	16,9%	1.493	14,8%

*Estudo OASIS-5<sup>12</sup>.*

Considerou-se que os pacientes em tratamento com fondaparinux fazem uso diário de 2,5 mg. Com a enoxaparina foram utilizadas doses de 1 mg/kg 2 vezes ao dia. A duração do tratamento com anticoagulante no modelo foi de cinco dias para os pacientes que seguem para o tratamento clínico, e dois dias e meio para os que seguem para angioplastia ou cirurgia de revascularização miocárdica. Adicionalmente, o paciente faz uso de 100 mg de AAS por dia, 300 mg de clopidogrel no primeiro dia e 75 mg nos outros dias do tratamento até o final do horizonte de análise.

O custo com os inibidores de glicoproteína (IGP IIb/IIIa) foi calculado a partir de suas doses de ataque e de manutenção. A dose de ataque do tirofiban foi de 0,4 mcg/kg/min durante 30 minutos e dose de manutenção de 0,1 mcg/kg/min por 48-96 horas. O abciximab foi utilizado em dose de ataque de 0,25 mg/kg e dose de manutenção de 0,125 mcg/kg/min durante 12 horas. O tempo de tratamento considerado foi de 72 horas para o tirofiban (média entre 48 e 96 horas) e 12 horas para o abciximab. A proporção de pessoas que utilizaram cada um dos IGP foi calculada a partir do artigo de Jolly e cols.<sup>18</sup>, onde 18% dos pacientes usaram IGP, sendo 73% tirofiban e 27% abciximab.

O custo relacionado à ocorrência de sangramentos maiores foi associado ao tempo de permanência de sete

dias em UTI, totalizando R\$ 3.320,46. Além disso, foram computados no custo três unidades de concentrado de hemácias no valor total de R\$ 159,27. O custo do episódio agudo de AVC foi estimado em R\$ 2.604,33, levando em consideração 4,5 diárias hospitalares, três dias em UTI, exames laboratoriais e de imagem necessários ao diagnóstico e acompanhamento. Custos relacionados ao IAM foram obtidos pelo estudo de Ribeiro e cols.<sup>19</sup> e ajustados para valores atuais (total R\$ 7.960,06).

#### **Análises de custo-efetividade e impacto orçamentário**

A avaliação econômica do emprego do fondaparinux versus enoxaparina foi calculada por meio da Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI), dado pela razão entre a diferença de custos e benefícios obtidos com a utilização de cada medicação.

Também foi calculado o impacto orçamentário para o SUS quanto ao uso de fondaparinux ou enoxaparina no tratamento de SCAsSST. Para isso, foi obtido o número total de atendimentos hospitalares no SUS por angina de peito (CID10 I20) ou infarto agudo do miocárdio (CID10 I21) durante o ano 2009<sup>20</sup>. Nesse caso, foi simulado o uso de fondaparinux ou enoxaparina nos atendimentos hospitalares acima descritos e calculado impacto orçamentário de cada comparador.

**Tabela 3 – Recursos médicos utilizados no modelo matemático e seus respectivos valores monetários**

Recursos médicos	Unidade	Valor unitário	Fonte
<b>Medicamentos</b>			
Fondaparinux (seringa)	2,5 mg	R\$ 10,46	CMED
Enoxaparina (ampola)	60 mg	R\$ 5,19	BPS
Clopidogrel (comprimido)	75 mg	R\$ 0,91	BPS
Ácido acetilsalicílico (comprimido)	100 mg	R\$ 0,01	BPS
Tirofiban (ampola)	50 mg	R\$ 596,00	BPS
Abciximab (ampola)	10 mg	R\$ 1.471,87	CMED
Heparina não fracionada (ampola)	5mg	R\$ 4,41	BPS
<b>Exames e procedimentos*</b>			
0211020060 teste de esforço / teste ergométrico	1 un	R\$ 31,26	SIGTAP
0205010032 ecocardiografia transtorácica	1 un	R\$ 42,38	SIGTAP
0210010029 angiografia de arco aórtico	1 un	R\$ 137,01	SIGTAP
0406030014 angioplastia coronariana	1 un	R\$ 3.585,76	SIGTAP
0406010927 revascularização miocárdica c/ extracorpórea	1 un	R\$ 10.216,32	SIGTAP
<b>Eventos*</b>			
<b>Acidente Vascular Cerebral</b>			
0206010079 tomografia computadorizada do crânio	1 un	R\$ 98,79	SIGTAP
0205010040 ultrassonografia doppler colorido de vasos	1 un	R\$ 40,17	SIGTAP
0211020036 eletrocardiograma	1 un	R\$ 5,15	SIGTAP
0204030170 radiografia de torax (pa)	1 un	R\$ 6,92	SIGTAP
0205010032 ecocardiografia transtorácica	1 un	R\$ 42,38	SIGTAP
0202020380 hemograma completo	1 un	R\$ 4,11	SIGTAP
0202010473 dosagem de glicose	1 un	R\$ 1,85	SIGTAP
0202010317 dosagem de creatinina	1 un	R\$ 1,85	SIGTAP
0202010694 dosagem de uréia	1 un	R\$ 1,85	SIGTAP
0202010635 dosagem de sódio	1 un	R\$ 1,86	SIGTAP
0202010600 dosagem de potássio	1 un	R\$ 1,86	SIGTAP
0211080020 gasometria	1 un	R\$ 2,99	SIGTAP
0202020134 tempo de tromboplastina parcial ativada	1 un	R\$ 5,77	SIGTAP
0202020142 tempo e atividade da protrombina	1 un	R\$ 2,73	SIGTAP
0202120023 determinação direta e reversa de grupo ABO	1 un	R\$ 1,37	SIGTAP
0202010295 dosagem de colesterol total	1 un	R\$ 1,85	SIGTAP
0202010678 dosagem de triglicérides	1 un	R\$ 3,51	SIGTAP
0202020290 dosagem de fibrinogênio	1 un	R\$ 4,60	SIGTAP
0303080094 custo diário de internação hospitalar	1 un	R\$ 182,27	SIGTAP
0303040149 tratamento de acidente vascular cerebral (UTI)	1 un	R\$ 485,23	SIGTAP
<b>Infarto Agudo do Miocárdio</b>			
Hospitalização e tratamento farmacológico	Est.	R\$ 1.957,36	Ribeiro e cols. <sup>19</sup> , 2005
Consultas médicas	Est.	R\$ 242,55	Ribeiro e cols. <sup>19</sup> , 2005
Exames laboratoriais	Est.	R\$ 220,50	Ribeiro e cols. <sup>19</sup> , 2005
Exames de traçados de imagem	Est.	R\$ 525,81	Ribeiro e cols. <sup>19</sup> , 2005
Cateterismo ambulatorial	Est.	R\$ 605,53	Ribeiro e cols. <sup>19</sup> , 2005
<b>Sangramentos</b>			
0303040076 tratamento conservador de hemorragia (UTI)	1 un	R\$ 474,35	SIGTAP
0212020013 deleucocitação de concentrado de hemácias	1 un	R\$ 45,00	SIGTAP
0306020068 transfusão de concentrado de hemácias	1 un	R\$ 8,09	SIGTAP

\* Os números referem-se aos códigos SIGTAP referentes a cada item listado; BPS - Banco de Preços em Saúde; CMED - Câmara de Regulação de Medicamentos; Qtd - Quantidade; Est - Estimativa; SIGTAP - Sistema de Gerenciamento de Tabelas e Procedimentos do SUS; Un - Unidade; UTI - Unidade de Terapia Intensiva.



### Análises de sensibilidade

Foram realizadas análises de sensibilidade univariadas para determinar o impacto da incerteza de cada parâmetro incluído no estudo farmacoeconômico. Também foi aplicada uma análise de sensibilidade probabilística por meio do uso de distribuições em substituição a parâmetros pontuais do modelo matemático. Todos os custos incluídos nas análises foram variados em  $\pm 20\%$  usando distribuições gama. Para as probabilidades de transição e de eficácia e segurança dos comparadores foram utilizadas distribuições beta. Na análise probabilística foram utilizadas mil simulações simultâneas e aleatórias de Monte Carlo (2ª ordem). Os resultados foram avaliados e classificados em: Quadrante 1 (efetividade incremental  $> 0$  e custo incremental  $> 0$ ); Quadrante 2 (efetividade incremental  $< 0$  e custo incremental  $> 0$ ); Quadrante 3 (efetividade incremental  $< 0$  e custo incremental  $< 0$ ) e Quadrante 4 (efetividade incremental  $> 0$  e custo incremental  $< 0$ ).

### Resultados

A análise de custos revelou que o tratamento de SCAsSST com fondaparinux gera menos custos quando comparado à enoxaparina. A tabela 4 descreve os resultados da análise de custos para cada horizonte temporal do estudo.

Aproximadamente 80% do custo total foi associado a tratamentos invasivos (isto é, intervenção percutânea e revascularização). Os custos com medicamentos representaram aproximadamente 10% do custo total. Para cada paciente tratado com fondaparinux, houve uma economia de R\$ 85,00, em média. Desses, a maioria (77%) dos gastos estava relacionado ao tratamento das complicações hemorrágicas. A diferença no custo dos medicamentos somente correspondeu

a 16% do custo total. Os demais custos (isto é, transfusões e eventos de IAM e AVC) representaram os demais 7% da diferença no custo total de tratamento entre os comparadores. A diferença no custo de tratamento entre fondaparinux e enoxaparina manteve-se praticamente inalterada nos dias 30 e 180 após o diagnóstico de SCAsSST.

As taxas combinadas de eventos cardiovasculares e de sangramentos maiores (isto é, benefício líquido) foram 7,3% e 9,0% para fondaparinux e enoxaparina, respectivamente. Os resultados permaneceram praticamente inalterados nos dias 30 e 180 pós-SCAsSST. Com os dados de eficácia do estudo OASIS-5 (tabela 2), avaliou-se a RCEI entre fondaparinux e enoxaparina. O tratamento da SCAsSST com fondaparinux foi superior (isto é, menor custo e maior benefício em termos de redução de eventos combinados de óbito, IAM, isquemia refratária e sangramentos graves).

Após modificar cada parâmetro do estudo em  $\pm 20\%$  do seu valor original, as análises de sensibilidade univariadas não revelaram variáveis que pudessem modificar o resultado encontrado. Análises probabilísticas também foram conduzidas e revelaram que aproximadamente 99,9% das simulações confirmaram que fondaparinux foi melhor que enoxaparina em relação ao custo-efetividade incremental. A figura 2 apresenta o diagrama de nuvens resultante da análise de sensibilidade probabilística.

O número total de internações no SUS em 2009 foi de 99.642 para angina de peito (CID10 I20) e 66.994 para infarto agudo do miocárdio (CID10 I21). A análise de impacto orçamentário estimou que o uso de fondaparinux, em vez de enoxaparina, para tratamento de pacientes com SCAsSST resultaria em uma economia aproximada de R\$ 16,7 milhões

**Tabela 4 – Resultados da análise de custos com fondaparinux e enoxaparina no tratamento da síndrome coronariana aguda sem elevação do segmento ST**

Horizonte	Composição dos custos	Fondaparinux	Enoxaparina	Diferença
9 dias	<b>Medicamentos</b>			
	Antitrombótico	R\$ 41,46	R\$ 55,24	R\$ 13,48
	Clopidogrel	R\$ 10,34	R\$ 10,34	R\$ -
	Ácido acetilsalicílico	R\$ 0,06	R\$ 0,06	R\$ -
	Inibidores de glicoproteína	R\$ 216,41	R\$ 216,41	R\$ -
	<b>Exames</b>			
	Teste funcional	R\$ 48,76	R\$ 48,76	R\$ -
	Angiografia coronariana	R\$ 96,94	R\$ 96,94	R\$ -
	Cirurgia de revascularização miocárdica	R\$ 947,44	R\$ 947,44	R\$ -
	Angioplastia	R\$ 1.114,05	R\$ 1.114,05	R\$ -
	<b>Eventos</b>			
	Infarto do miocárdio	R\$ 208,16	R\$ 209,71	R\$ 1,54
	AVC	R\$ 9,58	R\$ 11,69	R\$ 2,11
	Sangramentos maiores	R\$ 71,65	R\$ 136,52	R\$ 64,87
	Transfusão	R\$ 2,80	R\$ 4,99	R\$ 2,19
<b>TOTAL</b>		<b>R\$ 2.767,98</b>	<b>R\$2.852,17</b>	<b>R\$ 84,19</b>
30 dias	<b>TOTAL</b>	<b>R\$ 2.925,15</b>	<b>R\$ 3.026,77</b>	<b>R\$ 101,62</b>
180 dias	<b>TOTAL</b>	<b>R\$ 3.273,32</b>	<b>R\$ 3.372,87</b>	<b>R\$ 99,55</b>

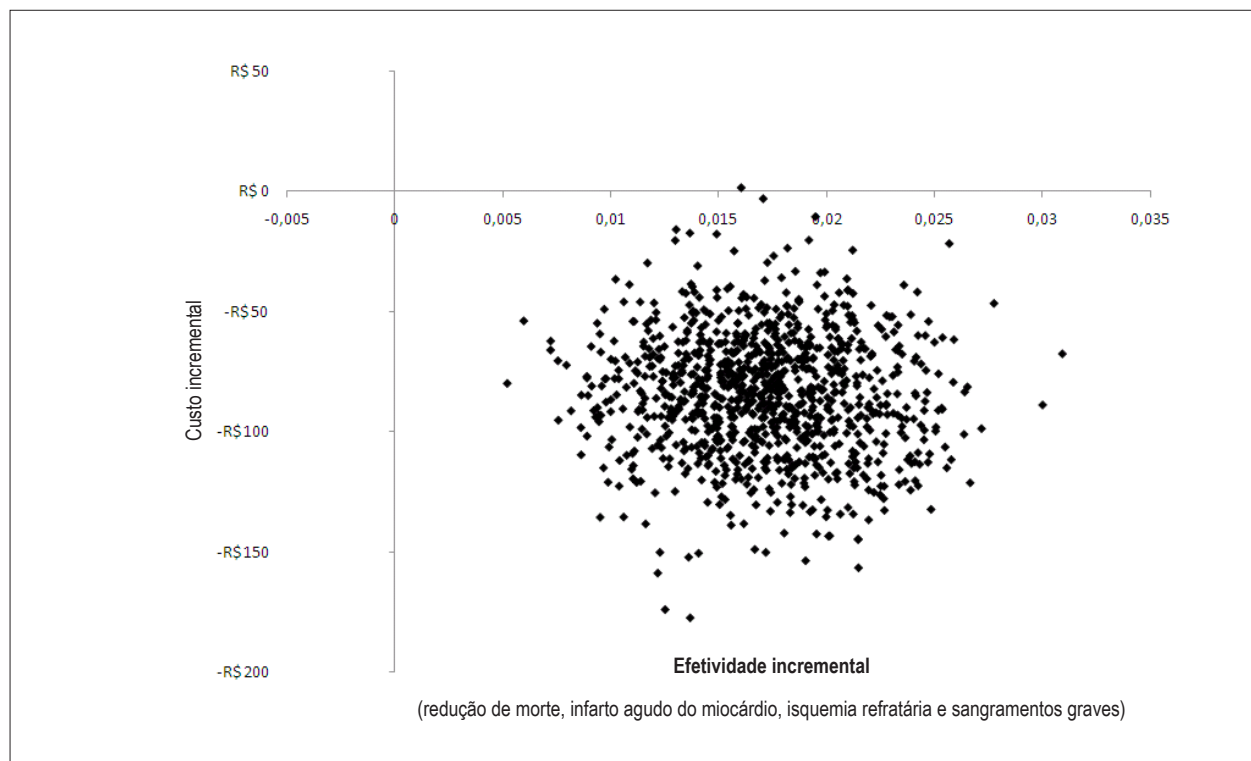


Fig. 2 – Diagrama de nuvens resultante da análise de sensibilidade probabilística.

para o SUS anualmente. A redução no impacto orçamentário ao SUS, após cinco anos de substituição dos medicamentos (constante a 20% ao ano), pode alcançar R\$ 85 milhões, e o componente medicamento isolado também gera redução de despesas para o SUS na cifra de R\$ 2,3 milhões ao ano.

## Discussão

As ACE e impacto orçamentário foram elaboradas para avaliação crítica de fondaparinux *versus* enoxaparina em pacientes com SCAsSST, em relação à não inferioridade da redução de desfecho combinado de óbito, IAM e isquemia refratária e a superioridade na redução de sangramentos maiores. O objetivo foi estimar o potencial de benefícios clínicos e econômicos na comparação direta entre os dois fármacos, para auxiliar a tomada de decisão de médicos e gestores no cenário do SUS.

O estudo OASIS-5, no qual o presente modelo de custo-efetividade foi espelhado, caracteriza-se como um ensaio clínico com mais de 20 mil pacientes, multicêntrico, com total de 576 centros, em 41 países, incluindo o Brasil que incluiu 831 pacientes em diferentes etnias. Apresentou também maior tempo de seguimento (180 dias após o diagnóstico de SCAsSST) entre os estudos realizados até o momento, atendeu todos os critérios de qualidade metodológica, para comparação direta entre fondaparinux e enoxaparina em pacientes com SCAsSST, em relação à redução de desfecho combinado de morte, IAM ou isquemia refratária e superioridade na redução de sangramentos maiores<sup>12</sup>. Essas

características conferem ao estudo OASIS-5 validade interna/externa e robustez estatística para generalização e aplicação dos resultados no cenário assistencial do SUS.

A ACE demonstrou que o emprego do fondaparinux é uma estratégia atrativa (isto é, apresentou menor custo e maior benefício) em todos os cenários de comparação com enoxaparina. O fondaparinux foi capaz de reduzir não somente o custo total de tratamento de SCAsSST (influenciado pela redução de eventos de sangramentos graves), mas também o custo da própria terapia antitrombótica. A substituição da enoxaparina por fondaparinux no tratamento de SCAsSST é simples, segura, efetiva, utiliza a mesma via de administração e não requer nenhum recurso médico-hospitalar adicional.

O impacto orçamentário de tal substituição pode chegar a R\$ 85.000.000,00 de economia para o SUS em cinco anos. Portanto, os dados descritos aqui podem direcionar uma melhor alocação de recursos dentro do sistema de saúde e gerar, aos beneficiários do SUS, acesso direto a medicamentos de eficácia comprovada e menor custo para o setor de saúde público brasileiro.

Em conformidade com os resultados apresentados aqui, outras avaliações econômicas ao redor do mundo também demonstraram a melhor relação de custo-efetividade da fondaparinux em comparação à enoxaparina em pacientes hospitalizados com SCAsSST<sup>21-23</sup>.

As análises de sensibilidade univariada e multivariada confirmam o resultado econômico favorável da opção de



substituição de enoxaparina por fondaparinux. Em outras palavras, mesmo se considerarmos possíveis variações nos parâmetros analisados no modelo matemático, existe praticamente 100% de probabilidade de fondaparinux reduzir custos com menos evento adversos que a enoxaparina.

A certeza probabilística de custo-efetividade do fondaparinux sobre enoxaparina se dá essencialmente pelo grande poder estatístico do estudo OASIS-5. Como previamente mencionado, além de reduzir eventos e custos associados a sangramentos graves, fondaparinux tem custo de tratamento de SCAsSST inferior à enoxaparina, o que também corrobora para a robustez do resultado econômico encontrado.

Independentemente do uso do CAP (isto é, desconto para vendas ao governo), o custo de tratamento com fondaparinux ainda assim continua inferior ao da enoxaparina (R\$ 53,88 versus R\$ 55,24, respectivamente). Vale ressaltar que o preço de enoxaparina utilizado é derivado do Banco de Preços do Ministério da Saúde, ou seja, é o preço de compra governamental que contém descontos comerciais e CAP (quando aplicável).

Adicionalmente, o custo médio dos serviços hospitalares prestados em 2009 no SUS (isto é, dados de vida real) foi de R\$ 3.090,83 para o CID10 I20 (angina de peito) e R\$ 2.707,84 para I21 (infarto agudo do miocárdio)<sup>20</sup>. Os valores são muito próximos aos custos de tratamentos de SCAsSST estimados na presente análise farmacoeconômica, o que também faz referência à precisão das análises e qualidades dos dados avaliados aqui.

### Limitações

A presente análise apresenta algumas limitações técnicas e metodológicas. Por se tratar de uma simulação matemática de um ensaio clínico, o resultado apresentado pode apresentar variações na prática clínica real, onde as características dos pacientes hospitalizados podem variar significativamente. Portanto, é correto afirmar que a prescrição da fondaparinux apresenta impacto econômico positivo em comparação à enoxaparina somente nas condições dos pacientes avaliados no estudo OASIS-5 (isto é, população de interesse na análise econômica). Qualquer transferência dos resultados econômicos para pacientes com características diferentes (isto é, maior gravidade da doença, outras comorbidades, idade inferior a 50 anos, ou com quadro de AVC recente) deve ser feita com cautela. Estudos futuros irão determinar o custo-efetividade de fondaparinux em pacientes com características clínicas e demográficas diferentes.

Similarmente, a análise também possui limitações quanto à sua estimativa econômica. Os valores utilizados nos cálculos fazem referência a valores de remuneração (ou reembolso) da Tabela SUS/SIGTAP, que em muitos casos são acrescidos outros valores de remuneração durante a realização de um procedimento (por exemplo, angioplastia coronariana), onde usualmente são incluídos diárias de UTI, medicamentos de alto custo, materiais especiais etc. Da mesma forma, é comum observar na prática diária que esses valores de remuneração são em sua maioria insuficientes para cobrir os custos reais de um procedimento específico. Portanto, os custos de tratamento de SCAsSST calculados na presente análise podem estar

subestimados quando observada a perspectiva econômica da gestão hospitalar. Entretanto, essa limitação não interfere na escolha ou resultado de custo-efetividade apresentado.

Outro ponto importante diz respeito ao uso de fondaparinux durante a Intervenção Coronariana Percutânea (ICP). De acordo com o estudo OASIS-5, o uso de fondaparinux durante a intervenção coronariana necessitaria de mais estudo. Especificamente, haveria a possibilidade que a heparina não fracionada adjuvante per-procedimento fosse necessária, o que poderia aumentar o risco de sangramento no local de acesso.

O recente estudo THE FUTURA/OASIS-8, entretanto, avaliou a segurança de dois regimes de HNF durante ICP, em pacientes com SCAsSST, de alto risco, inicialmente tratados com fondaparinux<sup>24</sup>. Os desfechos principais mensurados foram ocorrência de sangramento maior ou menor e complicações vasculares no sítio de acesso até 48 horas após a ICP. O desfecho primário ocorreu em 4,7% dos pacientes randomizados no grupo de dose baixa de HNF (50 U/kg) versus 5,8% no grupo de dose-padrão de HNF (85 U/kg ou 60 U/kg caso usassem IGP IIb/IIIa), não havendo, portanto, diferença entre os grupos (*Odds Ratio* [OR] = 0,80; 95% de intervalo de confiança [IC]: 0,54 – 1,19  $p = 0,27$ ). A taxa de sangramento maior também não foi diferente entre os grupos. A taxa de trombo de cateter foi muito baixa (0,5% no grupo da dose baixa e 0,1% no grupo da dose padrão,  $p = 0,15$ ) e não alcançaram significância estatística.

### Conclusão

Considerando que o sangramento grave está associado ao aumento de mortalidade em pacientes com SCAsSST, existe, portanto, a necessidade de buscar novos anticoagulantes que atuam seletivamente na cascata de coagulação. O fondaparinux, um inibidor seletivo do fator Xa, está associado a um menor índice de sangramento. Além disso, é prescrito em dose única diária, independentemente do peso do paciente, e apresenta menor custo de tratamento. Por essas características, deve ser considerado como uma opção custo-efetiva para o tratamento de pacientes com SCAsSST.

Em conclusão, o tratamento com fondaparinux é pelo menos tão eficaz quanto o tratamento com enoxaparina, aliado a menor custo direto, gerando impacto positivo na economia do SUS.

### Potencial Conflito de Interesses

Declararam possuir conflito de interesses o Dr. Alexandre Olimpio e o Dr. Márcio Machado, que são funcionários da GSK. A Sra. Camila Pepe e o Dr. Rui Ramos declaram que recebem honorários por palestras.

### Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado por Glaxo SmithKline Brasil (GSK - Brasil).

### Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

## Referências

1. Grech ED, Ramsdale DR. Acute coronary syndrome: unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction. *BMJ*. 2003;326(7401):1259-61.
2. Souza e Silva NA. Saúde cardiovascular na era tecnológica. *Arq Bras Cardiol*. 2004;83(6):453-5.
3. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Saúde Brasil 2007: Perfil de mortalidade do brasileiro. [Acesso em 2011 jan 19]. Disponível em [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/coletiva\\_saude\\_061008.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/coletiva_saude_061008.pdf).
4. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB Trial. Thrombolysis in Myocardial Ischemia. *Circulation*. 1994;89(4):1545-56.
5. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med*. 1992;326(4):242-50.
6. Furie B, Furie BC. Molecular and cellular biology of blood coagulation. *N Engl J Med*. 1992;326(12):800-6.
7. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, Weitz JI, Ginsberg JS, Yusuf S. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet*. 2000;355(9219):1936-42.
8. Comparison of two treatment durations (6 days and 14 days) of a low molecular weight heparin with a 6-day treatment of unfractionated heparin in the initial management of unstable angina or non-Q wave myocardial infarction: FRAX.I.S. (FRAXiparine in Ischaemic Syndrome). *Eur Heart J*. 1999;20(21):1553-62.
9. Klein W, Buchwald A, Hillis SE, Monrad S, Sanz G, Turpie AG, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease. Fragmin in unstable coronary artery disease study (FRIC). *Circulation*. 1997;96(1):61-8.
10. Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V, Antman EM, Cohen M, Goodman SC, et al. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST Segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview. *JAMA*. 2004;292(1):89-96.
11. Rao SV, O'Grady K, Pieper KS, Granger CB, Newby LK, Van de Werf F, et al. Impact of bleeding severity on clinical outcomes among patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2005;96(9):1200-6.
12. Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators, Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006;354(14):1464-76.
13. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(7):e1-157.
14. Mehta SR, Granger CB, Eikelboom JW, et al. Efficacy and safety of fondaparinux versus enoxaparin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: results from the OASIS-5 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(18):1742-51.
15. Ministério da Saúde. Banco de preços em saúde. [Acesso em 2010 out 5]. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id\\_area=939](http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id_area=939)
16. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Lista de preços de medicamentos. [Acesso em 2010 out 15]. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/monitora/precos.htm>.
17. Ministério da Saúde. Sistema de gerenciamento de procedimentos, medicamentos e OPS do SUS. [Acesso em 2010 out 5]. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
18. Jolly SS, Faxon DP, Fox KA, Afzal R, Boden WE, Widimsky P, et al. Efficacy and safety of fondaparinux versus enoxaparin in patients with acute coronary syndromes treated with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors or thienopyridines: results from the OASIS 5 (Fifth Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(5):468-76.
19. Ribeiro R, Mello R, Melchior R, Dill JC, Hohmann CB, Lucchese AM, et al. Custo anual do manejo da cardiopatia isquêmica crônica no Brasil: perspectiva pública e privada. *Arq Bras Cardiol*. 2005;85(1):3-8.
20. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS. Datasus. Informações epidemiológicas e morbidade. [Acesso em 2011 jan 19]. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0205>.
21. Latour-Perez J, de-Miguel-Balsa E. Cost effectiveness of fondaparinux in non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Pharmacoeconomics*. 2009;27(7):585-95.
22. Maxwell CB, Holdford DA, Crouch MA, Patel DA. Cost-effectiveness analysis of anticoagulation strategies in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Ann Pharmacother*. 2009;43(4):586-95.
23. Sculpher MJ, Lozano-Ortega G, Sambrook J, Palmer S, Ormanidhi O, Bakhai A, et al. Fondaparinux versus Enoxaparin in non-ST-elevation acute coronary syndromes: short-term cost and long-term cost-effectiveness using data from the Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators (OASIS-5) trial. *Am Heart J*. 2009;157(5):845-52.
24. Steg PG, Jolly SS, Mehta SR, Afzal R, Xavier D, Rupprecht HJ, et al; FUTURA/OASIS-8 Trial Group. Low-dose vs standard-dose unfractionated heparin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes treated with fondaparinux: the FUTURA/OASIS-8 randomized trial. *JAMA*. 2010;304(12):1339-1349.