

Análise de minimização de custos da tadalafila no tratamento da hipertensão arterial pulmonar sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde

Cost-minimization analysis of tadalafil in the treatment of pulmonary arterial hypertension under the perspective of the Brazilian Public Health Care System

Bernardo Lembo Conde de Paiva¹; Roberta Dyonisio Canaveira Monteiro¹;
Roberta Arinelli Fernandes²; Maíra Libertad Soligo Takemoto²

Palavras-chave:

hipertensão arterial pulmonar, inibidor da fosfodiesterase E5, tadalafila, sildenafil, custo

Keywords:

pulmonary arterial hypertension, phosphodiesterase inhibitor E5, tadalafil, sildenafil, cost

RESUMO

Objetivo: Avaliar comparativamente os custos de tadalafila (TAD) e sildenafil (SIL) no tratamento de adultos com Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP) sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). **Métodos:** Um modelo de custo-minimização foi desenvolvido utilizando os dados do ensaio Galié *et al.* para TAD para reconstruir as curvas de evolução dos pacientes para o estado "Piora Clínica", assumindo equivalência entre SIL e TAD e comparando apenas custos. Duas diferentes estratégias para o tratamento da HAP foram comparadas: TAD 40 mg ao dia (dose fixa) e SIL com dose variável (inicial de 60 mg). Os custos foram contabilizados para o horizonte de tempo de um ano. Os dados de custo foram obtidos dos valores de reembolso do SUS. **Resultados:** No cenário de minimização de custos (eficácias similares), o modelo estimou um investimento adicional de R\$ 23,99 por ciclo de tratamento para substituir SIL por TAD, resultando em um custo incremental ao final do primeiro ano de R\$ 311,92, considerando doses fixas de TAD 40 mg/dia e SIL 60 mg/dia. Quando a dose média de sildenafil foi modificada (60 mg a 240 mg), o custo incremental variou de R\$311,92 a -R\$64.328,20 na análise de sensibilidade. **Conclusões:** Em um cenário em que as eficácias de tratamento foram consideradas similares entre TAD e SIL, o custo incremental da TAD versus a dose fixa de SIL (60 mg) foi positivo, porém, variando-se a dose de SIL até a dose máxima, observou-se significativa economia de recursos para o SUS.

ABSTRACT

Objectives: To comparatively assess costs of tadalafil and sildenafil when used for treating adults with pulmonary arterial hypertension (PAH) under the perspective of the Brazilian Public Health Care System (BPHS). **Methods:** A cost-minimization model was built using the TAD data from the Galié *et al.* study to estimate curves of time to "Clinical Worsening", assuming efficacy equivalence between TAD and SIL, thus comparing only incremental costs. Two therapeutic strategies were compared: TAD 40 mg/day and SIL with flexible doses (starting in 60 mg/day). Costs were assessed for the 1 year time horizon. Unit costs were abstracted from BPSH reimbursement lists. **Results:** In the cost minimization analysis (assuming similar efficacy), the model estimated an incremental cost of BRL 23.99 per cycle of treatment when SIL is replaced by TAD, resulting in an yearly incremental cost of BRL 311.92 assuming TAD and SIL fixed doses of 40mg and 60 mg/day, respectively. When the average dose was ranged from 60 mg to 240 mg, the incremental cost varied from BRL 311.92 to -BRL 64,328.20 in the one-way sensitivity analysis. **Conclusion:** Assuming similar efficacy for TAD and SIL, the incremental cost of TAD versus 60 mg fixed doses of SIL was positive (higher costs), however doses of SIL up to 240 mg resulted in significant savings for the BPHS.

Recebido em 27/06/2012 Aprovado para publicação em: 11/07/2012

1 Eli Lilly, São Paulo, Brasil. 2 ANOVA, Rio de Janeiro, Brasil.

Nome da instituição onde o trabalho foi executado: ANOVA, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Fontes de financiamento: Esse estudo recebeu o suporte financeiro da Eli Lilly do Brasil Ltda., São Paulo, SP, Brasil

Autor correspondente: Roberta Monteiro, Av. Morumbi, 8264 – Brooklin – São Paulo – SP – CEP: 04703-002, Tel.: +55 11 2144-6914, E-mail: roberta.monteiro@lilly.com.

Introdução

A Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP) é uma condição patológica progressiva e debilitante, caracterizada pelo aumento na resistência da circulação pulmonar. Pode ser definida, de acordo com as Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico, Avaliação e Terapêutica da Hipertensão Pulmonar como pressão sistólica pulmonar e pressão média acima de 30 e 25 mmHg, respectivamente, em repouso ou pressão sistólica pulmonar acima de 35 mmHg e pressão média pulmonar superior a 30 mmHg, durante o esforço. (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2005). Já a sociedade norte americana de cardiologia utiliza como parâmetros a elevação sustentada da pressão arterial pulmonar média acima de 25 mmHg, pressão capilar pulmonar, pressão atrial esquerda ou pressão no ventrículo esquerdo ao final da diástole acima de 15 mmHg e resistência vascular pulmonar acima de 3 unidades Wood (McLaughlin *et al.*, 2009). Seu diagnóstico é realizado, na maior parte dos casos, em fases avançadas da doença. A atual possibilidade de suspeição diagnóstica através de métodos não invasivos como a ecocardiografia bidimensional com Doppler faz com que seu diagnóstico se torne mais comum na prática clínica.

Os principais sintomas são dispneia, dor torácica aos esforços, síncope, edema e intolerância ao exercício, (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2005; Voelkel *et al.*, 2006) geralmente causados pelo baixo débito cardíaco, de caráter progressivo e indicativo de disfunção ventricular direita secundária. A fisiopatologia da HAP envolve a remodelação vascular, como resultado de eventos como vasoconstrição, proliferação celular e trombose, culminando em obstrução do lúmen das artérias. (McLaughlin *et al.*, 2009). O aumento na resistência vascular pulmonar leva à disfunção no ventrículo direito, comprometimento das atividades diárias e, em fase mais avançada, à morte prematura. (Voelkel *et al.*, 2006)

A hipertensão arterial pulmonar é classificada como idiopática, familiar ou secundária a alguma condição, como doenças do tecido conjuntivo, *shunts* congênitos sistêmico-pulmonares, hipertensão porta, infecção pelo vírus HIV, anemia falciforme, hepatopatia crônica e exposição a toxinas ou medicamentos como, por exemplo, os anorexígenos. (Simonneau *et al.*, 2009) Sua incidência é estimada em 1-7 casos por milhão de habitantes, por ano. (Humbert *et al.*, 2006; Peacock *et al.*, 2007; Rich *et al.*, 1987). Porém, acredita-se que a real epidemiologia da HAP e seu impacto ainda sejam desconhecidos e subestimados. Dados dos Estados Unidos da América reportam sobrevida mediana de 2,8 anos para a HAP idiopática, anteriormente à terapia alvo (D'Alonzo *et al.*, 1991) que, quando empregada, determina uma sobrevida de 4-5 anos. (Humbert *et al.*, 2010)

As estratégias de tratamento se baseiam na identificação e tratamento das patologias de base associadas à HAP, tratamento de suporte para a prevenção de eventos trombóticos

(anticoagulação oral contínua), manejo dos sintomas relacionados à falência cardíaca direita (com digoxina e diuréticos, por exemplo) e utilização individualizada de diferentes classes de vasodilatadores para a redução da resistência vascular pulmonar. As diversas classes podem ser utilizadas de forma concomitante, para que se obtenha um sinergismo no efeito terapêutico. Pacientes refratários ao tratamento medicamentoso podem ser submetidos a outras intervenções, como septostomia atrial e transplante pulmonar. (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2005)

O óxido nítrico é um vasodilatador potente com curta duração de ação e efeito relaxante sobre a musculatura lisa, através da produção de guanosina mono fosfato cíclica (GMPc). O GMPc é degradado pela enzima fosfodiesterase. Por ser um inibidor potente e seletivo da fosfodiesterase E5, a tadalafila (TAD) promove acúmulo intracelular de GMPc, o que causa vasodilatação mediada por óxido nítrico do sistema vascular pulmonar. O medicamento também possui efeito antiproliferativo na musculatura lisa dos vasos pulmonares. Entre a classe dos inibidores da fosfodiesterase E5, encontramos, atualmente disponível para dispensação pelo Sistema Único de Saúde, a sildenafil (SIL).

Pacientes não respondedores aos bloqueadores do canal de cálcio e aqueles em classe funcional II ou III segundo a *New York Heart Association* (NYHA) são candidatos ao tratamento com tadalafila. A infusão contínua de epoprostenol permanece como primeira opção para os pacientes em classe funcional IV, mas a associação de inibidores da fosfodiesterase E5 deve ser considerada naqueles sem melhora ou com piora clínica em vigência da monoterapia. (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2005)

Considerando esse cenário, o presente estudo teve como objetivo conduzir análise de custo-minimização comparando a tadalafila ao atual padrão de tratamento no SUS (sildenafil).

Métodos

População-alvo

Pacientes adultos com HAP com indicação de tratamento com inibidores da fosfodiesterase E5 (tadalafila ou sildenafil). (Galiè *et al.*, 2009)

Desenho do estudo e tipo de análise

Baseada em um modelo de decisão, uma análise de custo-minimização foi desenvolvida assumindo que o desfecho primário dos estudos comparando inibidores da fosfodiesterase E5 (distância percorrida em 6 minutos) são considerados similares na prática clínica. (Galiè *et al.*, 2006; Galiè *et al.*, 2009) Os ensaios clínicos das medicações indicam um benefício da tadalafila sobre o placebo em termos do desfecho composto

piora clínica (óbito, mudança de classe funcional, hospitalização por piora clínica ou início de nova terapia para HAP). Na ausência de comparações *head to head*, optou-se por assumir, no cenário base de análise, eficácias similares para as duas medicações, considerando o desfecho primário dos estudos.

No modelo, duas diferentes estratégias para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar foram comparadas: tadalafila 40 mg ao dia (dose fixa) e sildenafil com dose inicial de 60 mg. O esquema utilizado para TAD foi aquele descrito na bula brasileira do produto, composto por doses diárias fixas de 40 mg. Para SIL, a dose atualmente preconizada pelo Ministério da Saúde em sua tabela de reembolso é de 60 mg diários (3 comprimidos de 20 mg da medicação), porém publicações brasileiras (Barreto *et al.*, 2005; Franchi *et al.*, 2010) indicam que a dose de sildenafil é variável e pode ser ajustada a critério médico até uma dose máxima de 240 mg/dia, sendo frequente o emprego de dosagens maiores do que 60 mg/dia. Por essa razão, no caso base, assumiu-se que 100% dos pacientes fariam uso de 60 mg/dia, sendo que esse percentual foi variado na análise de sensibilidade.

Modelo de decisão

Um modelo de decisão foi construído para simular o tratamento da hipertensão arterial pulmonar com uma das duas estratégias em análise, para conduzir uma análise de custo-minimização (ACM), ou seja, assumindo eficácias similares, foram contabilizados apenas os custos de tratamento.

O modelo de decisão desenvolvido em Microsoft Excel 2007 utilizou os dados do ensaio Galié *et al.* (2009) para TAD para reconstruir as curvas que representam a evolução dos pacientes para o estado "Piora Clínica", a partir do gráfico disponibilizado na publicação Galié *et al.* (2009) e assumindo equivalência entre SIL e TAD. A partir desses dados, foram estimadas as proporções de pacientes em cada estado de saúde a cada ciclo do modelo e os custos correspondentes à permanência no estado correspondente por um ciclo. Foram contabilizados, pela duração do horizonte temporal de 1 ano, os períodos de tempo estimados em que os indivíduos permaneceriam em cada estado de saúde, com o objetivo de estimar os custos de permanência em cada estado ao longo do modelo.

Os seguintes estados de saúde estão contemplados no modelo: Piora Clínica, Estabilidade/Melhora Clínica e Óbito. Para estimar a taxa de mortalidade no modelo, foram empregados dados de estudos observacionais que reportaram o risco de óbito segundo classe funcional de HAP. No modelo, assumiu-se que os pacientes no início do estudo apresentavam classe funcional III, uma vez que cerca de 70% dos pacientes no estudo Galié *et al.* (2009) foram classificados desta forma, e que, ao apresentarem piora clínica, evoluíram para classe funcional IV. Desse modo, o risco de óbito é condicio-

nal à gravidade da doença, sendo mais alto entre aqueles classificados como classe IV.

A duração do ciclo adotada foi de 4 semanas em um horizonte de tempo de 1 ano. Não foi aplicada taxa de desconto para custos ou benefícios dado o horizonte temporal de análise restrito, conforme recomendado pelas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, do Ministério da Saúde.

Perspectiva do estudo

A perspectiva adotada para a avaliação econômica foi a do Sistema Único de Saúde como órgão comprador de serviços, conforme definido pela Diretriz específica do Ministério da Saúde. Consequentemente, todos os custos diretos cobertos pelo sistema público foram computados, considerando-se os itens de reembolso previstos na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS como referência de cobertura, o Preço Máximo de Venda ao Governo e os valores de compra disponíveis no Banco de Preços em Saúde (versão 2008), quando aplicáveis.

Horizonte temporal

O horizonte temporal adotado para esse estudo foi de 1 ano, considerado adequado para contemplar a ocorrência de piora clínica nos pacientes em tratamento para hipertensão arterial pulmonar. Adicionalmente, os estudos clínicos randomizados disponíveis seguiram os pacientes por horizontes curtos de tempo (até 16 semanas) e, para garantir simulações e extrapolações mais consistentes e validações do modelo com base em dados de mundo real, considerou-se como abordagem mais conservadora manter o horizonte temporal em 12 meses, com ciclos de 4 semanas.

Dados Clínicos

Revisão da literatura identificou que, para o desfecho primário avaliado nos estudos, ambas as tecnologias poderiam ser consideradas comparáveis e, por isso, os dados de interesse para a ACM são principalmente os dados de custo apresentados a seguir. Para a estimativa de custo, foram utilizados os dados extraídos da curva de Kaplan-Meier que estimou a proporção de pacientes em piora clínica em cada intervalo de tempo no estudo Galié *et al.* (2009) até o final do seguimento, com 16 semanas. Essas curvas de sobrevida foram reconstruídas utilizando-se os valores do gráfico para as semanas 0 a 16 e, a partir desses dados, foram feitas extrapolações exponenciais para o horizonte de 52 semanas (1 ano), assumindo SIL equivalente ao grupo tratado com TAD no estudo Galié *et al.* (2009).

Para o cálculo da probabilidade de transição para o estado óbito, foram consideradas, como mencionado anteriormente, as taxas de mortalidade segundo classe funcional (III e IV) conforme reportado por Barst *et al.* (2006). Segundo o

estudo, a probabilidade de sobrevida em 1 ano de pacientes com classe funcional III é de 88%, contra 71% entre os pacientes classe IV. O risco anual de óbito foi convertido em um risco mensal aplicado aos pacientes em todos os estados do modelo segundo sua classe funcional (probabilidade mensal de óbito = 0,2455% e 0,6565% para classes III e IV, respectivamente). No modelo, assumiu-se que os óbitos ocorrem ao final do ciclo, sendo que os pacientes que transitam para esse estado recebem os custos e efetividades correspondentes ao ciclo. Os percentuais de piora clínica nas semanas 4, 8, 12 e 6 foram retirados do estudo Galié *et al.* (2009) e estimados em 97,47%, 96,20%, 96,20% e 94,94%, respectivamente. A probabilidade semanal de óbito para os pacientes em classe III e IV foi calculado em 0,2455% e 0,6565%, a partir dos dados de Barst *et al.* (2006).

Para a finalidade de comparar custos, considerou-se, a partir de validação dos especialistas, que a maioria dos eventos adversos reportados nos estudos não tem impacto significativo nos custos de tratamento na perspectiva da fonte pagadora.

Dados de custo

Foram considerados apenas os custos médicos diretos relacionados ao cuidado prestado aos pacientes com hipertensão arterial pulmonar sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde, enquanto fonte pagadora na esfera federal (comprador de serviços de saúde). Essa abordagem foi selecionada em razão da tecnologia em análise possuir características que, no âmbito da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS, a habilitam para inclusão na referida Tabela, conforme definido no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (portaria 2.981 de 2009). Sob essa justificativa, a medida de valoração dos custos dos comparadores utilizada foram os valores de reembolso pagos pelo SUS para os diferentes recursos identificados, conforme apresentados no Sistema de Gerenciamento da Tabela SUS (SIGTAP), competência junho de 2011. Dado o horizonte de análise de um ano, não foi aplicado desconto a valor presente para custos e benefícios.

O valor utilizado para a SIL refere-se ao atual valor de reembolso do produto na Tabela SUS, na qual está disponível para a mesma indicação terapêutica. Essa abordagem busca simular cenários de custo compatíveis com as estimativas realizadas no momento da incorporação da tecnologia pelo próprio Ministério da Saúde. Os custos relacionados à realização de exames, procedimentos, consultas e hospitalizações, quando aplicáveis, foram obtidos através do Sistema de Informação Hospitalar considerando-se o valor disponível no SIGTAP. Estes custos estão apresentados na Tabela 1.

Com relação aos custos de aquisição de medicamentos, considerando a possibilidade de doses variáveis de SIL de acordo com a prescrição médica e evolução clínica do pa-

cientes, duas estratégias de custeio do medicamento foram empregadas, baseando-se na dose média consumida pelos pacientes em uso ou na distribuição dos pacientes entre as diferentes doses de SIL consideradas no modelo (60, 120 e 240 mg/dia). No caso base, assumiu-se 100% dos pacientes em tratamento com SIL 60 mg/dia. Nos cenários alternativos, é possível variar esse valor para testar o impacto da dose de SIL diária nos resultados de custo incremental. Os custos de aquisição de medicamentos considerados estão demonstrados na Tabela 1.

Considerando o caso base, os custos por estado de saúde incluído no modelo foram estimados, para TAD, em R\$ 1.776,46 e R\$ 1.886,57 para melhora clínica ou estabilidade e piora clínica, respectivamente e, para SIL, em R\$1.752,40 e R\$ 1.862,51. O custo do óbito intra-hospitalar foi estimado em R\$ 1.807,93 para ambos os grupos.

Análise de sensibilidade

Para avaliar o impacto da variabilidade dos dados e da incerteza nos resultados finais, conduziram-se análises de sensibilidade univariada, testando os parâmetros do modelo considerados mais susceptíveis a incertezas. Foram testados outros parâmetros, porém o parâmetro mais sensível do modelo foi a dose recebida pelos pacientes em uso de SIL. Adicionalmente, foram variados os parâmetros clínicos utilizados para definição dos custos de tratamento na análise de sensibilidade probabilística.

Resultados

Avaliação de custo-minimização de TAD vs SIL

Os custos totais de tratamento com cada uma das estratégias, segmentados por categoria, bem como a proporção do custo correspondente a cada categoria de recurso, estão apresentados na Tabela 2.

Estes resultados indicam que, no caso base, assumindo um cenário de minimização de custos (eficácias similares), seria necessário um investimento adicional de R\$ 23,99 por ciclo de tratamento para substituir SIL por TAD, resultando em um custo incremental ao final do primeiro ano de R\$ 311,92, considerando doses fixas de TAD 40 mg/dia e SIL 60 mg/dia.

Análise de sensibilidade

Diversos parâmetros foram testados na análise de sensibilidade univariada para avaliar as possíveis incertezas nas premissas e nos dados de entrada empregados no modelo, conforme descrito na sessão Métodos. O parâmetro que demonstrou maior impacto no tratamento foi a dose média de SIL, uma vez que acréscimos de qualquer ordem na dose média do medicamento alteraram o resultado de um custo incremental positivo para uma economia de recursos com a

Tabela 1 - Custo em reais considerados no modelo, Brasil, 2010-2011

Tratamento ambulatorial da HAP classe funcional 3 (sem piora)					
	% em uso no ciclo	Quant.	Custo unitário	Custo total	Fonte
Consulta com especialista	100%	0,5	R\$ 10,00	R\$ 5,00	SIGTAP
Diltiazem 60mg	100%	180	R\$ 0,08	R\$ 14,13	BPS 2008
Furosemida	100%	30	R\$ 0,01	R\$ 0,36	BPS 2008
Hemograma	100%	0,5	R\$ 4,11	R\$ 2,06	SIGTAP
Ureia	100%	0,5	R\$ 1,85	R\$ 0,93	SIGTAP
Creatinina	100%	0,5	R\$ 1,85	R\$ 0,93	SIGTAP
Sódio	100%	0,5	R\$ 1,85	R\$ 0,93	SIGTAP
Potássio	100%	0,5	R\$ 1,85	R\$ 0,93	SIGTAP
Tempo protrombina ativada (TAP)	100%	0,5	R\$ 2,73	R\$ 1,37	SIGTAP
Tempo tromboplastina parcial (PTT)	100%	0,5	R\$ 5,77	R\$ 2,89	SIGTAP
Cintilografia pulmonar	50%	0,1	R\$ 130,50	R\$ 5,44	SIGTAP
Tomografia de tórax	100%	0,1	R\$ 136,41	R\$ 11,37	SIGTAP
ECG	100%	0,5	R\$ 5,15	R\$ 2,58	SIGTAP
Ecocardiograma	100%	0,1	R\$ 39,94	R\$ 3,33	SIGTAP
Fisioterapia respiratória	100%	6	R\$ 6,35	R\$ 38,10	SIGTAP
TOTAL				R\$ 90,30	
Tratamento ambulatorial da HAP classe funcional 4 (piora clínica)					
	% em uso no ciclo	Quant.	Custo unitário	Custo total	Fonte
Consulta com especialista	100%	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	SIGTAP
Diltiazem 60mg	100%	180	R\$ 0,08	R\$ 14,13	BPS 2008
Furosemida	100%	30	R\$ 0,01	R\$ 0,36	BPS 2008
Hemograma	100%	0,5	R\$ 4,11	R\$ 2,06	SIGTAP
Ureia	100%	0,5	R\$ 1,85	R\$ 0,93	SIGTAP
Creatinina	100%	0,5	R\$ 1,85	R\$ 0,93	SIGTAP
Sódio	100%	0,5	R\$ 1,85	R\$ 0,93	SIGTAP
Potássio	100%	0,5	R\$ 1,85	R\$ 0,93	SIGTAP
TAP	100%	0,5	R\$ 2,73	R\$ 1,37	SIGTAP
PTT	100%	0,5	R\$ 5,77	R\$ 2,89	SIGTAP
Cintilografia do miocárdio	50%	0,1	R\$ 383,07	R\$ 15,96	SIGTAP
Cintilografia pulmonar	100%	0,1	R\$ 130,50	R\$ 10,88	SIGTAP
Tomografia de tórax	100%	0,2	R\$ 136,41	R\$ 22,74	SIGTAP
ECG	100%	3	R\$ 5,15	R\$ 15,45	SIGTAP
Ecocardiograma	100%	1	R\$ 39,94	R\$ 39,94	SIGTAP
Fisioterapia respiratória	60%	16	R\$ 6,35	R\$ 60,96	SIGTAP
TOTAL				R\$ 200,41	
Hospitalização					
	% em uso no ciclo	Quant.	Custo unitário	Custo total	Fonte
Hospitalização sem óbito	N/A	1	R\$ 1.312,54	R\$ 1.312,54	SIH 2009
Hospitalização com óbito	N/A	1	R\$ 1.807,93	R\$ 1.807,93	SIH 2009
Medicamento					
	% em uso	Doses/ciclo	Custo Unitário	Custo ciclo	Fonte
Tadalafila 20 mg (40 mg/dia)	100%	56	R\$ 30,11	R\$ 1.686,16	CMED, 05/2011
Sildenafil 20 mg (60 mg/dia)	100%	84	R\$ 19,79	R\$ 1.662,10	CMED, 05/2011
Sildenafil 20 mg (120 mg/dia)	100%	168	R\$ 19,79	R\$3.324,20	CMED, 05/2011
Sildenafil 20 mg (240 mg/dia)	100%	336	R\$ 19,79	R\$6.648,39	CMED, 05/2011

Tabela 2 - Custos totais de tratamento por paciente segundo categoria, SUS, Brasil, 2010-2011

Estado de Saúde	Tadalafila	Sildenafil	Incremental
Piora Clínica	R\$276,63	R\$273,10	R\$3,53
Melhora Clínica ou Estabilidade	R\$1.510,54	R\$1.490,08	R\$20,46
Hospitalização por Piora Clínica	R\$19,37	R\$19,37	R\$0,00
Óbito após Piora Clínica	R\$1,75	R\$1,75	R\$0,00
Óbito sem Piora Clínica	R\$3,78	R\$3,78	R\$0,00
Custo total por ciclo	R\$1.812,08	R\$1.788,09	R\$23,99
Custo cumulativo anual	R\$23.360,22	R\$23.048,30	R\$311,92

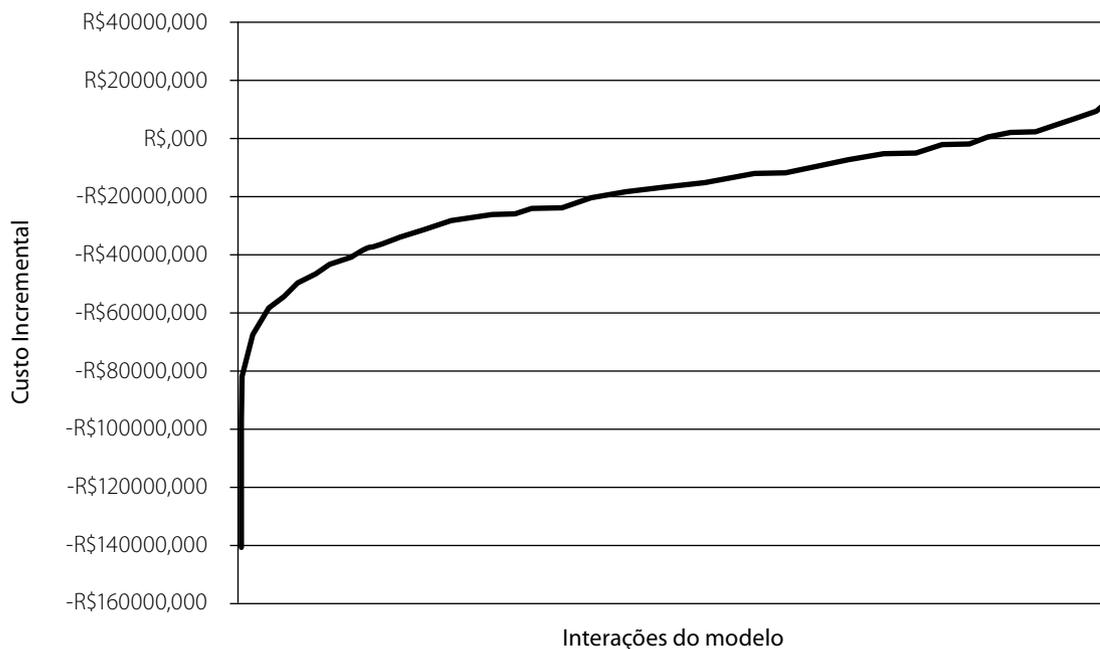


Figura 1 - Distribuição das iterações segundo custo incremental observado (custo incremental vs. cenários de repetição do modelo)

substituição de SIL por TAD. A dose média foi variada desde 60 mg até 240 mg, em intervalos de 60 mg. O custo incremental foi de R\$311,92 para TAD versus SIL 60 mg e -R\$64.328,20 para TAD versus SIL 240 mg, na análise univariada.

Os parâmetros avaliados na análise de sensibilidade probabilística incluíram os dados clínicos e o percentual de hospitalização em caso de piora clínica, bem como a dose média de SIL (variando de 60 a 240 mg/dia), tendo a média = 120 mg e assumindo uma distribuição gama. A média foi estabelecida em 120 mg para atender aos pressupostos da distribuição gama, porém, os parâmetros utilizados na análise resultaram em maior número de pacientes nas doses mais baixas. Foi feito um ajuste para garantir que a dose mínima de SIL recebida pelos pacientes no modelo fosse de 60 mg (pacientes cuja análise probabilística alocou doses abaixo de 60 mg foram corrigidos para SIL 60 mg/dia, obrigatoriamente).

O resultado obtido após 1.000 iterações evidenciou um custo incremental médio negativo (economia) de -R\$21.608,27, com desvio padrão de R\$19.492,92, conforme apresentado na Figura 1. A mediana foi de -R\$18.675,94 (IC 95% -R\$22.816,43 a -R\$20.400,10). Em apenas 10,70% dos cenários avaliados o custo incremental foi positivo, representando a necessidade de um investimento adicional para substituir SIL por TAD, na perspectiva da fonte pagadora pública.

Discussão

A avaliação de custo-minimização realizada indicou, no caso base, um custo incremental de R\$ 311,92 para a tadalafila quando comparada à sildenafil, assumindo eficácia similar assim como descrita no estudo de Galíe *et al.* (2009) e uma dose fixa de sildenafil de 60 mg/dia. Como dados publica-

dos na literatura e as informações recebidas do painel de especialistas brasileiros realizado indicam grande variabilidade na dosagem de sildenafil em uso pelos pacientes na prática clínica, a análise de sensibilidade foi direcionada, principalmente, para testar o impacto de doses diferentes de sildenafil no custo incremental final. Pode-se observar que, em todos os cenários testados na análise univariada, o aumento da dose de sildenafil resultou em cenários *saving* para tadalafila, isto é, cenários em que se observa economia de recursos se adotada a nova medicação em substituição à atualmente disponibilizada no SUS.

Para avaliar o impacto dessa mudança, variou-se a dose média de sildenafil de 60 mg para 61 mg e, já nesse cenário hipotético, a tadalafila mostrou-se *cost-saving* ou poupadora de recursos, com custo incremental passando de R\$ 311,92 no caso base para -R\$47,19 (economia de R\$47,19 por paciente por ano) neste cenário hipotético. O mesmo comportamento pode ser observado na análise de sensibilidade probabilística, que variou, simultaneamente às probabilidades de piora clínica, hospitalização em caso de piora e óbito, além da dose média de sildenafil. Em apenas 10,70% dos cenários a tadalafila apresentou custo incremental positivo, sendo que, em nenhum dos cenários, esse custo ultrapassou o valor observado no caso base.

Dadas as evidências de benefício clínico da tadalafila sobre o placebo para o desfecho de piora clínica e da ausência de benefício clínico da sildenafil *versus* placebo para o mesmo desfecho, considera-se que a análise empreendida manteve uma perspectiva conservadora em relação à eficácia dos tratamentos para HAP comparados no modelo. O desfecho composto de piora clínica observado por Galié *et al.* (2009) combinava a ocorrência de óbito, piora da classe funcional, hospitalização por piora clínica e início de nova terapia para HAP. O desfecho que mais contribuiu para o resultado final foi a piora da classe funcional, evento que, conforme dados do estudo de Barst *et al.* (2006), está diretamente associado à maior probabilidade de óbito e, potencialmente, outros eventos graves que resultam em maior consumo de recursos.

Desse modo, caso uma análise de custo-efetividade fosse realizada utilizando Piora Clínica como desfecho, poderia se esperar um cenário favorável para tadalafila, assumindo comparação indireta tendo placebo como comparador comum. Na ausência de estudos de comparação direta entre as medicações, optou-se por um cenário conservador de minimização de custos.

Identifica-se como principal limitação desta avaliação econômica a inexistência de estudos de comparação direta entre a tadalafila e a sildenafil, o que resultou na necessidade de adotar premissas de eficácia similar entre as medicações, reduzindo uma potencial diferença de efeito entre as duas estratégias de tratamento. Considera-se como pontos

necessários que requerem maiores investigações os resultados comparativos entre as medicações para o desfecho de piora clínica, a condução de estudos observacionais para coleta de dados de utilização de recursos, e a produção de dados de efetividade obtidos do mundo real com pacientes brasileiros.

Conclusão

Em um cenário em que as eficácias de tratamento foram consideradas similares entre TAD e SIL, o custo incremental da TAD versus a dose fixa de SIL (60 mg) foi positivo, porém, variando-se a dose de SIL até a dose máxima (240 mg), observou-se significativa economia de recursos a partir da incorporação de TAD no SUS.

Referências bibliográficas

- Barreto, A. C.; Franchi, S.M.; Castro, C. R. P.; Lopes, A. A. One-year follow-up of the effects of sildenafil on pulmonary arterial hypertension and veno-occlusive disease. *Braz J Med Biol Res.* 2005; 38 (2), 185–195.
- Barst, R. J.; Galie, N.; Naeije, R.; Simonneau, G.; Jeffs, R.; Arneson, C.; et al. Long-term outcome in pulmonary arterial hypertension patients treated with subcutaneous treprostinil. *Eur Respir J.*, 2006; 28 (6), 1195–1203.
- D'Alonzo, G. E.; Barst, R. J.; Ayres, S. M.; Bergofsky, E. H.; Brundage, B. H.; Detre, K. M.; et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Int Med.*, 1991; 115 (5), 343–349.
- Franchi, S. M.; Barreto, A. C.; Cícero, C.; Regina, C.; Castro, P.; et al. Seguimento de dois anos em pacientes com hipertensão arterial. *Arq Bras Cardiol.*, 2010; 94 (5), 671–677.
- Galié, N.; Ghofrani, H. A.; Torbicki, A.; Barst, R. J.; Rubin, L. J.; Badesch, D. B.; et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.*, 2006; 354 (10), 1091–1093; author reply 1091–1093.
- Galié, N.; Brundage, B. H.; Ghofrani, H. A.; Oudiz, R. J.; Simonneau, G.; Safdar Z.; et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation.*, 2009; 119 (22), 2894–2903.
- Humbert, M.; Sitbon, O.; Chaouat, A.; Bertocchi, M.; Habib, G.; Gressin, V.; et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med.*, 2006; 173 (9), 1023–1030.
- Humbert, M.; Sitbon, O.; Chaouat, A.; Bertocchi, M.; Habib, G.; Gressin, V.; et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation.*, 2010; 122 (2), 156–163.
- McLaughlin, V. V.; Archer, S. L.; Badesch, D. B.; Barst, R. J.; Farber, H. W.; Lindner, J. R.; et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College. *Circulation.*, 2009; 119 (16), 2250–2294.
- Peacock, A. J.; Murphy, N. F.; McMurray, J. J. V.; Caballero, L.; Stewart, S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.*, 2007; 30 (1), 104–109.
- Rich, S.; Dantzker, D. R.; Ayres, S. M.; Bergofsky, E. H.; Brundage, B. H.; Detre, K. M.; et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Int Med.*, 1987; 107 (2), 216–223.
- Simonneau, G.; Robbins, I. M.; Beghetti, M.; Channick, R. N.; Delcroix, M.; Denton, C. P.; et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.*, 2009; 54 (1 Suppl), S43–54.
- Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diagnóstico, avaliação e terapêutica da hipertensão pulmonar. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Rio de Janeiro: SBD. 2005.
- Voelkel, N. F.; Quaeke, R. A.; Leinwand, L. A.; Barst, R. J.; McGoon, M. D.; Meldrum, D. R.; et al. Right ventricular function and failure: report of a National Heart, Lung, and Blood Institute working group on cellular and molecular mechanisms of right heart failure. *Circulation.*, 2006; 114 (17), 1883–1891.