

# Custo-efetividade do cateter balão farmacológico SeQuent®Please para reestenose coronariana intra-stent sob a perspectiva da saúde pública brasileira

*Cost-effectiveness of SeQuent®Please drug eluting balloon catheter for in-stent coronary restenosis under the Brazilian public health perspective*

Marco Vugman Wainstein<sup>1</sup>, Luciana Lopes Mensor<sup>2</sup>, Vanessa Teich<sup>3</sup>, Marcela Junqueira Brunelli<sup>3</sup>

## Palavras-chave:

reestenose coronariana intra-stent, angioplastia coronária, cateter balão farmacológico, Sistema Único de Saúde brasileiro

## Keywords:

in-stent coronary restenosis, coronary angioplasty, drug eluting balloon catheter, Brazilian Public Health System

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar a custo-efetividade do cateter balão com paclitaxel (SeQuent®Please) no tratamento da reestenose coronariana intra-stent convencional, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS) do Brasil. **Métodos:** Foi elaborado modelo de Markov comparando-se o cateter balão farmacológico com estratégias padronizadas no SUS e disponíveis aos pacientes, mesmo que judicialmente, incluindo angioplastia por balão convencional, angioplastia com implante de stent metálico e stent farmacológico com paclitaxel. **Resultados:** Em todos os cenários, razões de custo-efetividade incrementais (RCEI) mostraram-se inferiores ao limite de 3 vezes o PIB *per capita* brasileiro em 2012. Na comparação com o stent farmacológico, resultados mostraram economia de recursos financeiros. **Conclusão:** Angioplastia coronariana com cateter balão recoberto com paclitaxel para tratamento da reestenose intra-stent metálico, comparada à angioplastia com balão convencional apresentaria custo adicional no orçamento do SUS, porém sua incorporação poderia viabilizar uma melhora importante no manejo da reestenose intra-stent, além de agregar valor terapêutico significativo aos pacientes sofrendo desta enfermidade.

## ABSTRACT

**Objectives:** To evaluate the cost-effectiveness of paclitaxel eluting catheter (SeQuent®Please) for bare metal in-stent coronary restenosis in the perspective of the Brazilian Public Health System (SUS). **Methods:** A Markov model was developed to compare the drug-eluting balloon catheter with the standard of care alternatives available at SUS, even by lawsuits, including uncoated balloon angioplasty, angioplasty with bare metal stent implant and with paclitaxel-eluting stents with paclitaxel. **Results:** In all scenarios, the incremental cost-effectiveness ratios (ICER) have shown to be lower than 3 times the Brazilian GDP per capita in 2012. In the comparison with drug-eluting stents, results have shown cost-savings. **Conclusion:** Coronary angioplasty with paclitaxel coated balloon catheter for bare metal in-stent restenosis, compared to conventional angioplasty, would present additional costs for SUS budget, although its incorporation enable remarkably better management of in-stent restenosis, besides to aggregate important therapeutic effect for the patients suffering this sort of illness.

Recebido em 07/08/2013 – Aprovado para publicação em: 28/08/2013

1 Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.

2 Laboratórios B.Braun S/A, São Gonçalo, Brasil.

3 MedInsight, São Paulo, Brasil.

Fontes de financiamento: o presente estudo foi integralmente financiado por Laboratórios B.Braun S.A., que participou do seu desenho, da coleta, análise e interpretação dos dados bem como da redação do manuscrito.

Conflito de interesses: Marco V. Wainstein recebeu honorários de consultoria do fabricante do produto, B.Braun Melsungen AG.; Luciana L. Mensor trabalha em Laboratórios B.Braun S.A., detentor do registro do produto no Brasil; Vanessa Teich e Marcela J. Brunelli trabalham na MedInsight Decisions in Healthcare, empresa que desenvolveu os modelos econômicos e conduziu as análises de custo-efetividade apresentadas no artigo, mediante contrato com os Laboratórios B.Braun S.A.

Endereço para correspondência: Av. Eugênio Borges 1092. São Gonçalo, Rio de Janeiro – CEP: 24751-000. E-mail: lucianamensor@gmail.com

## Introdução

As doenças cardiovasculares lideram índices de morbidade e mortalidade no mundo, sendo a doença arterial coronariana causa de elevados gastos em saúde (Stocker & Kearney, 2004), (IBGE, 2002). O tratamento percutâneo da doença coronariana é um método estabelecido e utilizado com frequência para revascularização do miocárdio desde 1977 (Grüntzig *et al.*, 1979) e os *stents* coronários são usados desde 1986 para prevenir o fechamento do vaso durante tais procedimentos, já que aumentam artificialmente a luz do vaso e reduzem da taxa de incidência de reestenose angiográfica, com ocorrência reportada de 30 a 40% (Serruys *et al.*, 2006). Inúmeros dispositivos vêm sendo desenvolvidos e utilizados desde então na prática clínica para aprimorar os resultados e reduzir as complicações imediatas associadas (oclusão do vaso, infarto do miocárdio e realização de cirurgia) e tardias (reestenose e nova revascularização) (Anderson *et al.*, 2002). No entanto, mesmo com a colocação ótima, a taxa de reestenose intra-stent (RIS), que é um fenômeno de hiperplasia neointimal decorrente do próprio dispositivo, associado à resposta cicatricial e inflamatória do organismo à colocação da endoprótese, varia entre 10% e 50%, dependendo do *stent* utilizado (Neri-Souza *et al.*, 2004).

Dessa forma, a RIS é tida como problema desafiador na Cardiologia Intervencionista e no manejo da doença coronariana. Tal condição pode ocorrer de 6 a 9 meses após a colocação do dispositivo (Moliterno, 2005) e sua estratégia de tratamento depende fundamentalmente da extensão da lesão (Mehran *et al.*, 1999). Apesar de diversos dispositivos e abordagens estarem atualmente disponíveis no mercado, não há consenso sobre a melhor alternativa para a RIS. Podem ser utilizadas a angioplastia por balão (Mintz *et al.*, 1998), a colocação de um novo *stent* intra-stent convencional (Alfonso *et al.*, 2000) ou farmacológico (Gómez-Hospital *et al.*, 1999) e o cutting balloon (Giuliano *et al.*, 2005), além de procedimentos como a aterectomia direcionada (Meyer *et al.*, 1993) ou a rotacional (Mintz *et al.*, 1992), (Sharma *et al.*, 1998), a braquiterapia (Hoffman *et al.*, 2000), a angioplastia a laser (Moreira *et al.*, 1997) e por fim a revascularização cirúrgica (Brick *et al.*, 2004), aplicada em casos de alta complexidade clínica e angiográfica (Centemero *et al.*, 2004) e com frequência mais reduzida (Adlam *et al.*, 2012).

Evidências recentes mostram que o cateter balão farmacológico recoberto por paclitaxel e iopramida (SeQuent®Please, B.Braun Melsungen AG) aplicado ao tratamento da reestenose coronariana intra-stent é uma abordagem segura e que reduz revascularizações repetidas, além de reduzir a necessidade de uso do clopidogrel, quando comparado a dispositivos convencionais, com resultados sustentados após 5 anos de acompanhamento (Scheller *et al.*, 2012). O revestimento de iopramida neste tipo de dispositivo torna o paclitaxel mais

biodisponível e o libera diretamente na parede vascular, facilitando a inibição de crescimento da neointima coronariana, inclusive em áreas de acesso mais dificultado, como vasos pequenos ou tortuosos (Schnorr *et al.*, 2011), (Liistro *et al.*, 2012). Desta forma, uma concentração local mais efetiva do medicamento é atingida com pouquíssima exposição sistêmica (Scheller *et al.*, 2004). Atualmente, no Brasil não há alternativa disponível no SUS para o tratamento da reestenose intra-stent além do cateter balão convencional e do *stent* metálico, ambos já considerados como obsoletos. Neste artigo, também se discutiu a viabilidade da incorporação do cateter balão eluidor de paclitaxel no tratamento da reestenose coronariana intra-stent convencional, sob a perspectiva do SUS, por meio de uma análise de custo-efetividade que o compara às tecnologias atualmente disponíveis no sistema.

## Métodos

Foi realizada uma análise de custo-efetividade, comparando quatro estratégias de tratamento da reestenose coronariana intra-stent convencional por intervenção percutânea: a) angioplastia coronariana com cateter balão eluidor de paclitaxel (SeQuent®Please) – intervenção proposta para incorporação; b) angioplastia coronariana com cateter balão convencional, sendo este o cenário base, por ser a alternativa padronizada no Sistema Único de Saúde (SUS); c) angioplastia coronariana com *stent* farmacológico recoberto por paclitaxel, cenário alternativo elaborado, por ser fornecido por ações judiciais impetradas contra o SUS; e d) angioplastia coronariana com *stent* convencional, cenário alternativo elaborado, pelo fato deste dispositivo estar incluso no rol do SUS e que há um subgrupo de pacientes com vaso de calibre maior do que 3 milímetros que poderiam se beneficiar com esta alternativa.

## Descrição do modelo

Para a estimativa dos custos e desfechos dos tratamentos, foi elaborado um modelo de Markov que simulou o tratamento da condição e a ocorrência de eventos devido à reestenose intra-stent. O modelo foi composto de estados de saúde e suas possíveis transições, dentro das probabilidades atribuídas às mesmas, e projetado em sequência cronológica com a finalidade de identificar problemas e respaldar as tomadas de decisão, considerando aspectos relacionados aos custos de procedimentos e tratamentos (Bremaud, 1999). Os estados de saúde eleitos para comporem as transições do modelo compõem o MACE (Major Adverse Cardiovascular Events) relacionado à reestenose intra-stent e foram retirados dos estudos clínicos que formam a base do modelo econômico (ensaios clínicos randomizados), ou seja, a literatura científica correlata também avalia como desfecho primário a ocorrência de tais eventos. São eles: a) infarto agudo do miocárdio (IAM); b) acidente vascular cerebral (AVC); c) revascularização do vaso-alvo

(RVA); d) pós-revascularização sem evento e; e) morte. O desfecho clínico considerado foi "Ano de vida salvo".

A figura 1 descreve a representação gráfica do Modelo de Markov utilizado, com as transições dos pacientes entre os estados de saúde pré-estabelecidos.

### Parâmetros gerais do modelo

Foram considerados ciclos mensais, ou seja, a cada mês foram analisadas as transições dos pacientes entre os estados de saúde descritos, nos horizontes de tempo de cinco e dez anos, como forma de refletirem a evolução da condição clínica da doença.

Como a análise extrapola o período de um ano, tanto valores de custo quanto de efetividade foram descontados ao seu valor no momento presente, de acordo com uma taxa padrão. Foi aplicada, portanto, uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos a partir do segundo ano da análise. A aplicação da taxa de desconto segue as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde (Brasil, 2009).

### Dados de eficácia clínica

Para determinação das probabilidades de transição incluídas no modelo, foi realizada revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados publicados até Fevereiro de 2013, por meio de buscas nas bases de dados Pubmed/MEDLINE, EMBASE e Cochrane Library de estudos avaliando uso do cateter balão eluidor de paclitaxel no tratamento da reestenose intra-stent convencional. Quatro diferentes cenários foram considerados: 1) cateter balão eluidor de paclitaxel *versus* cateter balão convencional; 2) cateter balão eluidor de paclitaxel *versus* stent farmacológico; 3) cateter balão eluidor de paclitaxel *versus* stent convencional; 4) cateter balão eluidor de

paclitaxel *versus* stent convencional em pacientes com vasos >3 mm. Para cada uma das comparações, diferentes estudos foram considerados (Tabela 1).

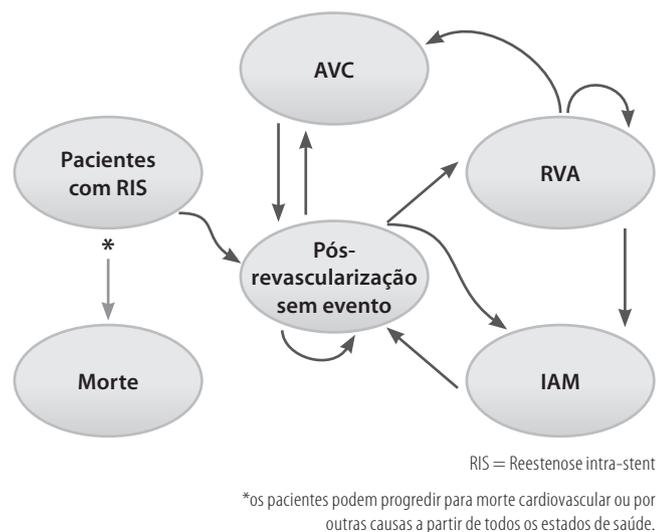
Os dados de eficácia do cenário cateter balão convencional (Scheller *et al.*, 2006) reproduzem resultados apresentados para os seis meses até o primeiro ano de seguimento e até completar cinco anos (Scheller *et al.*, 2012), respectivamente. Para o cenário do stent farmacológico, os dados reproduzem resultados apresentados durante um ano de seguimento (Unverdorben *et al.*, 2009). Já no cenário que considera novo stent convencional intra-stent convencional, como não existem estudos comparando diretamente o procedimento de colocação de novo stent convencional com o cateter balão eluidor de paclitaxel, os dados de comparação indireta reproduzem grupos de tratamento da RIS que envolviam angioplastia por balão comparado à colocação de stent convencional, inclusive com análise em subgrupo de pacientes com diâmetro de vaso > 3mm, tendo-se observado redução significativa na incidência de revascularizações do vaso-alvo (Alfonso *et al.*, 2003). Os percentuais relativos de redução dos eventos foram aplicados sobre os riscos de ocorrência de eventos observados no grupo de pacientes utilizando cateter balão convencional (Scheller *et al.*, 2006), (Scheller *et al.*, 2012), assumindo-se que os grupos de pacientes elegíveis em ambos os estudos seriam equivalentes. Desta forma, foi estimado o risco de eventos que teria sido observado no grupo tratado com um novo stent convencional caso este procedimento tivesse sido diretamente comparado ao cateter balão eluidor de paclitaxel (SeQuent®Please).

Todas as probabilidades de transição foram calculadas como probabilidades mensais, porém seus valores variavam a cada seis meses da análise, em função do grau de detalhamento das informações disponíveis. A conversão das probabilidades foi aplicada conforme a fórmula a seguir, de acordo com os horizontes de análise dos estudos considerados para cada comparação: Probabilidade\_mensal =  $1 - (1 - \text{Probabilidade}_n \text{ meses})^{(1/n)}$

### Dados de custo

Foram considerados na análise apenas custos diretos, conforme dados do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP, 2012), da tabela DATASUS (DATASUS, 2012) e do custo de aquisição dos dispositivos (por valor de compra do dispositivo realizada pelo Governo para atendimento de demandas judiciais ou valor proposto pelo fabricante para incorporação do mesmo pelo SUS).

Diferentes períodos de uso do medicamento clopidogrel (antiagregante plaquetário) foram atribuídos, conforme o cenário em análise: 3 meses para o SeQuent®Please (B.Braun, 2013), 6 meses para o Stent farmacológico (Unverdorben *et al.*, 2009), 9 meses para o Stent convencional (Alfonso *et al.*,



**Figura 1** Estrutura do modelo de Markov.

**Tabela 1** Dados de eficácia dos estudos clínicos considerados

<b>Cenário 1 - Cateter Balão Farmacológico versus Cateter Balão Convencional</b>				
<b>Desfechos (0 a 6 meses)</b>	<b>SQP</b>	<b>CBC</b>	<b>P valor</b>	<b>Referência</b>
RVA	0	23%	0,02	Scheller 2006 <sup>10</sup>
IAM	0	4%	0,33	Scheller 2006 <sup>10</sup>
AVC	0	0	-	Scheller 2006 <sup>10</sup>
Morte	0	0	-	Scheller 2006 <sup>10</sup>
<b>Desfechos (6 a 12 meses)</b>	<b>SQP</b>	<b>CBC</b>	<b>P valor</b>	<b>Referência</b>
RVA	0	0	0,02	Scheller 2006 <sup>10</sup>
IAM	4%	4%	0,56	Scheller 2006 <sup>10</sup>
AVC	0	4%	0,33	Scheller 2006 <sup>10</sup>
Morte	4%	0	0,33	Scheller 2006 <sup>10</sup>
<b>Desfechos (12 a 48 meses)</b>	<b>SQP</b>	<b>CBC</b>	<b>P valor</b>	<b>Referência</b>
RVA	9,3%	38,9%	0,004	Scheller 2012 <sup>11</sup>
IAM	9,3%	14,8%	0,510	Scheller 2012 <sup>11</sup>
AVC	9,3%	9,3%	1,000	Scheller 2012 <sup>11</sup>
Morte	9,3%	14,8%	0,938	Scheller 2012 <sup>11</sup>
<b>Cenário 2 - Cateter Balão Farmacológico versus Stent Farmacológico</b>				
<b>Desfechos (12 meses)</b>	<b>SQP</b>	<b>SF</b>	<b>P valor</b>	<b>Referência</b>
RVA	6,3%	15,4%	0,15	Unverdorben 2009 <sup>12</sup>
IAM	0	1,5%	0,99	Unverdorben 2009 <sup>12</sup>
AVC	0	0	-	Unverdorben 2009 <sup>12</sup>
Morte	3%	4,6%	0,98	Unverdorben 2009 <sup>12</sup>
<b>Cenários 3 e 4 - Cateter Balão Farmacológico versus Stent Convencional</b>				
<b>Desfechos (12 meses)</b>	<b>CBC</b>	<b>SC</b>	<b>P valor</b>	<b>Referência</b>
RVA	44%	55%	0,25	Alfonso 2003 <sup>13</sup>
IAM	6%	13%	0,15	Alfonso 2003 <sup>13</sup>
AVC	0%	0%	-	Alfonso 2003 <sup>13</sup>
Morte	8%	7%	0,80	Alfonso 2003 <sup>13</sup>

RVA - revascularização vaso-alvo; IAM - infarto agudado miocárdio; AVC - acidente vascular-cerebral; SQP - SeQuent Please; CBC - cateter balão convencional; SF - stent farmacológico; SC - stent convencional

2003) e 12 meses para o cateter balão convencional (Ministério da Saúde, 2013). O custo considerado para o clopidogrel foi de R\$ 0,50 por comprimido, totalizando R\$ 15,00 mensais, conforme SIGTAP (SIGTAP, 2012). Para o custo atribuído no modelo ao grupo cateter balão convencional, considerou-se o valor total do procedimento de angioplastia coronariana (código 0406030014) da tabela DATASUS (DATASUS, 2012), que contempla todos os insumos extras e instrumentos necessários incluindo o dispositivo e totaliza R\$ 3.585,39. Para os cenários da análise que consideram procedimentos percutâneos com implante de *stent* farmacológico ou de SeQuent®Please, foi considerado o custo do procedimento percutâneo no valor de R\$ 3.585,39 (DATASUS, 2012), além do custo de aquisição dos dispositivos, uma vez que a colocação dos mesmos é realizada por angioplastia coronariana e necessitam dos mesmos insumos, instrumentos e equipamen-

tos contemplados em tal procedimento, do mesmo modo em que se realizam as intervenções com cateter balão convencional. Para o custo de aquisição do *stent* farmacológico, foi considerado o valor de compra do dispositivo realizada pelo Governo para atendimento de demandas judiciais, conforme Pregão n° 00107/2012 (ComprasNET, 2012), disponibilizado no ComprasNet (portal de compras oficial do Governo Federal), enquanto que o custo de aquisição referente ao SeQuent®Please considera o valor proposto pelo fabricante para incorporação do mesmo pelo SUS. Os custos dos procedimentos relacionados ao tratamento do acidente vascular cerebral e do de infarto agudo do miocárdio foram obtidos do DATASUS (DATASUS, 2012) e totalizaram R\$ 1.144,30 e R\$ 1.712,98, respectivamente, correspondendo ao valor real pago pelo sistema de saúde.

**Tabela 2** Custos dos dispositivos e procedimentos

Recursos de saúde	Custo Unitário	Custo Total
Cateter Balão Convencional	R\$ 3.585,39	R\$ 3.585,39
Stent Farmacológico	R\$ 4.495,45	R\$ 8.080,84*
SeQuent®Please	R\$ 4.700,00	R\$ 8.285,39*
Stent Convencional	R\$ 5.334,22	R\$ 5.334,22

\* Custo total corresponde ao valor unitário do dispositivo somado ao custo do procedimento de angioplastia coronariana (R\$ 3.585,39).

Todos os custos dos dispositivos e procedimentos incluídos nas análises estão apresentados na Tabela 2.

### Análise dos dados

Foram calculados o custo esperado e o desfecho clínico considerado para cada cenário proposto, a partir das informações de custos unitários por tratamento e de dados de efetividade dos dispositivos extraídos da literatura científica. Os resultados comparativos foram medidos pela razão de custo-efetividade incremental (RCEI), relativa às tecnologias avaliadas.

Custo incremental:  $\Delta C = \text{Custo Nova Intervenção} - \text{Custo Comparadores}$

Efetividade incremental:  $\Delta E = \text{Efetividade Nova Intervenção} - \text{Efetividade Comparadores}$

$$RCEI = \Delta C / \Delta E$$

Para estimar com mais precisão o impacto na expectativa de vida das diferentes estratégias, foram conduzidas análises de sensibilidade univariadas e análises probabilísticas pelo método de Monte Carlo com mil simulações aleatórias. O modelo e as análises foram elaborados utilizando o programa Treeage Software Inc., versão 13.1.0.0, 2013.

## Resultados

### Análise econômica

O desfecho "Anos de Vida salvos", nos dois horizontes de tempo de 5 e 10 anos, geraram duas razões de custo-efetividade incremental (RCEI) para cada comparador analisado. Os resultados são apresentados nas Tabelas 3 e 4.

Foram considerados como limites de disposição a pagar valores de 1 a 3 vezes o PIB per capita no Brasil em 2012 (entre R\$ 22.402,00 e R\$ 67.206,00) (IBGE, 2013), cenários que indicam resultados "bastante custo-efetivos" e "custo-efetivos", respectivamente.

### SeQuent®Please versus Cateter Balão Convencional

A RCEI calculada para o horizonte de tempo de 5 anos resultou em R\$ 26.891,86 por ano de vida salvo. Considerando o limite de 3 vezes o valor PIB per capita no Brasil em 2012 (R\$ 67.206,00) pode-se dizer que o cenário é custo-efetivo.

**Tabela 3** Resultados de custo-efetividade no horizonte de tempo de 5 anos

<b>Cenário 1 - SeQuent®Please versus Cateter Balão Convencional</b>			
	SQP	CBC	Incremental
Custo total de tratamento	R\$ 9.268,99	R\$ 5.816,84	R\$ 3.452,15
Anos de vida salvos	4,32	4,19	0,13
Razão de custo-efetividade incremental (RCEI)			R\$ 26.891,86
<b>Cenário 2 - SeQuent®Please versus Stent Farmacológico</b>			
	SQP	SF	Incremental
Custo total de tratamento	R\$ 10.577,25	R\$ 13.658,49	-R\$ 3.081,22
Anos de vida salvos	4,246	4,091	0,155
Razão de custo-efetividade incremental (RCEI)			Cost-saving
<b>Cenário 3 - SeQuent®Please versus Stent convencional (Caso Base)</b>			
	SQP	SC	Incremental
Custo total de tratamento	R\$ 9.268,99	R\$ 8.352,73	R\$ 916,26
Anos de vida salvos	4,32	4,19	0,12
Razão de custo-efetividade incremental (RCEI)			R\$ 7.137,56
<b>Cenário 4 - SeQuent®Please versus Stent convencional (subgrupo de pacientes com vaso &gt; 3mm)</b>			
	SQP	SC	Incremental
Custo total de tratamento	R\$ 9.268,99	R\$ 7.187,40	R\$ 2.081,59
Anos de vida salvos	4,32	4,19	0,13
Razão de custo-efetividade incremental (RCEI)			R\$ 16.215,37

**Tabela 4** Resultados de custo-efetividade no horizonte de tempo de 10 anos

<b>Cenário 1 - SeQuent®Please versus Cateter Balão Convencional</b>			
	<b>SQP</b>	<b>CBC</b>	<b>Incremental</b>
Custo total de tratamento	R\$ 9.775,29	R\$ 5.988,69	R\$ 3.786,59
Anos de vida salvos	7,46	7,09	0,37
Razão de custo-efetividade incremental (RCEI)			R\$ 10.217,88
<b>Cenário 2 - SeQuent®Please versus Stent Farmacológico</b>			
	<b>SQP</b>	<b>SF</b>	<b>Incremental</b>
Custo total de tratamento	R\$ 12.115,72	R\$ 17.126,13	-R\$ 5.010,41
Anos de vida salvos	7,1	6,6	0,5
Razão de custo-efetividade incremental (RCEI)			Cost-saving
<b>Cenário 3 - SeQuent®Please versus Stent convencional ( Caso Base)</b>			
	<b>SQP</b>	<b>SC</b>	<b>Incremental</b>
Custo total de tratamento	R\$ 9.775,29	R\$ 8.550,02	R\$ 1.225,27
Anos de vida salvos	7,46	7,09	0,37
Razão de custo-efetividade incremental (RCEI)			R\$ 3.306,31
<b>Cenário 4 - SeQuent®Please versus Stent convencional ( subgrupo de pacientes com vaso &gt; 3mm)</b>			
	<b>SQP</b>	<b>SC</b>	<b>Incremental</b>
Custo total de tratamento	R\$ 9.268,99	R\$ 7.187,40	R\$ 2.081,59
Anos de vida salvos	4,32	4,19	0,13
Razão de custo-efetividade incremental (RCEI)			R\$ 16.215,37

Ao analisar o horizonte de tempo de 10 anos, a RCEI de R\$ 10.217,88 por ano de vida salvo mostrou-se ainda menor, onde SeQuent®Please foi bastante custo-efetivo, uma vez que se encontra abaixo do limite de uma vez o PIB per capita no Brasil (R\$ 22.402,00).

#### **SeQuent®Please versus Stent Farmacológico**

As RCEI calculadas para os horizontes de tempo de 5 anos e 10 anos geraram valores *cost-saving* em todos os cenários da análise. Ou seja, o SeQuent®Please foi mais efetivo e mais barato quando comparado ao *stent* farmacológico.

#### **SeQuent®Please versus Stent convencional no Caso Base**

As RCEI calculadas para os dois horizontes de tempo da análise resultaram em R\$ 7.137,56 por ano de vida salvo em 5 anos e em R\$ 3.306,31 por ano de vida salvo em 10 anos. Desta forma, como os valores se encontram abaixo do limite de uma vez o PIB per capita no Brasil (R\$ 22.402,00), pode-se dizer que o cenário é bastante custo-efetivo em ambos horizontes de tempo da análise.

#### **SeQuent®Please versus Stent convencional no subgrupo de pacientes com vaso > 3mm**

O procedimento com SeQuent®Please proporcionou um aumento dos custos quando comparado ao procedimento de colocação de novo *stent* no caso base e também mostrou superioridade dos resultados para o desfecho de anos de

vida salvos nos pacientes tratados durante os horizontes de tempo estudados, ou seja, foi mais efetivo.

As RCEI calculadas para os dois horizontes de tempo da análise, de 5 e 10 anos, resultaram em R\$ 16.215,37 e R\$ 6.547,40, respectivamente, por ano de vida salvo, estando abaixo do limite de uma vez o PIB per capita no Brasil, sendo também considerado bastante custo-efetivo neste subgrupo de pacientes.

#### **Análises de sensibilidade**

Em todos os grupos de comparação, na análise de sensibilidade univariada, ao variar cada parâmetro por vez, as quatro variáveis que mais impactaram os modelos foram: a) o custo da angioplastia coronariana com o uso de SeQuent®Please, b) o custo da angioplastia coronariana com os demais comparadores (*stent* farmacológico e *stent* convencional), c) a taxa de desconto de desfechos clínicos e d) a taxa de descontos de custos.

Assim, ao reduzir os custos dos procedimentos com os dispositivos considerados, gerou-se um aumento nas RCEI, enquanto o aumento dos custos de tais procedimentos diminuiu as RCEI. Para as taxas de desconto de desfechos clínicos, notou-se que ao reduzir tais valores, reduziram-se também as RCEI. Para as taxas de desconto de custos, ao reduzir os valores, observou-se um aumento das RCEI.

As análises de sensibilidade probabilísticas consideraram uma distribuição de probabilidade apropriada para cada um

dos parâmetros analisados: para as taxas de desconto foram atribuídas distribuições de probabilidade Beta e para os parâmetros de custos foi atribuída uma distribuição de probabilidade de Gama. Foram realizadas 1.000 iterações e tais análises foram interpretadas através de gráficos de dispersão que indicam os possíveis resultados distribuídos em quadrantes, sendo interpretada a frequência de cada um deles, conforme Figura 2.

Tais resultados foram então avaliados e classificados em: Quadrante I (efetividade incremental > 0 e custo incremental > 0); Quadrante II (efetividade incremental < 0 e custo incremental > 0); Quadrante III (efetividade incremental < 0 e custo incremental < 0) e Quadrante IV (efetividade incremental > 0 e custo incremental < 0).

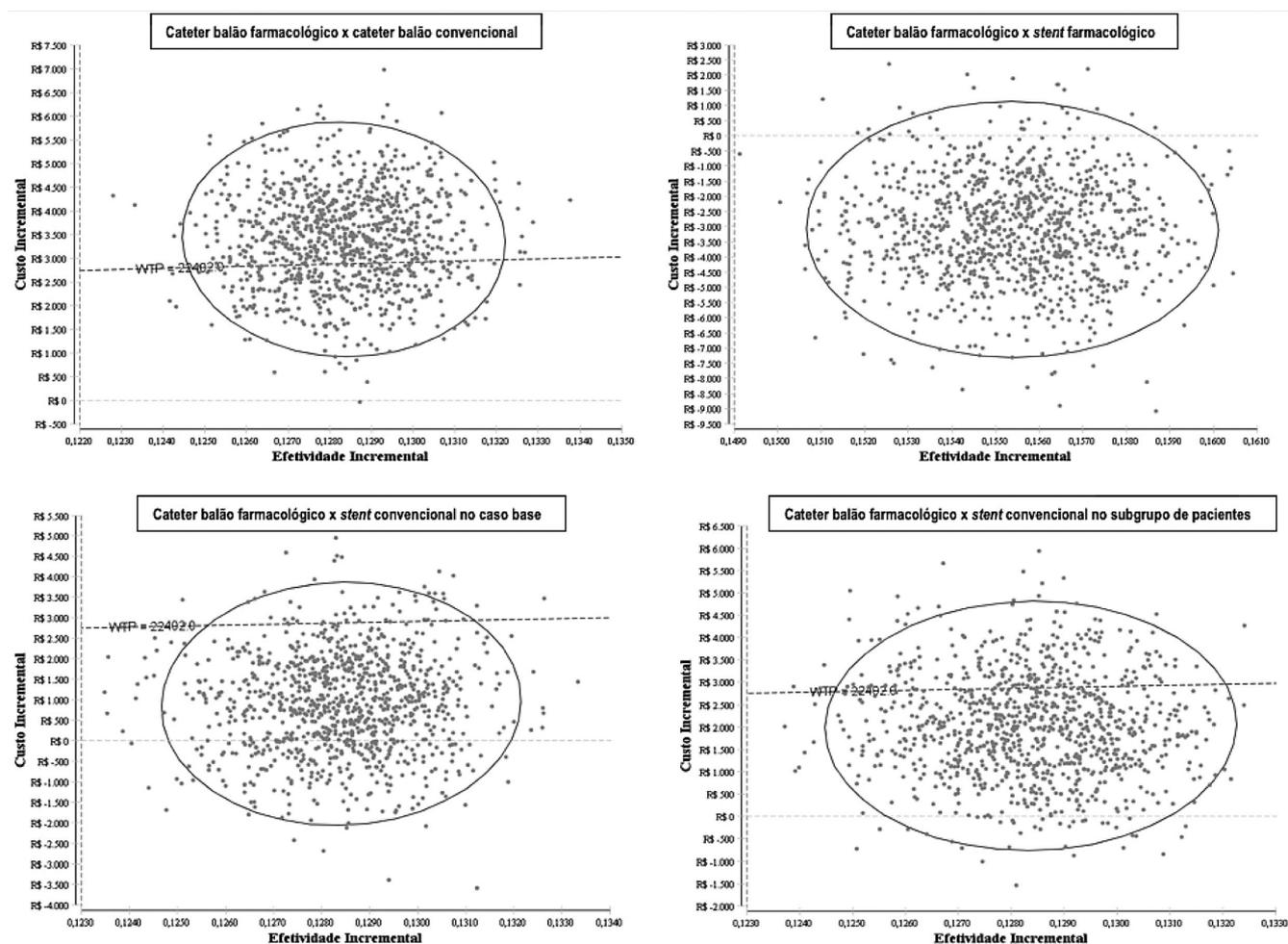
Na comparação entre SeQuent®Please e cateter balão convencional, pôde-se observar que 68,9% das iterações foram obtidas no quadrante I, com RCEI maior do que 1 vez o PIB per capita (SeQuent®Please é mais caro e mais efetivo, **cenário dominante**) e 31,0% das iterações no quadrante I, com RCEI menor do que 1 vez o PIB per capita (SeQuent®Please é mais caro e mais efetivo) e apenas 0,1% das iterações no qua-

drante IV (SeQuent®Please é mais barato e mais efetivo). Não houve resultados no quadrante II (SeQuent®Please é mais caro e menos efetivo) e nem no quadrante III (SeQuent®Please é mais barato e menos efetivo).

Na análise do comparador *stent* farmacológico, observou-se que 96,9% das iterações foram obtidas no quadrante IV (SeQuent®Please é mais barato e mais efetivo, **cenário dominante**) e 3,1% das iterações no quadrante I com RCEI menor do que 1 vez o PIB per capita. Não houve resultados no quadrante II e nem no quadrante III.

Considerando o *stent* convencional como comparador no caso base, foram observadas 71,3% das iterações no quadrante I, com RCEI menor do que 1 vez o PIB per capita (SeQuent®Please é mais caro e mais efetivo, **cenário dominante**), 23,6% das iterações no quadrante IV e 5,1% no quadrante I com RCEI maior do que 1 vez o PIB per capita (SeQuent®Please é mais caro e mais efetivo). Não houve resultados no quadrante II e nem no quadrante III.

Na análise de subgrupo, teve-se 73,9% das iterações no quadrante I, com RCEI menor do que 1 vez o PIB per capita



**Figura 2** Resultado da análise de sensibilidade probabilística considerando todos os comparadores.

ASP: Análise de sensibilidade probabilística; CB: Caso base; CA: Caso alternativo (subgrupo)

(SeQuent®Please é mais caro e mais efetivo, **cenário dominante**), 22,5% das iterações no quadrante I com RCEI maior do que 1 vez o PIB per capita e 3,6% no quadrante IV. Não houve resultados no quadrante II e nem no quadrante III.

### Análise de impacto orçamentário

Para estimar o impacto orçamentário da incorporação do SeQuent®Please ao SUS, foi definida população elegível ao tratamento a partir de dados do DATASUS (DATASUS, 2012), projetados a partir do número de procedimentos de angioplastia coronariana realizados entre os anos de 2008 e 2011. Para determinar o número anual de pacientes que apresentariam reestenose, foi considerada a taxa de prevalência espe-

rada de reestenose intra-stent convencional de 20,7% (Mattos *et al.*, 2008) (Tabela 5).

Para cálculo de custos, considerou-se que 100% dos pacientes são tratados com o novo dispositivo e, ao longo dos cinco anos de tratamento, terão custos iguais aos anos correspondentes do modelo de Markov desenvolvido. Estes custos variarão entre os comparadores considerando os procedimentos com SeQuent®Please (R\$ 9.892,89) ou com cateter balão convencional (R\$ 3.757,34).

A partir dos resultados encontrados no modelo de custo-efetividade e da população elegível estimada foi calculado o impacto orçamentário, considerando o cenário hipotético em que todos os pacientes elegíveis passa-

**Tabela 5** População elegível ao tratamento e projeção dos pacientes em tratamento a cada ano da análise

Projeção da população elegível	2014	2015	2016	2017	2018
Pacientes com colocação de stent	68.933	74.304	79.675	85.047	90.418
Casos de reestenose intra-stent	13.157	14.269	15.381	16.493	17.605
<b>Ano de acompanhamento</b>					
Ano de início do tratamento	2014	2015	2016	2017	2018
1	13.157	14.269	15.381	16.493	17.605
2	0	13.157	14.269	15.381	16.493
3	0	0	13.157	14.269	15.381
4	0	0	0	13.157	14.269
5	0	0	0	0	13.157
Total	13.157	27.426	42.807	59.300	76.904

**Tabela 6** Projeção de custos totais de tratamento (R\$) e impacto orçamentário

<b>SeQuent®Please</b>					
Ano de início do tratamento	2014	2015	2016	2017	2018
1	109.109.553,73	118.332.333,78	127.552.344,00	136.772.354,23	145.994.081,08
2	0	197.355,00	214.036,97	R\$ 230.713,92	247.390,88
3	0	0	197.355,00	R\$ 214.036,97	230.713,92
4	0	0	0	197.355,00	214.036,97
5	0	0	0	0	0
Total	109.109.553,73	118.529.688,78	127.963.735,97	137.414.460,11	146.686.222,84
<b>Cateter Balão Convencional</b>					
Ano de início do tratamento	2014	2015	2016	2017	2018
1	49.435.277,01	53.613.927,46	57.791.322,97	61.968.718,48	66.146.891,75
2	0	2.453.204,88	2.660.568,66	2.867.870,16	3.075.171,66
3	0	0	2.453.204,88	2.660.568,66	2.867.870,16
4	0	0	0	2.453.204,88	2.660.568,66
5	0	0	0	0	2.453.204,88
Total	49.435.277,01	56.067.132,35	62.905.096,52	69.950.362,18	77.203.707,12
<b>Impacto Orçamentário</b>					
Custo Incremental	R\$59.674.277	R\$62.462.556	R\$65.058.639	R\$67.464.098	R\$69.482.516

riam a ser imediatamente tratados com SeQuent®Please (Tabela 6).

Pode ser estimado, portanto, um impacto de aproximadamente R\$ 59 milhões para incorporação do SeQuent®Please ao orçamento do Sistema Único de Saúde, no primeiro ano após a incorporação.

## Discussão

O cateter balão eluidor de paclitaxel SeQuent®Please é um dispositivo registrado no Brasil desde 2010 para tratamento de estenoses coronarianas, incluindo a reestenose intra-*stent* e vem sendo utilizado com sucesso no país para o manejo da doença coronariana, majoritariamente dentro da esfera da Saúde Suplementar no Brasil, estando inclusive recomendado, por exemplo, pela Câmara Técnica Nacional de Medicina Baseada em Evidências do Sistema Unimed para o tratamento da reestenose intra-*stent* convencional (Aquino *et al.*, 2012).

Em um cenário de saúde pública brasileira onde o tratamento da reestenose intra-*stent* ainda não tem uma clara recomendação, as orientações e diretrizes internacionais acabam por ganhar força e relevância. Em 2010, a Sociedade Europeia de Cardiologia (*European Society of Cardiology Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention*) passou a recomendar que o cateter balão farmacológico (SeQuent®Please), juntamente à abordagem do *cutting ballon* e do *stent* intra-*stent*, seja considerado para o tratamento de pacientes previamente tratados com *stent* não farmacológico (Wijns *et al.*, 2010), (Scheller *et al.*, 2006), (Unverdorben *et al.*, 2009). No mesmo ano, após criteriosa revisão de todas as evidências científicas disponíveis na literatura médica até aquela data, o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) avaliou a eficácia e os custos do SeQuent®Please, comparado ao *stent* farmacológico, e a recomendação foi favorável à sua incorporação para utilização em pacientes com RIS de *stent* convencional, bem como a ser considerado como opção no tratamento da RIS independente do dispositivo previamente implantado, quando há restrições de uso da terapia antiplaquetária ou então a colocação de novos *stents* não é tecnicamente possível (NICE, 2012). As evidências mostram que a necessidade de subsequente intervenção para tratamento de estenose coronariana e a duração do uso do clopidogrel são reduzidas com o uso do SeQuent®Please comparado com o uso do *stent* farmacológico com paclitaxel. O uso do cateter balão SeQuent®Please foi ainda associado com uma economia de custo de 467 Libras por paciente comparado com o *stent* farmacológico com paclitaxel (NICE, 2012). Tudo isso se traduz em avanços no tratamento das doenças coronarianas, em especial na RIS, que pode atingir um número significativo de indivíduos.

Assim, tendo como base os resultados dos estudos clínicos avaliados por este artigo e levando-se em consideração a

qualidade da evidência disponível até o presente momento, a angioplastia coronariana utilizando o cateter balão eluidor de paclitaxel SeQuent®Please mostra-se superior em termos de eficácia e segurança em relação à angioplastia coronariana com balão convencional no tratamento da RIS. O dispositivo coronariana também se mostrou superior, em termos de eficácia e de segurança, em relação ao *stent* farmacológico com paclitaxel e ao *stent* metálico, em ambos os grupos de pacientes analisados, no tratamento da reestenose intra-*stent* não farmacológico.

Consequentemente, ao avaliar a custo-efetividade do SeQuent®Please dentro da realidade brasileira e sob a perspectiva do SUS, foi possível observar que, em todos os cenários comparativos, as RCEI calculadas mostraram resultados no mínimo custo-efetivos. Na comparação com o cateter balão convencional, as RCEI resultaram em valores inferiores ao limite de disposição a pagar de três vezes o PIB per capita, podendo ser consideradas custo-efetivas. Já na comparação indireta com a colocação de novo *stent* convencional, que seria o único dispositivo desta espécie disponibilizado pelo SUS, as RCEI calculadas nos dois casos analisados apresentaram valores abaixo do limite de uma vez PIB per capita, podendo ser consideradas como bastante custo-efetivas. Por fim, na comparação com *stent* farmacológico, mesmo sendo uma alternativa ainda não padronizada no SUS, porém acessível no país por meio de ações judiciais, o cateter balão eluidor de paclitaxel apresentou-se como mais efetivo e mais barato, gerando cenários *cost-saving* em ambos os horizontes de tempo da análise.

Adicionalmente, a análise de impacto orçamentário no cenário principal estimou uma adição esperada de custos de aproximadamente R\$ 59 milhões com a incorporação de SeQuent®Please no primeiro ano, considerando a incidência nacional estimada de RIS, o que pode ser considerado um valor factível para o SUS, dentro da gravidade e da relevância que este problema se configura para a sociedade brasileira. Ou seja, considerando os dados robustos de segurança e eficácia clínica, bem como a análise econômica de custo-efetividade e impacto orçamentário realizados, sob a perspectiva da Saúde Pública no Brasil, pode-se dizer que a incorporação do SeQuent®Please no SUS para tratamento da RIS, pode trazer benefícios impactantes para os pacientes tratados pela rede pública, atualmente sem uma alternativa mais eficiente no rol de procedimentos disponíveis para este tipo de enfermidade, sob uma perspectiva de custo relativamente baixa.

## Referências bibliográficas

- Adlam D, Evans N, Malhotra A, Midha D, Rowley F, Hutchings D, Shin M, Mole G, Stockenhuber A, Lumb M, Wordsworth J, Frantal S, Forfar JC. Repeat percutaneous coronary revascularization: indications and outcomes in a “real world” cohort. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2012 Oct 1;80(4):539-45. doi: 10.1002/ccd.23395. Epub 2012 Feb 6.

- Alfonso F, Cequier A, Zueco J, Moris C, Suárez CP, Colman T, Esplugas E, Pérez-Vizcayno MJ, Fernández C, Macaya C. Stenting the stent: initial results and long-term clinical and angiographic outcome of coronary stenting for patients with in-stent restenosis. *Am J Cardiol*. 2000 Feb 1;85(3):327-32.
- Alfonso F, Zueco J, Cequier A, Mantilla R, Bethencourt A, López-Minguez JR, Angel J, Augé JM, Gómez-Recio M, Moris C, Seabra-Gomes R, Perez-Vizcayno MJ, Macaya C; Restenosis Intra-stent: Balloon Angioplasty Versus Elective Stenting (RIBS) Investigators. A randomized comparison of repeat stenting with balloon angioplasty in patients with in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Sep 3;42(5):796-805.
- Anderson HV, Shaw RE, Brindis RG, e cols. Cardiology-national cardiovascular data registry (ACC-NCDR). *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1096-103.
- Aquino, EF, Rodrigues Junior, V, Freitas Lima, FJ, Oliveira, CAC. Avaliação de Tecnologias em Saúde – SeQuent Please: cateter balão eluidor de paclitaxel no tratamento de reestenose coronariana intrastent e em estenoses de vasos de pequeno calibre, em: Incorporação de Tecnologia em Saúde – Análise Crítica, 1ª Edição, Unimed Brasil, São Paulo, 2012.
- B.Braun. Instruções de uso do produto SeQuent Please, disponíveis no site da ANVISA: <http://www.anvisa.gov.br/scriptsweb/Tecnovigilancia/ResultadoGGTPS.asp> Acesso em: Fevereiro de 2013.
- Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde para o Ministério da Saúde. Brasília, 2009
- Bremaud, P. Markov chains: Gibbs fields, Monte Carlo simulation, and queues. New York: Springer, 1999, 444 p.
- Brick, AV. Diretrizes da cirurgia de revascularização miocárdica valvopatias e doenças da aorta. *Arq. Bras. Cardiol*. [online]. 2004, vol.82, suppl.5, pp. 1-20. ISSN 0066-782X.
- Centemero MP, Sousa AGMR, Tanajura LF, Chaves A, Faria CE, Feres F, Abizaid A, Sousa JEMR. Reestenose Intra-Stent: Como Diagnosticar, Quando Tratar e Qual o Prognóstico? *Rev Bras Cardiol Invas* 2004; 12(4): 185-192.
- ComprasNET. Portal de Compras do Governo. Ata de registro de preço de stent recoberto por fármaco ativo. Disponível em <http://comprasnet.gov.br/>. Acesso em: Outubro 2012.
- DATASUS. TABNET – Informações de saúde. Disponível em <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=02>. Acesso em: Novembro de 2012.
- Giugliano GR, Cox N, Popma J. Cutting balloon entrapment during treatment of in-stent restenosis: an unusual complication and its management. *J Invasive Cardiol* 2005;17:168-70.
- Gómez-Hospital JA, Cequier A, Fernández-Nofrerías E, Mauri J, García del Blanco B, Iráculis E, Jara F, Esplugas E. [The treatment of intra-stent restenosis. The current situation and future outlook]. [Article in Spanish] *Rev Esp Cardiol*. 1999 Dec;52(12):1130-8.
- Grüntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1979;301:61-8.
- Hoffmann R, Mintz GS. Coronary in-stent restenosis - predictors, treatment and prevention. *European Heart Journal*, 2000; 21(21):1739-1749.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Síntese de indicadores sociais 2002. [http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/monografias/GEBIS%20%20RJ/sintese\\_indic/indic\\_sociais2002.pdf](http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/monografias/GEBIS%20%20RJ/sintese_indic/indic_sociais2002.pdf) - acessado 06/08/2012
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Sala de Imprensa: Contas Nacionais Trimestrais – Indicadores de Volume e Valores Correntes. Disponível em: [http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia\\_visualiza.php?id\\_noticia=2093](http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_visualiza.php?id_noticia=2093). Acesso em: Fevereiro de 2013.
- Liistro F, Porto I, Grotti S, Ventruzzo G, Vergallo R, Bellandi G, Bolognese L. Drug-eluting balloon angioplasty for carotid in-stent restenosis. *J Endovasc Ther*. 2012 Dec;19(6):729-33. doi: 10.1583/JEVT-12-3942R.1.
- Mattos LA, Lemos Neto PA, Rassi A Jr, Marin-Neto JA, Sousa AGMR, Devito FS, et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia – Intervenção Coronária Percutânea e Métodos Adjuntos Diagnósticos em Cardiologia Intervencionista (II Edição – 2008). *Arq Bras Cardiol*;2008;91(4 supl.1):1-58.
- Mehran R et al. Angiographic patterns of in-stent restenosis. Classification and implications for long term outcome. *Circulation* 1999; 100:1872-1878.
- Ministério da Saúde. Protocolo Clínico de Síndromes Coronarianas Agudas. Disponível em [http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/visualizar\\_texto.cfm?idtxt=35115](http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/visualizar_texto.cfm?idtxt=35115). Acesso em: Fevereiro de 2013.
- Mintz GS, Potkin BN, Keren G, et al. Intravascular ultrasound evaluation of the effect of rotational atherectomy in obstructive atherosclerotic coronary artery disease. *Circulation*. 1992; 86:1383-93.
- Mintz GS, Hoffmann R, Mehran R, Pichard AD, Kent KM, Satler LF et al. In-stent restenosis: the Washington Hospital Center experience. *Am J Cardiol* 1998;81(7A):7E-13E.
- Moliterno DJ. Healing Achilles - sirolimus versus paclitaxel. *N Engl J Med* 2005;353:724-6.
- Moreira AELC et al. Angioplastia com Excimer-Laser para o Tratamento de Reestenose pós Implante de Stent de Wiktor e Gianturco-Roubin. Uma nova Alternativa de Tratamento. *Arq Bras Cardiol* 1997;68(1):31-34.
- Neri-Souza AJ, et al. Reestenose Intra-Stent. Opções Terapêuticas na Realidade Brasileira. *Rev Bras Cardiol Invas* 2004; 12(4): 193-202.
- NICE. MTG1 SeQuent Please balloon catheter for in-stent coronary restenosis: guidance. December 2010. Disponível em <http://publications.nice.org.uk/sequent-please-balloon-catheter-for-in-stent-coronary-restenosis-mtg1>. Acesso em: 09/05/2013.
- Sharma SK, Duvvuri S, Dangas G, Kini A, Vidhun R, Venu K et al. Rotational atherectomy for in-stent restenosis: acute and long-term results of the first 100 cases. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1358-65.
- Scheller B, Speck U, Abramjuk C, Bernhardt U, Böhm M, Nickenig G. Paclitaxel balloon coating, a novel method for prevention and therapy of restenosis. *Circulation* 2004;110:810-4.
- Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W, et al. Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *N Engl J Med* 2006; 355:2113.
- Scheller B, Clever YP, Kelsch B, Hehrlein C, Bocksch W, Rutsch W, Haghi D, Dietz U, Speck U, Böhm M, Cremers B. Long-term follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012 Mar;5(3):323-30.
- Schnorr B, Speck U, Scheller B. Review of clinical data with Paccocath- coated balloon catheters. *Minerva Cardioangiol*. 2011 Oct;59(5):431-45.
- Sistema de Gerenciamento da tabela de Procedimento (SIGTAP). Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp> Acessado em: Setembro de 2012.
- Stocker R, Keaney JF Jr. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol*. 2004; 84 (4): 1381-478.
- Unverdorben M, Vallbracht C, Cremers B, et al. Paclitaxel-coated balloon catheter versus paclitaxel-coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis. *Circulation* 2009; 119:2986.
- Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J, Menicanti L, Ostojic M, Piepoli MF, Pirllet C, Pomar JL, Reifart N, Ribichini FL, Schalij MJ, Sergeant P, Serruys PW, Silber S, Sousa Uva M, Taggart D. Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2010 Oct;31(20):2501-55.