

JBES

Jornal Brasileiro de
Economia da Saúde

Brazilian Journal of Health Economics

JUNHO 2010, VOLUME 2, NÚMERO 2 | JUNE 2010, VOLUME 2, NUMBER 2

Advanced breast cancer treatment, hormonereceptor-positive with endocrine therapy versus chemotherapy: economic analysis in the Brazilian Public Healthcare System (BPHS)

Filho EA, Takemoto MLS, Teich VD, Quintella FF, Fernandes RA, Passos RBF, Teich NLS, Silva APS, Marques MS, Júnior JM, Gebrim LH, Picinini SE, Sakano M

Análise de impacto orçamentário do tratamento clínico da endometriose pelo Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil

Machado RB, Passos RBF, Teich VD, Carvalho JCN, Molinari MB, Krambek MC

Estudio fármaco-económico de costoeffectividad para el tratamiento con gemifloxacino en las neumonías adquiridas en la comunidad y las exacerbaciones de la bronquitis crónica en pacientes del Instituto Mexicano del Seguro Social

Salinas-Escudero G, Contreras-Hernández I, Mould-Quevedo JF, Sanchez-García S, Juárez-Cedillo T, Mejía-Arangur JM

Cost-effectiveness analysis of propafenone and amiodarone for atrial fibrillation initial treatment

Pepe C, Arinelli R, Darrieux F, Moreira D, Zimerman L, Rodrigues T, Figueiredo M, Chaves L

Análise de custo-efetividade do tratamento da osteoartrite de joelho com hialuronato de sódio 25mg/2,5mL no Sistema Único de Saúde Brasileiro

Fernandes RA, Teich VD, Carvalho JCN, Molinari MB, Krambek MC

Análise farmacoeconômica do cloridrato de hidromorfona OROS® no tratamento da dor oncológica, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde

Takemoto MLS, Fernandes RA, Freitas RBP, Guerra F, Pereira ML, Morais A

Costo-efectividad de la profilaxis y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en pacientes sometidos a cirugía de cadera en México

Arreola-Ornelas H, Rosado-Buzzo A, García-Mollinedo L, Dorantes-Aguilar J, Muciño-Ortega E, Mould-Quevedo JF

Há diferenças entre avaliação de tecnologias em saúde de dispositivos médicos e de medicamentos?

Saggia MG



JBES

Jornal Brasileiro de Economia da Saúde

Brazilian Journal of Health Economics

JUNHO 2010, VOLUME 2, NÚMERO 2 | JUNE 2010, VOLUME 2, NUMBER 2

EDITOR (Editor)**Denizar Vianna Araújo**

Associate Professor, Internal Medicine, State University of Rio de Janeiro (UERJ)

CONSELHO EDITORIAL (Editorial board)**Alexandre Lemgruber**

Office of Economic Evaluation of Health Technologies, Head. ANVISA

Áquilas Mendes

President of the Brazilian Association of Health Economics (ABRES). Associate Professor, School of Economic Science, PUC/São Paulo and FAAP/ São Paulo

Augusto Guerra

Head of Pharmaceutical Assistance, Health State Secretary, Minas Gerais

Bernardo Rangel Tura

Researcher, Clinical Epidemiology Department, National Institute of Cardiology, Health Ministry

Carisi Anne Polanczyk

Associate Professor of Medicine, Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS)

Cid Vianna

Director and Associate Professor, Institute of Social Medicine, State University of Rio de Janeiro (UERJ)

Eliezer Silva

Professor, Post Graduation Program of Anesthesiology, University of São Paulo (USP)

Fabiola Sulpino Vieira

Head of Projects and Programs, Health Economics and Development Department, MoH, Brazil

Francisco Acurcio

Associate Professor of Medicine, Federal University of Minas Gerais (UFMG)

Giacomo Balbinotto Neto

Associate Professor, School of Economic Science, Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS).

Helena Cramer

Researcher, Clinical Epidemiology Department, National Institute of Cardiology, Health Ministry

Isabela S. Santos

Head of Department, Health Technology Assessment, National Agency of Private Health Insurance/MoH, Brazil

Luciana Bahia

Coordinator of Pharmacoeconomics Department, Brazilian Society of Diabetes

Marcos Bosi Ferraz

Professor and Director, São Paulo Center for Health Economics, Federal University of São Paulo (UNIFESP)

Maria Cristina**Sanches Amorim**
Full Professor, Economic Department, Pontifícia Universidade Católica - São Paulo**Maurício Vianna**

Former Head of Department, Health Technology Assessment, MoH, Brazil

Nelson Teich

Health Economic Specialist, European School of Health Economics and University of York

Otávio Berwanger

Director, Institute of Research and Education, Hospital do Coração - São Paulo

Otávio Clark

Medical oncologist, PhD, Vice-president of Medinsight-Evidencias consulting

Rosângela Caetano

Associate Professor of Institute of Social Medicine of the State University of Rio de Janeiro (UERJ)

Stephen Doral Stefani

Medical Oncologist of the Instituto do Câncer Mãe de Deus, Porto Alegre, RS. Professor of Fundação UNIMED. President elected of Brazilian Chapter of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR)

CONSELHO EDITORIAL INTERNACIONAL (International Editorial Board)**Atanacio Valencia-Mendoza**

Researcher in Health Economics, Department of Health Economics, National Institute of Public Health, México

Bengt Jönsson

Full Professor - Stockholm School of Economics

Federico Augustovski

Director, Health Economic Evaluation and Technology Assessment, Institute for Clinical Effectiveness & Health Policy (IECS)

Fernando Pio De la Hoz Restrepo

Associate Professor, Department of Public Health, School of Medicine. Universidad Nacional de Colombia

Gisela Kobelt

MSc. University of Strasbourg. PhD Health Economics at Karolinska Institute in Stockholm

Lou Garrison

Professor, Pharmaceutical Outcomes Research & Policy Program. Department of Pharmacy, University of Washington

Nelson Rafael Alvis Guzman

Group of Investigation for Health Economics, University of Cartagena, Cartagena de Indias, Colombia

Stuart Peacock

Co-Director, National Centre for Health Economics, Services, Policy and Ethics. Senior Scientist, British Columbia Cancer Agency. Associate Professor, University of British Columbia

Suzanne Jacob Serruya

Consultant of Latin America for Perinatology/Women and Reproductive Health - Pan American Health Organization (PAHO)

Uwe Siebert

Professor of Public Health (UMIT). Associate Professor of Radiology (Harvard University). Chair, Dept. of Public Health, Medical Decision Making and Health Technology Assessment. UMIT - University for Health Sciences, Medical Informatics and Technology



NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

Informações gerais

1. O Jornal Brasileiro de Economia da Saúde (**J Bras Econ Saúde**) é uma publicação com a chancela acadêmica do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (JBES – www.jbes.com.br) para conteúdos científicos, com periodicidade trimestral. É dirigido a pesquisadores e formuladores de políticas de saúde, gestores e avaliadores do processo de incorporação de tecnologias em saúde. São aceitos para avaliação: estudos de custo da doença, análise econômica em saúde, análise de impacto orçamentário, estudo observacional, ensaio farmacoeconômico, inquérito epidemiológico, inovação metodológica e revisão da literatura, sob a forma de artigos originais, artigos de revisão, artigos de atualização e editoriais (conforme detalhamento a seguir). Os artigos podem ser submetidos nos idiomas português, espanhol ou inglês. Autores interessados em traduzir seu artigo para inglês podem solicitar um orçamento de tradução ao J Bras Econ Saúde.

2. Artigos submetidos ao **J Bras Econ Saúde** devem ser inéditos, isto é, não devem ter sido publicados nem submetidos para análise por outras revistas, no todo ou parcialmente. Em casos de figuras já publicadas, autorização deve ser obtida e a fonte deve ser citada. Uma vez publicados, os artigos passam a ser de propriedade da JBES.

3. As Instruções para Autores do **J Bras Econ Saúde** incorporam as recomendações dos *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*. A versão completa do texto está disponível em www.icmje.org. Manuscritos que estiverem em desacordo com as instruções aqui apresentadas serão devolvidos para a incorporação de ajustes antes da avaliação pelo Conselho Editorial.

4. Todo artigo publicado no **J Bras Econ Saúde** passa pelo processo de revisão por especialistas (*peer review*). Os artigos submetidos são primeiramente encaminhados aos editores para uma avaliação inicial quanto ao escopo do trabalho e às exigências editoriais do Jornal. Se a avaliação é positiva, o artigo é enviado a dois revisores especialistas na área pertinente. Todo o processo é anônimo, ou seja, os revisores são cegos quanto à identidade dos autores e seu local de origem e vice-versa. Após a avaliação do artigo pelos revisores, os artigos podem ser aceitos sem modificações, recusados ou devolvidos aos autores com sugestões de modificações, sendo que cada artigo pode retornar várias vezes aos autores para esclarecimentos e modificações, sem que isso implique necessariamente a aceitação futura do trabalho.

5. O número de autores de cada manuscrito fica limitado a seis. O conceito de co-autoria implica contribuição substancial na concepção e planejamento do trabalho, análise e interpretação dos dados e redação ou revisão crítica do texto. Contribuições significativas feitas ao estudo, mas que não se enquadram nesses critérios, podem ser citadas na seção de agradecimentos.

6. Artigos de pesquisas clínicas (*clinical trials*) devem ser registrados em um dos Registros de Ensaios Clínicos validados pelos critérios estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde e pelo International Committee of Medical Journal Editors (por exemplo, www.actr.org.au, www.clinicaltrials.gov, www.ISRCTN.org, www.umin.ac.jp/ctr/index/htm e www.trialregister.nl). O número de identificação do estudo deverá ser apresentado ao final do resumo.

7. Para textos que forem aceitos para publicação, uma declaração, assinada por todos os autores deverá ser enviada à revista, contendo as seguintes informações: a) o manuscrito é original; b) o manuscrito não foi publicado nem submetido à outra revista, nem o será se vier a ser publicado no **J Bras Econ Saúde**; c) todos os autores participaram ativamente na elaboração do estudo e aprovaram a versão final do texto; d) situações de potencial conflito de interesse (financeiro ou de outra natureza) estão sendo informadas; e) foi obtida aprovação do estudo pelo comitê de ética da instituição à qual o trabalho está vinculado (para artigos que relatam dados de pesquisa experimental; f) foi obtido consentimento informado dos pacientes incluídos no estudo (quando aplicável). As informações sobre a aprovação do estudo por comitê de ética e a obtenção de consentimento informado também devem constar na seção Métodos do artigo.

8. Antes da publicação dos artigos aceitos, os autores correspondentes receberão, via e-mail, em arquivo PDF, o artigo editorado para aprovação. Nessa fase, as correções devem limitar-se a erros tipográficos, sem alteração do conteúdo do estudo. Os autores deverão devolver as provas aprovadas via e-mail ou fax até 48 horas após o recebimento da mensagem.

Tipos de artigos publicados

Artigos originais. Trabalhos resultantes de pesquisa científica que apresentam dados originais sobre Economia da Saúde e incluem análise estatística descritiva e/ou inferências de dados próprios. Esses artigos têm prioridade para publicação. Devem ser compostos de: página de rosto, resumo e palavras-chave, **abstract** e **keywords**, texto (dividido nas seções Introdução, Métodos, Resultados, Discussão ou equivalentes, Conclusões), agradecimentos (se aplicável), lista de referências (máximo de 40), tabelas (se houver), legendas de figuras (se houver) e figuras (se houver).

Artigos de revisão. Trabalhos que têm por objetivo resumir, analisar, avaliar ou sintetizar trabalhos de investigação já publicados em revistas científicas. Devem incluir síntese e análise crítica da literatura levantada e não ser confundidos com artigos de atualização. Devem ser compostos de: página de rosto, resumo e palavras-chave, **abstract** e **keywords**, texto, lista de referências, tabelas (se houver), legendas de figuras (se houver) e figuras (se houver).

Artigos de atualização ou opinião. Trabalhos que relatam informações geralmente atuais sobre tema de interesse para determinadas especialidades (por exemplo, uma nova técnica de modelagem ou método). Têm características distintas de um artigo de revisão, visto que não apresentam análise crítica da literatura. Devem ser compostos de: página de rosto, resumo e palavras-chave, **abstract** e **keywords**, texto, lista de referências, tabelas (se houver), legendas de figuras (se houver) e figuras (se houver).

Cartas ao leitor. Cartas ao editor comentando, discutindo ou criticando os artigos publicados no **J Bras Econ Saúde** serão bem recebidas e publicadas desde que aceitas pelo Conselho Editorial. Devem ser compostas de: título, nome do autor, identificação da publicação que está sendo comentada e lista de referências (se houver). Recomenda-se um máximo de 500 palavras, incluindo referências. Sempre que possível, uma resposta dos autores será publicada juntamente com a carta.

Preparação dos originais

Utilize preferencialmente o processador de texto Microsoft Word®. Os trabalhos devem ser digitados em fonte Times New Roman tamanho 12, espaço simples, alinhados à esquerda, iniciando cada seção em página nova, na seguinte ordem: página de rosto, resumo e palavras-chave, **abstract** e **keywords**, texto, agradecimentos, lista de referências, tabelas, legendas de figuras e figuras. Todas as páginas devem ser numeradas.

Siglas devem ser definidas por extenso na primeira ocorrência no texto; após a primeira ocorrência, somente a sigla deverá ser utilizada. No resumo, o uso de siglas deve ser evitado.

Substâncias devem ser apresentadas utilizando seu nome genérico. Se relevante, o nome comercial da substância e o fabricante podem ser informados entre parênteses.

A apresentação de unidades de medida deve seguir o sistema internacional (SI).

Genes de animais devem ser apresentados em itálico com inicial maiúscula (exemplo: Sox2); genes de seres humanos também devem ser apresentados em itálico, porém com todas as letras maiúsculas (exemplo: SOX2). Proteínas devem seguir o mesmo padrão de maiúsculas/minúsculas, porém sem itálico.

Página de rosto

A página de rosto deve conter:

- Título conciso e explicativo, representando o conteúdo do trabalho, em português e inglês
- Título resumido (máximo de 40 caracteres)
- Nomes dos autores
- Afiliação dos autores, indicando departamento/unidade, instituição e região geográfica
- Nome da instituição onde o trabalho foi executado
- Informações sobre auxílios recebidos sob a forma de financiamento, equipamentos ou medicamentos
- Congressos onde o estudo foi apresentado
- Nome, endereço, telefone, fax e e-mail do autor correspondente

Resumo e abstract

Todos os trabalhos devem apresentar um resumo em português e um **abstract** em inglês. Trabalhos escritos em espanhol devem apresentar, além do resumo no idioma original, também um resumo em português e um **abstract** em inglês. O conteúdo dos textos deve ser idêntico, e não deve ultrapassar 250 palavras. Para artigos originais, o resumo deve ser estruturado como segue: Objetivo, Métodos, Resultados e Conclusões. Para relatos de caso, artigos de revisão e artigos de atualização, o resumo não deve ser estruturado. Deve-se evitar o uso de abreviações no resumo, e não devem ser citadas referências.

Logo após o resumo/**abstract/resumen**, deverão ser apresentadas de três a seis palavras-chave que sejam integrantes da lista de Descritores em Ciências da Saúde (<http://decs.bvs.br>).

Agradecimentos

Esta seção é dedicada a reconhecer o trabalho de pessoas que tenham colaborado intelectual e materialmente.

Referências bibliográficas

No texto, as citações serão indicadas entre parênteses, pelo sobrenome do autor seguido do ano de publicação. Exemplos: um autor (Steptoe, 1978), dois autores (Edwards & Steptoe, 1980), mais de dois autores (Van Steirteghem *et al.*, 1988).

A lista de referências deve ser apresentada em ordem alfabética (último sobrenome de cada autor seguido das duas primeiras iniciais), e não deve ser numerada. Trabalhos do mesmo autor devem ser ordenados cronologicamente; trabalhos de mesmo autor e ano devem ser identificados com letras após o ano (2000a, 2000b, etc.). A apresentação das referências seguirá os modelos propostos nos *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* (ver exemplos a seguir). Todas as referências citadas na lista devem ser mencionadas no texto e vice-versa.

1. Artigo de periódico: Edwards RG, Steptoe PC, Purdy JM. Establishing full-term human pregnancies using cleaving embryos grown in vitro. Br J Obstet Gynaecol. 1980;87:737-56.

2. Livro: Wolf DP, Quigley MM, eds. Human in vitro fertilization and embryo transfer. New York: Plenum Press; 1984.

3. Capítulo de livro: Simpson JL. Gonadal dysgenesis and sex abnormalities: phenotypic-karyotypic correlations. In: Vallet HL, Porter IH, eds. Genetic mechanisms of sexual development. New York: Academic Press; 1979. p. 365-77.

4. Artigo de revista eletrônica: Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [revista eletrônica]. 2002 Jun [citado 2002 ago 12];102(6):[aproximadamente 3 p.]. Disponível em: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>.

5. Artigo publicado na Internet: Wantland DJ, Portillo CJ, Holzemer WL, Slaughter R, McGhee EM. The effectiveness of web-based vs. non-web-based interventions: a meta-analysis of behavioral change outcomes. J Med Internet Res. 2004;6(4):e40. Disponível em: <http://www.jmir.org/2004/4/e40/>. Acessado: 29/11/2004.

6. Site: OncoLink [site na Internet]. Philadelphia: University of Pennsylvania; c1994-2006. [atualizado 2004 set 24; citado 2006 mar 14]. Disponível em: <http://cancer.med.upenn.edu/>.

7. Software: Smallwaters Corporation. Analysis of moment structures: AMOS [software]. Version 5.0.1. Chicago: Smallwaters; 2003.

Tabelas e figuras

Tabelas e figuras (gráficos, fotografias, etc.) devem ser numeradas em algarismos arábicos conforme a ordem de aparecimento no texto e devem ter legendas individuais, apresentadas ao final do trabalho. Cada tabela e figura deve ser submetida em folha separada.

Nas tabelas, deverão ser utilizadas apenas linhas horizontais, e cada dado deverá constar em uma célula independente. Explicações sobre itens das tabelas devem ser apresentadas em notas de rodapé identificadas pelos seguintes símbolos, nesta sequência: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡.

Figuras em geral (gráficos, fotografias, etc.) serão publicadas em preto e branco. Despesas com a eventual reprodução de fotografias em cor serão de responsabilidade do autor.

Figuras podem ser submetidas eletronicamente, nas extensões .jpg, .gif ou .tif, com resolução mínima de 300 dpi (para possibilitar uma impressão nítida), ou por correio (ver instruções de envio mais adiante). Todas as figuras enviadas pelo correio devem ser identificadas no verso com o uso de etiqueta colante contendo o nome do primeiro autor, o número da figura e uma seta indicando o lado para cima.

Fotografias escaneadas não serão aceitas; fotografias em papel devem ser encaminhadas pelo correio. Fotografias de pacientes não devem permitir sua identificação.

Gráficos devem ser apresentados somente em duas dimensões.

Figuras já publicadas e incluídas em artigos submetidos devem indicar a fonte original na legenda e devem ser acompanhadas por uma carta de permissão do detentor dos direitos (editora ou revista).

Envio/submissão de artigos

Os artigos devem ser submetidos preferencialmente por e-mail (submissao@jbes.com.br). Texto e figuras devem ser enviadas como um anexo à mensagem. Figuras (exclusivamente gráficos e fotografias digitais) podem ser enviadas nas extensões .jpg, .gif ou .tif, com resolução mínima de 300 dpi e tamanho máximo total (do conjunto de figuras) de 3 MB.

SUMÁRIO

SUMMARY

EDITORIAL | EDITORIAL

- 45 Crescimento da produção científica na área
de economia da saúde na América Latina
Araújo DV

ARTIGO ORIGINAL | ORIGINAL ARTICLE

- 46 Advanced breast cancer treatment, hormonereceptor-positive with endocrine
therapy versus chemotherapy: economic analysis in the Brazilian
Public Healthcare System (BPHS)
Filho EA, Takemoto MLS, Teich VD, Quintella FF, Fernandes RA, Passos RBF, Teich NLS,
Silva APS, Marques MS, Júnior JM, Gebrim LH, Picinini SE, Sakano M
- 52 Análise de impacto orçamentário do tratamento clínico da endometriose
pelo Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil
Budget impact analysis of endometriosis clinical treatment
in the Brazilian Public Health Care System
Machado RB, Passos RBF, Teich VD, Carvalho JCN, Molinari MB, Krambek MC
- 59 Estudio fármaco-económico de costoeffectividad para el tratamiento con
gemifloxacino en las neumonías adquiridas en la comunidad y las exacerbaciones
de la bronquitis crónica en pacientes del Instituto Mexicano del Seguro Social
Pharmacoeconomics Assessment of cost-effectiveness for the treatment of Community-
Acquired Pneumonia and Chronic Bronchitis Exacerbations with gemifloxacin in patients
attended at the Instituto Mexicano del Seguro Social
Salinas-Escudero G, Contreras-Hernández I, Mould-Quevedo JF, Sanchez-García S, Juarez-Cedillo T, Mejía-Aranguré JM
- 69 Cost-effectiveness analysis of propafenone and amiodarone for atrial fibrillation
initial treatment
Pepe C, Arinelli R, Darrieux F, Moreira D, Zimmerman L, Rodrigues T, Figueiredo M, Chaves L
- 77 Análise de custo-efetividade do tratamento da osteoartrite de joelho
com hialuronato de sódio 25mg/2,5mL no Sistema Único de Saúde Brasileiro
Cost-effectiveness analysis of knee osteoarthritis treatment with sodium hyaluronate
25mg/2,5mL in the Brazilian public healthcare system
Fernandes RA, Teich VD, Carvalho JCN, Molinari MB, Krambek MC

87 **Análise farmacoeconômica do cloridrato de hidromorfona OROS® no tratamento da dor oncológica, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde**

Pharmacoeconomic analysis of OROS hydromorphone for the treatment of chronic cancer pain under the Brazilian public health care system perspective

Takemoto MLS, Fernandes RA, Freitas RBP, Guerra F, Pereira ML, Morais A

96 **Costo-efectividad de la profilaxis y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en pacientes sometidos a cirugía de cadera en México**

Cost-effectiveness of prophylaxis and treatment of venous thromboembolic disease (VTE) in patients undergoing hip surgery in Mexico

Arreola-Ornelas H, Rosado-Buzzo A, García-Mollinedo L, Dorantes-Aguilar J, Muciño-Ortega E, Mould-Quevedo JF

OPINIÃO | OPINION

109 **Há diferenças entre avaliação de tecnologias em saúde de dispositivos médicos e de medicamentos?**

Are there differences between healthcare technology assessment for devices and for drugs?

Saggia MG

111 **NOTÍCIAS | NEWS**

112 **EVENTOS | EVENTS**



doctorpress.

Doctor Press Editora Científica
www.doctorpress.com.br

Publisher: Osmar A. Silva
Revisão: Sonia García
Editor de arte: Maurício Domingues
Editoração: Alex Damaceno
Impressão: Pigma Gráfica e Editora Ltda
Periodicidade: Trimestral

Assinatura anual local: R\$ 120,00. Em até 3 parcelas de R\$ 40,00
Assinatura anual internacional: US\$ 100,00
Annual local subscription: R\$ 120,00
Annual international subscription: US\$ 100,00

O Jornal Brasileiro de Economia da Saúde (JBES) é uma publicação periódica independente, trimestral e destina-se a disseminar o conhecimento científico nas áreas de economia da saúde e de avaliação de tecnologias em saúde (ATS). Nenhum artigo ou parte integrante de qualquer conteúdo publicado em suas páginas poderá ser reproduzido sem prévia autorização por escrito da Doctor Press Editora Científica. Os anúncios veiculados nesta edição são de exclusiva responsabilidade dos anunciantes, assim como os conceitos emitidos em artigos assinados são de exclusiva responsabilidade de seus autores, não refletindo necessariamente a opinião do JBES e da Doctor Press Editora Científica.

The Brazilian Journal of Health Economics (BJHE) is an independent quarterly periodic and aims to disseminate scientific knowledge among Health Economics and Health Technology Assessment (HTA) fields. No one article or part of any content published in its pages can be reproduced without the editor's prior authorization.

All the information on this edition about the announced products is under the entire responsibility of the advertisers, as well as concepts within signed articles are under exclusive responsibility of their authors, and do not necessarily express JBES and Doctor Press Editora Científica's opinion.

Crescimento da produção científica na área de economia da saúde na América Latina

A quinta edição do Jornal Brasileiro de Economia da Saúde (JBES) sinaliza importante tendência de crescimento dos estudos originais na área de Economia da Saúde e os resultados positivos da cooperação entre instituições acadêmicas, hospitais de excelência, instituições públicas de assistência à saúde, empresas privadas de pesquisa e indústria farmacêutica.

Houve número recorde de submissões de artigos originais, mais de três vezes em relação à média dos números anteriores, inclusive com a participação de grupos de pesquisa do México.

Nosso corpo editorial recebeu adesões de peso de pesquisadores brasileiros, colombianos e mexicanos. Este time de conselheiros reforça nosso empenho em facilitar a integração da Economia da Saúde entre nossos *hermanos*.

Duas relevantes contribuições de grupos de pesquisa do México estão publicadas nesta edição. Arreola-Ornelas *et al* do Programa Competitividad y Salud, Fundación Mexicana para la Salud realizaram análise intitulada "Custo-efetividade da profilaxia e tratamento da doença tromboembólica venosa (DTV) em pacientes submetidos à cirurgia de quadril no México". Salinas-Escudero *et al* do grupo de Investigación, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Secretaría de Salud, México D.F., elaboraram o "Estudio farmacoeconómico de costo-efectividad para el tratamiento con gemifloxacino en las neumonías adquiridas en la comunidad y las exacerbaciones de la bronquitis crónica en pacientes del Instituto Mexicano del Seguro Social".

Abdo Filho *et al*, do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, apresenta outra iniciativa exitosa de PPP para obten-

ção de dados primários de custo em oncologia no estudo "Tratamento do câncer de mama avançado, receptor hormonal positivo, com terapia endócrina versus quimioterapia: avaliação econômica no Sistema Único de Saúde Brasileiro".

Estudos de análise econômica e impacto orçamentário, no cenário do Sistema Único de Saúde, como o de Fernandes *et al*: "Análise de custo-efetividade do tratamento da osteoartrite de joelho com hialuronato de sódio 25mg/2,5ml no Sistema Único de Saúde Brasileiro"; Machado *et al*: "Análise de impacto orçamentário do tratamento clínico da endometriose pelo Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil"; Pepe *et al*: "Cost-Effectiveness Analysis of Propafenone and Amiodarone for Atrial Fibrillation Initial Treatment" e Takemoto *et al*: "Análise farmacoeconômica do cloridrato de hidromorfona OROS® no tratamento da dor oncológica, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde", contribuirão para o processo decisório de gestores e formuladores de políticas de saúde.

Em outro artigo, Saggia apresenta importantes considerações sobre os desafios da avaliação de *medical device*, com o texto "Há diferenças entre avaliação de tecnologias em saúde de dispositivos médicos e de medicamentos?".

Com este conteúdo, a quinta edição do JBES reafirma sua missão em integrar as comunidades científicas da América Latina com publicações de artigos originais em português, espanhol e inglês.

Boa leitura!

Denizar Vianna Araújo
Editor-Chefe do Jornal Brasileiro de Economia da Saúde

Advanced breast cancer treatment, hormone-receptor-positive with endocrine therapy versus chemotherapy: economic analysis in the Brazilian Public Healthcare System (BPHS)

Advanced breast cancer treatment, economic analysis

Tratamento do câncer de mama avançado, receptor hormonal positivo com terapia endócrina versus quimioterapia: avaliação econômica no Sistema Único de Saúde Brasileiro

Tratamento do câncer de mama avançado, avaliação econômica

Elias Abdo Filho¹, Maíra Libertad Soligo Takemoto², Vanessa Damazio Teich², Fernando Ferreira Quintella², Roberta Arinelli Fernandes², Roberta Benitez Freitas Passos², Nelson Luiz Sperle Teich², Alessandra Pimentel da Silva³, Mario Sergio Marques³, Juvenal Mottola Júnior⁴, Luiz Henrique Gebrim⁴, Sergio Estevam Picinini⁴, Milton Sakano⁴

ABSTRACT

Keywords (MeSH):

breast neoplasm, neoplasm metastasis, antineoplastic agents, hormonal, fulvestrant, costs and cost analysis

Objectives: To estimate the resource utilization and costs related to endocrine therapy (ET) versus chemotherapy (CT) in the treatment of hormone-receptor-positive (HR+) advanced breast cancer (ABC) patients after at least one previous ET. **Methods:** This retrospective longitudinal study analyzed ABC patients treatment with fulvestrant or CT from 2006 to 2008 in a public oncology outpatient service. Only patients without visceral crisis and with no less than one previous hormonal therapy were considered eligible. Medical charts were reviewed by two investigators and information about diagnosis, course of treatment, and resource utilization was obtained. **Results:** Patients were all female and the mean age was 64.6 ± 12.6 years. Patients were well-matched between groups considering baseline characteristics. Twenty-five patients were enrolled in the study, 13 patients received CT and 12 patients received fulvestrant. The most common CT regimen was paclitaxel ($n = 5$, 38%). The mean number of cycles was 7.6 and 5.8 for fulvestrant and CT, respectively. The mean treatment cost per patient was BRL 16,679 (USD11,914; 2005 purchasing power parity index 1USD = 1.4BRL) for fulvestrant and BRL32,946 (USD23,533) for CT. The average cost per cycle was BRL 2,199 (USD1,571) and BRL5,710 (USD4,079) for fulvestrant and CT, respectively, resulting in BRL3,511 (USD2,508) incremental cost per cycle. **Conclusions:** Our study results indicate that subsequent ET with fulvestrant can be economically appropriate among HR+ ABC patients. Further researches could validate these findings in other contexts, however we consider that our estimations reflect the real-world clinical practice in Brazil.

Introduction

Hormone-receptor-positive (HR+) breast tumors represent 77% of all breast cancers (Jatoi *et al.*, 2007). In postmenopausal HR+ breast cancer there are several endocrine therapeutic options available, of which selective estrogen receptor modulators (SERMs) and aromatase inhibitors (steroidal and nonsteroidal) have been largely studied and comprise the standard of care in breast cancer. Fulvestrant is a novel estrogen-receptor (ER) antagonist which differs from tamoxifen due to its lack of agonist activity (Chia *et al.*, 2008). Expanding

the hormonal therapeutic options to HR+ advanced breast cancer (ABC) is a well established necessity since the major part of patients diagnosed with ABC will present disease progression during the course of their treatment and additional endocrine agents will be required.

In Brazil, the public healthcare system covers only first and second-line treatment for ABC patients. Patients who progress after a second-line treatment do not have further endocrine therapeutic options and depend on local initiative

Received on: 25/05/2010 Approved on: 02/07/2010

Name of Institutions: 1. Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil; 2. MedInsight - Decisions in Healthcare, Rio de Janeiro, Brazil; 3. AstraZeneca, São Paulo, Brazil; 4. Centro de Referência em Saúde da Mulher, São Paulo, Brazil

Correspondence Information: Elias Abdo Filho - Av. Dr. Arnaldo, 251 5º andar - São Paulo - SP CEP: 01246-000 Brazil - E-mail: dreliasabdo@uol.com.br - Telephone number: +55 (11) 3661-6797 / Mobile: +55 (11) 9627-6464

Sponsor Information: This research was partially supported by grants from AstraZeneca. The publication of study results was not contingent on the sponsor's approval.

Table 1. Hormone receptor positivity, previous endocrine therapy and visceral crisis data from chemotherapy clinical trials

Study	Interventions	HR+	Previous Endocrine Therapy	Visceral Crisis
O'Shaughnessy, 20028	Capecitabine + Docetaxel	39%	32% (ADJ) 47% (ADV)	Not mentioned in the eligibility criteria.
	Capecitabine	42%	32% (ADJ) 54% (ADV)	
Chan, 19995	Docetaxel	NI	25% (ADJ) 33% (ADV) 12% (ADJ/ADV)	Exclusion criteria: pulmonary lymphangitic metastases, pleural effusion, and/or ascites as the only manifestation of disease.
	Doxorubicin		19% (ADJ) 32% (ADV) 20% (ADJ/ADV)	
Nabholtz, 20037	Docetaxel + Doxorubicin	NI	NI	Exclusion criteria: lymphangitic carcinomatosis, ascites or pleural effusion as only manifestation of metastatic disease.
	Doxorubicin + Cyclophosphamide			
Jones, 20056	Docetaxel	56%	47,6% (ADJ) 46,2% (ADV) 4,0% (ADJ/ADV)	Not mentioned in the eligibility criteria.
	Paclitaxel	50%	48,7% (ADJ) 45,1% (ADV) 4,5% (ADJ/ADV)	

Abbreviations: NI, not informed; ADJ, adjuvant setting; ADV, advanced setting; ADJ/ADV, both adjuvant and advanced setting.

to access a third-line hormonal treatment. Those patients are eventually treated with chemotherapy protocols even when they are appropriate candidates to sequential hormonal therapy (patients without extensive visceral involvement which requires more rapid responses).

Existing evidence recommends the utilization of all available endocrine agents whenever clinically indicated (Barrios *et al.*, 2009; Wilcken *et al.*, 2003). Until this moment, comparative efficacy data between hormonal therapy and chemotherapy in ABC HR+ patients who progress after prior endocrine agents is not available. This lack of data can be explained by the fact that patients with more indolent and hormone sensitive disease would be preferentially treated with endocrine agents rather than chemotherapy. Selected clinical trials which have assessed the efficacy of protocols frequently used to treat this population in Brazilian clinical practice (capecitabine, docetaxel, paclitaxel, doxorubicin plus cyclophosphamide) showed baseline characteristics and eligibility criteria that differ from fulvestrant trials (Table 1) (Chan *et al.*, 1999; Jones *et al.*, 2005; Nabholtz *et al.*, 2003; O'Shaughnessy, 2005).

Accordingly, Barrios *et al.* conducted a literature review about the role of chemotherapy in estrogen-receptor-positive (ER+) ABC. The authors discussed that recent chemotherapy clinical trials in ABC have enrolled patients despite their HR status, and chemotherapy treatment efficacy in patients with

HR+ has not been reported separately compared with those with HR negative ABC (Barrios *et al.*, 2009).

Three randomized phase III clinical trials have assessed the efficacy and safety of fulvestrant in women with ABC progressing after previous hormonal therapy compared to exemestane and anastrozole (Chia *et al.*, 2008; Howell *et al.*, 2002; Howell *et al.*, 2005; Robertson *et al.*, 2003; Osborne *et al.*, 2002). Results from these trials are presented in Table 2. More recently, a systematic review with meta-analysis has concluded that fulvestrant is similar to other endocrine agents with respect to efficacy with good tolerability profile (Valachis *et al.*, 2009). Expanding hormonal therapeutic options with the incorporation of fulvestrant as further sequential endocrine agent could additionally extend the interval without chemotherapy for patients who would benefit from a better safety profile and the consequent improvement in quality of life.

In this context, the purpose of our study was to review the resource utilization and costs associated to the treatment of hormone sensitive ABC patients that attended a single Brazilian oncology practice during two consecutive years (2006-2008). Patients were analyzed by type of treatment: hormonal therapy with fulvestrant versus various chemotherapy protocols considered together. Each of the included patients and their direct medical costs were examined to analyze comparatively the economic impact of choosing between fulvestrant or chemotherapy after one-to-two pre-

Table 2. Major clinical trials evaluating fulvestrant in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine therapy

Trial	Inclusion criteria	Exclusion Criteria	Line	Arms	No. of patients	Hormone receptor + (%)	Prior endocrine therapy: adjuvant [1st line; 2nd line] /metastatic (%)	Outcome	Results	Comparison
Chia et al., 2 EFFECT trial	HR+ (ER and/or PgR), WHO performance status 0 to 2, life expectancy of at least 3 months, presence of at least one measurable or assessable lesion. It was allowed up to one prior chemotherapy regimen.	Life threatening metastatic visceral disease, brain or leptomeningeal metastasis, prior exposure to either fulvestrant or exemestane, extensive radiation or cytotoxic therapy within the last 4 months, or history of bleeding diathesis or need for long-term anticoagulation.	Second or Third	Fulvestrant	351	98.3	61.8 [41.3; 58.7]	Median TTP (months)	3.7	HR: 0.96 (95% CI 0.82–1.13) P-value = 0.65
								ORR (% pts)	7.4	OR: 1.12 (95% CI 0.58–2.19) P-value = 0.74
								CBR (% pts)	32.2	OR: 1.03 (95% CI 0.72–1.49) P-value = 0.85
								DOR (months)	13.5	NA
Phase III Trials 002010 and 002112 combined analysis 9, 11	Tumor evidence of hormone sensitivity (prior sensitivity to hormonal therapy or known ER or PgR positivity), WHO performance status 0 to 2, life expectancy of at least 3 months, presence of at least one measurable or assessable lesion.	Life threatening metastatic visceral disease, brain or leptomeningeal metastasis, prior exposure to either fulvestrant or any aromatase inhibitor, more than one prior endocrine medical treatment for ABC, extensive radiation or cytotoxic therapy within the last 4 months, estrogen replacement therapy within 4 weeks to randomization, treatment with luteinizing hormone-releasing hormone analogs within 3 months before randomization, and any concurrent illness that would compromise safety or prevent interpretation of results.	Second	Fulvestrant Anastrozole	428	79.9	56.8/55.1	Median TTP (months)	5.5	HR: 0.95 (95% CI 0.82–1.10) P-value = 0.48
								ORR (% pts)	19.2	Difference in ORR: 2.75 (95% CI 2.27–9.05) P-value = 0.31
								DOR (months)	16.7	HR: 1.30 (95% CI 1.13–1.50) P-value < 0.01
								OS (months)	27.4	HR: 0.98 (95% CI 0.84–1.15) P-value = 0.89

Abbreviations: ABC, advanced breast cancer; No., number; OS, overall survival; HR+, hormone-receptor-positive; ER, estrogen-receptor; PgR, progesterone-receptor; HR, hazard ratio; CI, confidence interval; TTP, time to progression; ORR, objective response rate; OR, odds ratio; CBR, clinical benefit rate; DOR, duration of response (from randomization to disease progression); NA, not available.

vious hormonal lines of treatment in patients without visceral crisis (the main criteria to define sequential hormonal therapy or chemotherapy among those patients). This retrospective study attempts to identify economic outcomes in this population once the clinical benefit of the sequential endocrine treatment is well established in the medical literature. This information is not currently available and could help doctors, patients and decision leaders to select the most clinical and economic beneficial therapeutic option in hormone-receptor-positive ABC progressing after previous hormonal therapy.

Methods

Study sample

This retrospective longitudinal study analyzed ABC patients receiving hormonal therapy between August 2006 and August 2008 in the oncology outpatient service at P  rola Byington Public Hospital (PBPH), São Paulo, Brazil. Patients were included in the fulvestrant study group if they met the following requirements: A) female; B) documented diagnosis of ABC with evidence of hormone sensitivity (i.e., prior sensitivity to hormonal therapy or known ER or progesterone receptor positivity); C) postmenopausal status; D) previous exposure to one or two hormonal therapies; E) subsequent fulvestrant treatment with at least two completed cycles. Exclusion criteria included the following: presence of visceral crisis, defined as pulmonary lymphangitic spread, pericardial effusion, any extensive visceral involvement or/and symptomatic visceral metastasis. The study sample was a convenience sample and included all eligible patients identified in the PBPH patient database.

To identify patients for the chemotherapy group, the same eligibility criteria were applied to patients who had received chemotherapy protocols at the PBPH. As fulvestrant is not broadly available in the Brazilian Public Health System (BPHS), some hormone-receptor-positive patients are currently treated with various chemotherapy protocols. All chemotherapy patients were strictly reviewed according to eligibility criteria and, in the opinion of the investigators, all were deemed appropriate candidates for subsequent hormonal therapy at the time the chemotherapeutic treatment was started. Only patients who received at least two cycles of the prescribed chemotherapeutic protocol were included.

Data Collection and Analysis

Medical charts were reviewed by two independent investigators for the duration of the prescribed treatment after the failure to first or second-line hormonal therapy and for the information about their diagnosis, course of treatment, and resource utilization obtained. The following information was extracted from their charts: age, stage, first breast cancer diagnosis date, histological type of tumor, ER/PgR status, HER2 status, metas-

tasis diagnosis date, sites of metastasis, disease extension, previous systemic treatments (dates and types), radiation therapy (dates and locations), breast cancer-related surgeries, and data from fulvestrant or chemotherapeutic treatment after one or two previous hormonal therapies (medications, dosage, duration, number of cycles, and concomitant resource utilization). Only direct medical costs were included in the resource utilization analysis: medications, outpatient visits, medical procedures, hospitalizations etc. As the purpose of this study is not to evaluate clinical benefit from each treatment, clinical outcomes data were not collected. This study was performed after approval by a local institutional review board in accordance with Brazilian regulatory dispositions.

Data on resource use for each patient in our study sample were extracted from the medical chart. For each resource collected, a specific unit cost was attributed. These data were used to estimate the direct medical resource use and cost to each group (fulvestrant versus chemotherapy). The treatment costs were calculated multiplying the resource utilization by the respective unit costs. The unit costs for 2008 were obtained from Brazilian Public Health Service official listings and, for medications, the generic drug price was considered. All resource use and costs were calculated per patient and per cycle of treatment. Mean values are reported $\pm$ SD (standard deviation). All costs are given in Brazilian Real (BRL) and US Dollars (USD) using 2005 Purchasing Power Parity Index (1 USD = 1,4 BRL) (World Bank, 2009).

Results

The demographic and clinical characteristics of the sample of 25 patients at the study entry are listed in Table 3. Patients were all female and the age ranged from 41 to 88 years (mean 64,6 $\pm$ 12,6 years). The year of the first breast cancer diagnosis ranged from 1992 to 2004. Patients were well matched between groups considering baseline characteristics. Thirteen patients had received chemotherapy and 12 patients had received fulvestrant. The most common chemotherapeutic regimen was paclitaxel alone (n = 5, 38%), followed by other four different protocols.

Direct medical cost resource use within the study population is shown in Table 4. Resources are presented in the table when they are more frequent than 0,5 unities per patient during the entire treatment. The mean number of cycles was 7,6 and 5,8 for fulvestrant and chemotherapy patients, respectively. The distribution of chemotherapy protocols prescribed after first or second-line hormonal therapy was: paclitaxel alone (n = 5, 38%), gemcitabine plus cisplatin (n = 3, 23%), paclitaxel plus carboplatin (n = 3, 23%), capecitabine (n = 1, 8%) and fluorouracil plus epirubicin and cyclophosphamide (n = 1, 8%).

The estimated costs per treatment, per patient and per cycle to each group are shown in Table 5. The average cost

Table 3. Baseline data

	Fulvestrant n = 12	Chemotherapy n = 13
Age (years)	66.9 ± 12.7	62.6 ± 12.6
Histological type – Infiltrating Ductal Carcinoma (%)	83.3%	84.6%
Histological type – Other (%)	16.7% ^a	15.4% ^b
Postmenopausal status at diagnosis (%)	76.9%	83.0%
Previous neoadjuvant treatment (%)	25.0%	30.7%
Duration of disease at the study inclusion (years)	6.9 ± 3.6	6.6 ± 3.9
Time from first breast cancer diagnosis to first metastasis diagnosis (years)	4.0 ± 3.3	4.6 ± 2.4

a One patient with infiltrating lobular carcinoma and one patient with bilateral infiltrating ductal carcinoma

b One patient with invasive papillary carcinoma and one patient with bilateral infiltrating ductal carcinoma

of treatment within the chemotherapy population was higher compared with patients treated with fulvestrant. The mean treatment cost per patient was BRL 16,679 (USD 11,914) for fulvestrant patients and BRL 32,946 (USD 23,533) for chemotherapy patients. The mean cost per cycle was BRL 2,199 (USD 1,571) and BRL 5,710 (USD 4,079) for fulvestrant and chemotherapy, respectively, resulting in BRL 3,511 (USD 2,508) incremental cost per cycle. Medications were the largest contributor to overall cost in both groups, corresponding to 97% and 92% of total costs per cycle in the fulvestrant and chemotherapy groups, respectively.

Discussion

This study used retrospective medical chart review to estimate direct medical resources spent and treatment costs. Direct medical costs and resource use were higher for che-

Table 4. Comparison of resource utilization through the treatment duration

	Fulvestrant n=12	Chemotherapy n = 13
Treatment cycles	7.6	5.8
Outpatient visits – Oncologist	6.17 ± 3.72	4.69 ± 1.77
Outpatient visits – Other Specialist	0.25 ± 0.60	0.46 ± 1.08
Biochemical laboratory tests (Sodium, Potassium, Glucose)	0.83 ± 0.99	1.23 ± 1.80
Complete Blood Count	0.92 ± 0.95	1.62 ± 1.39
Urea	0.75 ± 0.83	1.0 ± 1.84
Creatinine	0.75 ± 0.83	1.0 ± 1.84
CA 153	1.58 ± 1.38	0.69 ± 0.91
Chest Radiography	0.58 ± 0.86	0.46 ± 0.63
Chest Tomography	0.17 ± 0.37	0.69 ± 0.72
Abdominal Ultrasound	0.58 ± 0.76	0.46 ± 0.50
% Bisphosphonates	16.6%	41.6%
Bisphosphonates infusions	3.0 ± 0.0	6.4 ± 2.8
% Hospitalization (non ICU)	16.7% ± 37.3%	30.8% ± 46.2%
Hospitalization days (non ICU)	6.5 ± 3.5	13,25 ± 5.36

motherapy treatment when compared to fulvestrant treatment. Medications were the largest contributors to overall cost.

To our knowledge, there are no recent studies that have investigated treatment costs related to hormonal therapy versus chemotherapy in patients with hormone-receptor-positive breast cancer in Brazil. Cost-effectiveness analysis in this setting is not feasible, once comparative efficacy data from head-to-head studies or indirect comparisons are not available. This absence of data seems logical since the current evidence available dictates sequential hormonal therapy for patients without visceral crisis due to the demonstrated efficacy and favorable toxicity profile of endocrine therapy among this population – as indicated by our literature review.

Table 5. Comparison of estimated costs

	Fulvestrant		Chemotherapy		Incremental	
	BRL	USD	BRL	USD	BRL	USD
Total treatment cost	200.150	142.965	428.298	305.928	228.148	162.963
Treatment cost per patient	16.679	11.914	32.946	23,533	16.266	11.619
Treatment cost per cycle	2.199	1.571	5.710	4.079	3.511	2.508

Abbreviations: BRL, Brazilian Reais; USD, United States Dollars.

Two European studies have recently analyzed the cost-utility of fulvestrant-containing sequences of treatment for ABC (Cameron *et al.*, 2008; Lux *et al.*, 2009). Both studies compared costs and clinical benefit (in terms of QALY - *Quality Adjusted Life Year*) of treatment sequences with and without fulvestrant, i.e., the economic analysis aimed to investigate whether an additional treatment step with fulvestrant in a sequence of hormonal treatments for ABC and the resulting postponement of subsequent chemotherapy are cost-effective options in this scenario. The British study compared sequences containing/omitting fulvestrant as second and third-line option and the German study focused on fulvestrant as second-line only. They found a favorable scenario to fulvestrant-containing sequences in third-line and second-line options in the UK and Germany studies, respectively.

In terms of limitations to our study, retrospective studies are prone to a certain degree of bias. Medical chart reviews depend on how detailed physician's records are in daily clinical practice and some resources actually used could be missed in studies like ours. This situation would tend to underestimate the direct medical cost in both groups. If we judge that chemotherapy treated patients are more liable to consume a larger amount of resources due to toxicity management, for example, we could consider that this bias source has potential to underestimate the incremental cost. Another limitation was the small sample size. Fulvestrant is not officially covered by Brazilian Public Health System and its availability depends on local initiatives, thus being restricted to the number of patients who had received fulvestrant in our reality.

The particularities of each healthcare system can affect the generalizability of data from local resource utilization and cost studies. Socioeconomic factors and factors related to local treatment patterns that influence the direct medical resource utilization and costs can be different in other scenarios.

Conclusions

Our study results and literature review can indicate that subsequent hormonal therapy with fulvestrant is clinically and economically appropriate in this setting. Further researches could validate these findings in other contexts and populations, but we consider that our estimation reflects the real-world clinical practice in Brazil.

In conclusion, this study has shown that, if fulvestrant is available to clinically eligible patients in the Brazilian setting, its economic impact is more favorable than chemotherapy's. This type of study is likely to be important to policy-makers and physicians concerned with rational resource allocation.

References

- Barrios CH, Sampaio C, Vinholes J, et al. What is the role of chemotherapy in estrogen receptor-positive, advanced breast cancer? *Ann Oncol* 2009;20:1157-62.
- Cameron DA, Camidge DR, Oyee J, et al. Economic evaluation of fulvestrant as an extra step in the treatment sequence for ER-positive advanced breast cancer. *Br J Cancer* 2008;99(12):1984-90.
- Chan S, Friedrichs K, Noel D, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17(8):2341-54.
- Chia S, Gradishar W, Mauriac L, et al. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFACT. *J Clin Oncol* 2008;26(10):1664-70.
- Howell A, Phippen J, Elledge RM, et al. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma: a prospectively planned combined survival analysis of two multicenter trials. *Cancer* 2005;104(2):236-9.
- Howell A, Robertson JF, Quaresma Albano J, et al. Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. *J Clin Oncol* 2002;20(16):3396-3403.
- Jatoi I, Chen BE, Anderson WF, et al. Breast cancer mortality trends in the United States according to estrogen receptor status and age at diagnosis. *J Clin Oncol* 2007;25(13):1683-90.
- Jones SE, Erban J, Overmoyer B, et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(24):5542-51.
- Lux MP, Hartmann M, Jackisch C, et al. Cost-utility analysis for advanced breast cancer therapy in Germany: results of the fulvestrant sequencing model. *Breast Cancer Res Treat* 2009;117(2):305-17.
- Nabholtz JM, Falkson C, Campos D, et al. Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial. *J Clin Oncol* 2003;21(6):968-75.
- Osborne CK, Phippen J, Jones SE, et al. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial. *J Clin Oncol* 2002;20(16):3386-95.
- O'Shaughnessy J. Capecitabine and docetaxel in advanced breast cancer: analyses of a phase III comparative trial. *Oncology (Williston Park)* 2002;16(suppl 12):17-22.
- Robertson JF, Osborne CK, Howell A, et al. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma in postmenopausal women: a prospective combined analysis of two multicenter trials. *Cancer* 2003;98(2):229-38.
- Valachis A, Mauri D, Polyzos NP, et al. Fulvestrant in the treatment of advanced breast cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010;73(3):220-27.
- Wilcken N, Hornbuckle J, Ghersi D. Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(2):CD002747.
- World Bank. 2005 International Comparison Program. World Bank, 2009. Available at: <http://siteresources.worldbank.org/ICPINT/Resources/summary-tables.pdf>. Accessed April 29, 2009.

Análise de impacto orçamentário do tratamento clínico da endometriose pelo Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil

Análise econômica da endometriose

Budget impact analysis of endometriosis clinical treatment in the Brazilian Public Health Care System

Economic analysis of endometriosis

Rogério Bonassi Machado¹, Roberta Benitez Freitas Passos², Vanessa Damázio Teich², Júlio César Nophal de Carvalho³, Marcelo Braga Molinari³, Márcio Cardoso Krambek³

Palavras-chave:

endometriose, dor pélvica, danazol, goserrelina, leuprolida, nafarrelina, custos e análise de custo, literatura de revisão como assunto

Keywords:

endometriosis, pelvic pain, danazol, goserelin, leuprolide, nafarelin, costs and cost analysis, review literature as topic

RESUMO

Objetivo: Os principais medicamentos atualmente disponíveis para o tratamento da endometriose são considerados igualmente efetivos. Contudo, existem diferenças no perfil de eventos adversos e nos custos. O presente estudo tem como objetivo estimar o impacto da incorporação da nafarrelina, para tratamento da endometriose, no orçamento do Sistema Único de Saúde (SUS). **Métodos:** Foi realizada análise de impacto orçamentário da nafarrelina (400 µg/dia) comparada à goserrelina (3,6 mg a cada 28 dias), leuprorrelina (3,75 mg/mês) e danazol (600 mg/dia), considerando-se um período médio de seis meses de tratamento. Para o cálculo do número de pacientes diagnosticadas com endometriose elegíveis ao tratamento medicamentoso, foram utilizados dados populacionais brasileiros e dados da literatura científica relativos à prevalência da doença, percentual de pacientes sintomáticas e percentual destas que recebe tratamento medicamentoso. Adotou-se como premissa do modelo que a participação de mercado atual é equivalente entre goserrelina, leuprorrelina e danazol. Após incorporação da nafarrelina, estimou-se a ocorrência de uma reestruturação do mercado entre os quatro medicamentos, com 25% de participação de mercado para cada um deles. **Resultados:** O número estimado de pacientes elegíveis ao tratamento medicamentoso da endometriose seria de 1.966.600 mulheres, no ano de 2008, no Brasil. O custo semestral de tratamento com nafarrelina, goserrelina, leuprorrelina e danazol seria de R\$ 2.530,20, R\$ 3.091,87, R\$ 2.307,42 e R\$ 1.975,32, respectivamente. A incorporação da nafarrelina, considerando a participação de mercado projetada de cada medicamento, levaria a um impacto de R\$ 22.935.118,51 no orçamento destinado ao tratamento medicamentoso da endometriose no SUS. **Conclusão:** O impacto orçamentário da terapêutica com nafarrelina no SUS seria de aproximadamente R\$ 23 milhões, com redução de custo se comparado somente à goserrelina.

ABSTRACT

Objective: The main drugs available for the treatment of endometriosis are equally effective. However, there are differences in adverse events profile and costs. The aim of this study was to estimate the budget impact of incorporating nafarelin for the treatment of endometriosis in the Brazilian Public Health Care System. **Methods:** A budget impact model was developed comparing nafarelin (400 µg daily) to goserelin (3.6 mg every 28 days), leuprolide (3.75 mg monthly) and danazol (600 mg daily), considering an average treatment period of 6 months. To estimate the number of patients diagnosed with endometriosis, eligible for medical treatment, data about the Brazilian population, prevalence of the disease, proportion of symptomatic patients and percentage of patients that receive medical treatment were used, according to published data. The model assumes that present market share is equivalent among goserelin, leuprolide and danazol. After nafarelin incorporation it was assumed that the market share would be 25% for each drug. **Results:** The estimated number of eligible patients for endometriosis medical treatment was 1,966,600 women, in 2008, in Brazil. The treatment cost for 6 months with nafarelin, goserelin, leuprolide and danazol were R\$ 2,530.20, R\$ 3,091.87, R\$ 2,307.42 e R\$ 1,975.32, respectively. Considering the estimated market share, nafa-

Recebido em: 20/01/2010 / Aprovado para publicação em: 03/05/2010

1. Faculdade de Medicina de Jundiaí, Jundiaí, SP, Brasil; 2. Medinsight, Rio de Janeiro, RJ, Brasil; 3. Departamento Médico da Zodiac Produtos Farmacêuticos S.A., São Paulo, SP, Brasil

Esta pesquisa foi financiada pela Zodiac Produtos Farmacêuticos S.A.

Correspondência para: Vanessa Damázio Teich – Avenida das Américas, 4801/ sala 235 – Barra da Tijuca – Rio de Janeiro/RJ – Brasil – CEP 22631-004. – E-mail: medinsight@medinsight.com

relin incorporation would lead to an impact of R\$ 22,935,118.51 for the Brazilian Public Health Care System budget for endometriosis medical treatment. **Conclusion:** The budget impact of incorporating nafarelin into the Brazilian Public Health Care System would be of approximately R\$ 23 million, with cost reductions if compared only to goserelin.

Introdução

A endometriose é caracterizada pela presença de tecido endometrial fora da cavidade uterina, frequentemente levando à dor pélvica e infertilidade (Farquhar, 2000). É comum em mulheres de idade reprodutiva, sendo a prevalência estimada em 10% nesta população, podendo, em mulheres inférteis, atingir 30%-60% (Wheeler, 1992). Aproximadamente 30%-40% das pacientes são assintomáticas (Passos *et al.*, 2001).

O tratamento da endometriose reserva-se aos casos sintomáticos (Jackson & Telner, 2006). O tratamento medicamentoso baseia-se no fato de a doença ser responsiva a alterações hormonais. Duas condições fisiológicas, gravidez e menopausa, se associam à melhora dos sinais e sintomas de endometriose. Assim, o tratamento farmacológico visa à produção de uma pseudo-gravidez, pseudo-menopausa ou anovulação crônica, tornando o ambiente desfavorável para o crescimento e manutenção dos implantes endometriais (Olive DL & Pritts, 2001).

Os principais medicamentos atualmente disponíveis para o tratamento da endometriose são gestrinona, danazol, progestagênios e análogos do GnRH (Ministério da Saúde, 2007). Os tratamentos hormonais são considerados igualmente efetivos (Ministério da Saúde, 2007). Contudo, existem diferenças relevantes no perfil de eventos adversos, assim como nos custos. Por ser uma doença que exige tratamento prolongado, o perfil de eventos adversos é de extrema importância para a adesão da paciente, além de ter impacto na qualidade de vida. Sendo assim, essas diferenças devem ser levadas em conta para escolha terapêutica.

O presente estudo teve por finalidade comparar os principais fármacos utilizados no tratamento clínico da endometriose, com ênfase no impacto econômico da incorporação da nafarelina no Sistema Único de Saúde Brasileiro (SUS). Realizou-se, para tanto, revisão sistemática da literatura e análise de impacto orçamentário.

Métodos

Revisão sistemática da literatura

Foi realizada revisão sistemática da literatura dos estudos publicados até março de 2009, nas bases de dados LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), MEDLINE e Cochrane Library. Foram estabelecidos *a priori* os

seguintes critérios de inclusão: ensaios clínicos randomizados controlados, duplo-cegos, ou metanálises que comparassem o acetato de nafarelina a outro medicamento atualmente utilizado para o tratamento da endometriose. Não houve limite de idioma. A estratégia de busca empregou o termo MESH "Endometriosis" e seus sinônimos ("Endometriosis"[Mesh] OR "Endometrioses" OR "Endometrioma" OR "Endometriomas" OR "Adenomyosis"), o termo MESH "Nafarelin" e seus sinônimos ("Nafarelin"[Mesh] OR "Synarel" OR "RS-94991-298" OR "RS 94991 298" OR "RS94991298" OR "Nafarelin Acetate" OR "Nafarelin Acetate, Hydrate" OR "Nafarelin Monoacetate"), e filtros de busca para ensaios clínicos e metanálises recomendados pela Cochrane.

Análise de impacto orçamentário

A análise de impacto orçamentário avalia a diferença entre o custo atual de tratamento de uma doença e o custo de tratamento após a incorporação de uma nova tecnologia.

Foi realizada análise de impacto orçamentário da incorporação da nafarelina comparada às principais alternativas terapêuticas atualmente disponíveis para tratamento da endometriose no SUS. A população-alvo da análise foi constituída de mulheres em idade reprodutiva, entre 18 e 45 anos, elegíveis ao tratamento medicamentoso da doença.

Estimou-se o número de pacientes elegíveis ao tratamento da endometriose com nafarelina e o impacto da substituição do tratamento com goserelina, leuprorrelina ou danazol pelo tratamento com nafarelina.

Para o cálculo do número de pacientes diagnosticadas com endometriose elegíveis ao tratamento medicamentoso, foram utilizados dados populacionais brasileiros e dados da literatura científica. Inicialmente, foi obtida do IBGE a projeção populacional de mulheres entre 18 e 45 anos, para o ano de 2008 (IBGE, 2008). A seguir, foi aplicada a prevalência de doença nesta população (Wheeler, 1992), o percentual de pacientes sintomáticas (Passos *et al.*, 2001) e, destas, o percentual que recebe tratamento medicamentoso (Fager-vold *et al.*, 2009).

Foram considerados os seguintes protocolos de tratamento para os medicamentos avaliados: nafarelina – duas doses diárias de 200 mcg via nasal; goserelina – uma dose de 3,6 mg subcutânea a cada 28 dias; leuprorrelina – uma dose mensal de 3,75 mg intramuscular; danazol – três doses

diárias de 200 mg via oral. Todos os protocolos foram adotados por um período médio de seis meses de tratamento, uma vez que esse é o tempo de tratamento estudado pela maioria dos ensaios clínicos e preconizado pelas Diretrizes do Ministério da Saúde (Ministério da Saúde, 2007). Da mesma forma, as doses e periodicidade de administração dos medicamentos foram determinadas de acordo com as mesmas diretrizes (Ministério da Saúde, 2007).

Os estudos clínicos com danazol avaliaram doses diárias variando de 400 mg a 800 mg (Shaw, 1990; Henzl, 1989; Henzl, 1990; Burry *et al.*, 1989; Rolland & van der Heijden, 1990; The Nafarelin European Endometriosis Trial Group (NEET), 1992; Fraser, 1991; Redwine, 1992; Cheng *et al.*, 2005). Da mesma forma, a diretriz de tratamento da endometriose do Ministério da Saúde recomenda uma dose que pode variar de 400 mg a 800 mg/dia (Ministério da Saúde, 2007). Dessa forma, o caso-base do modelo avaliou a dose média de 600 mg/dia. Esse parâmetro foi variado de 400 mg a 800 mg/dia em análise de sensibilidade, com o objetivo de avaliar seu impacto sobre os resultados da análise.

Calculou-se o custo mensal de cada protocolo, e, a seguir, o custo total de seis meses de tratamento, baseado no preço de fábrica dos medicamentos (Revista Kairos, 2008). Como a goserrelina e a leuprorrelina são medicações injetáveis, foi considerado o custo de administração além do custo do fármaco. Para cálculo do custo por dose de nafarelina, considerou-se que cada frasco contém 60 doses de 200 mcg, de acordo com a bula do medicamento.

O modelo adotou as seguintes premissas: o custo de administração da goserrelina e da leuprorrelina é igual ao valor de uma consulta médica; a participação de mercado atual, isto é, antes da incorporação da nafarelina, é distribuída igualmente entre os comparadores (goserrelina = 34%; leuprorrelina = 33% e danazol = 33%) e, após a incorporação da nafarelina, a participação de mercado passaria a ser de 25% para cada medicamento (nafarelina, goserrelina, leuprorrelina e danazol).

Análise estatística

Realizou-se análise de sensibilidade probabilística a fim de avaliar o impacto das incertezas do modelo sobre os resultados da análise. Foram atribuídas distribuições de probabilidade para os parâmetros adotados no modelo para cálculo da população elegível ao tratamento medicamentoso, incluindo a taxa de prevalência de endometriose, o percentual de pacientes sintomáticas e o percentual de pacientes elegíveis ao tratamento medicamentoso. Para o percentual de pacientes sintomáticas, foi obtido da literatura o possível intervalo de variação do parâmetro, e para os demais parâmetros foi assumida uma variação de 20% em torno do caso-base. Uma distribuição triangular foi adotada para todos os parâmetros.

Resultados

Revisão sistemática

A pesquisa bibliográfica retornou 72 artigos. Destes, 38 foram excluídos pelo título, 21 foram excluídos após leitura do resumo, e dois artigos foram excluídos após leitura do artigo na íntegra, resultando em 12 artigos que preenchiam os critérios de inclusão previamente definidos. A maioria dos estudos comparou a nafarelina ao danazol (7 estudos, desdobrados em 9 publicações) (Shaw, 1990; Henzl *et al.*, 1988; Henzl, 1989; Henzl, 1990; Burry *et al.*, 1989; Rolland & van der Heijden, 1990; The Nafarelin European Endometriosis Trial Group (NEET), 1992; Fraser, 1991; Cheng *et al.*, 2005). Apenas um estudo encontrado comparou a nafarelina à leuprorrelina (desdobrado em duas publicações) (Zhao *et al.*, 1999; Agarwal *et al.*, 1997), um estudo comparou-a à goserrelina (Calvo *et al.*, 2000) e um estudo comparou-a à triptorrelina (Kereszturi *et al.*, 2002). Esse último foi publicado em húngaro, portanto houve acesso apenas aos dados do resumo publicado em inglês, não sendo, assim, incluído na tabela de resultados. Esse estudo avaliou 133 mulheres com diagnóstico de endometriose por laparoscopia, que foram tratadas durante 6 meses com nafarelina ou triptorrelina. Foi verificada melhora significativa dos sintomas com os dois tratamentos, sem diferença estatisticamente significativa entre eles (Kereszturi *et al.*, 2002).

A Tabela 1 apresenta um resumo dos resultados de eficácia dos ensaios clínicos avaliados.

A revisão da literatura demonstrou que a nafarelina apresenta eficácia comparável ao danazol, leuprorrelina e goserrelina. Contudo, o perfil de eventos adversos diferiu entre os fármacos.

Comparada ao danazol, a nafarelina apresenta menor taxa de eventos adversos. O danazol tem efeito androgênico, levando ao aparecimento de acne, seborréia, hirsutismo, ganho de peso e redução mamária que podem levar a redução da adesão ao tratamento (Henzl *et al.*, 1988; Henzl, 1989; Henzl, 1990; Burry *et al.*, 1989; Rolland & van der Heijden, 1990; The Nafarelin European Endometriosis Trial Group (NEET), 1992; Fraser, 1991). Além disso, o danazol também causa alterações no perfil lipídico, com aumento do LDL e redução do HDL (Henzl *et al.*, 1988; Henzl, 1989; Henzl, 1990; Burry *et al.*, 1989; Rolland & van der Heijden, 1990; The Nafarelin European Endometriosis Trial Group (NEET), 1992; Fraser, 1991) que, associadas ao ganho de peso, podem ter consequências metabólicas indesejáveis em longo prazo.

Foi observada, ainda, diferença no perfil de eventos adversos entre a nafarelina e a leuprorrelina, possivelmente devido à maior intensidade da supressão estrogênica ocasionada pela leuprorrelina, justificando, assim, maior frequência e intensidade de fogachos (Agarwal *et al.*, 1997). Esse perfil menos favorável de eventos adversos pode, inclusive, ser uma

Tabela 1. Principais características dos estudos de eficácia da nafarrelina

Autor e Ano	População estudada	Duração do tratamento	Comparadores	Resultados
(Henzl <i>et al.</i> , 1988; Henzl, 1989)	Pacientes adultas (18-45 anos) com endometriose, diagnosticadas por laparoscopia ou laparotomia; n=236	6 meses	Nafarrelina 400 µg/dia Nafarrelina 800 µg/dia Danazol 800 mg/dia	Em todos os grupos foi observada redução significativa no escore AFS ($p < 0,0001$), não havendo diferença estatisticamente significativa entre eles. Remissão completa ou parcial: Nafarrelina 400 µg/dia = 35% Nafarrelina 800 µg/dia = 48% Danazol 800 mg/dia = 39%
(Burry <i>et al.</i> , 1989)	Pacientes adultas (23-38 anos) com endometriose, diagnosticadas através de laparoscopia; n=53	6 meses	Nafarrelina 400 µg/dia Nafarrelina 800 µg/dia Danazol 600 mg/dia Danazol 800 mg/dia	Em todos os grupos houve melhora nos sintomas, não havendo diferença estatisticamente significativa entre eles.
(Rolland e van der Heijden, 1990)	Pacientes adultas (18-45 anos) com endometriose, diagnosticadas através de laparoscopia ou laparotomia; n=194	6 meses	Nafarrelina 400 µg/dia Danazol 400 mg/dia	Nos dois grupos foi observada redução significativa no escore AFS ($p < 0,0001$), não havendo diferença estatisticamente significativa entre eles. O escore total de avaliação dos sinais e sintomas sofreu redução de aproximadamente 60% nos dois grupos
(Shaw, 1990)	Pacientes adultas com endometriose; n=82	6 meses	Nafarrelina 400 µg/dia Danazol 600 mg/dia	Melhora no escore total de sintomas (avaliação subjetiva; p valor não informado): Nafarrelina 400 µg/dia = 94% Danazol 600 mg/dia = 87% Remissão completa: Nafarrelina 400 µg/dia = 58% Danazol 600 mg/dia = 61%
(Fraser <i>et al.</i> , 1991)	Pacientes adultas com endometriose, diagnosticadas através de laparoscopia; n=49	6 meses	Nafarrelina 400 µg/dia Danazol 600 mg/dia	Em todos os grupos foi observada redução significativa no escore AFS ($p < 0,0001$), não havendo diferença estatisticamente significativa entre eles.
(NEET, 1992)	Pacientes adultas (20-45 anos) com endometriose, diagnosticadas através de laparoscopia; n=315	6 meses	Nafarrelina 400 µg/dia Danazol 600 mg/dia	Nos dois grupos foi observada redução significativa no escore AFS ($p < 0,0001$), não havendo diferença estatisticamente significativa entre eles. Remissão completa: Nafarrelina 400 µg/dia = 21% Danazol 600 mg/dia = 20% Remissão parcial: Nafarrelina 400 µg/dia = 66% Danazol 600 mg/dia = 69%
(Agarwal <i>et al.</i> , 1997)	Pacientes adultas (19-44 anos) com endometriose, diagnosticadas através de laparoscopia ou laparotomia; n= 208	6 meses	Nafarrelina 400 µg/dia Leuprorrelina 3,75 mg/mês	Melhora no escore total de sintomas (avaliação subjetiva): Nafarrelina 400 µg/dia = 87% Leuprorrelina 3,75 mg/dia = 88%
(Lugo <i>et al.</i> , 2000)	Pacientes adultas (18-35 anos) com endometriose, diagnosticadas através de laparoscopia; n= 15	6 meses	Nafarrelina 200 µg/dia Nafarrelina 400 µg/dia Gosserrelina 3,6 mg/ 21 dias	Houve melhora significativa na Classificação da Sociedade Americana de Fertilidade ($p < 0,028$) sem diferença entre os grupos.

Tabela 2. Pacientes elegíveis ao tratamento medicamentoso da endometriose sintomática

População	Percentual	Resultado
Mulheres 18 a 45 anos	—	43.221.975
Prevalência de endometriose	10%	4.322.198
Pacientes sintomáticas	65%	2.809.428
Pacientes elegíveis ao tratamento medicamentoso	70%	1.966.600

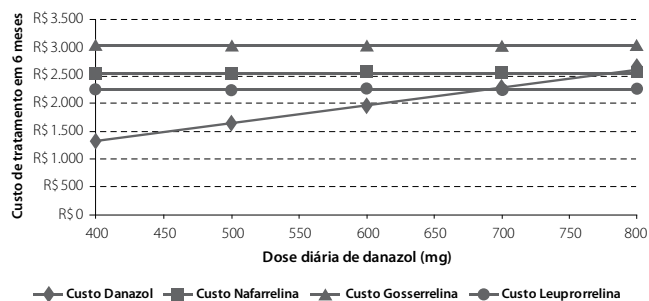
das causas para maior descontinuação precoce observada no grupo de mulheres tratadas com esse medicamento. A avaliação de qualidade de vida demonstrou que a nafarelina levou a maior aumento nos escores de qualidade de vida em pacientes com sintomas intensos de endometriose, comparada à leuprorrelina (Zhao *et al.*, 1999).

Ao comparar-se a nafarelina à gosselrelina, ambas apresentaram perfil bastante semelhante tanto de eficácia quanto de eventos adversos (Calvo *et al.*, 2000).

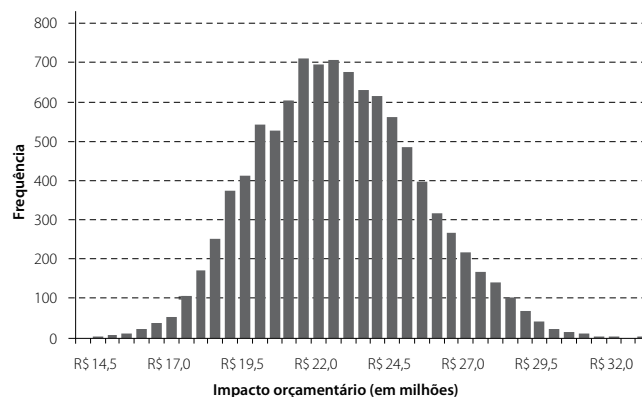
Análise de Impacto Orçamentário

A prevalência estimada de endometriose entre mulheres em idade reprodutiva é igual a 10% (Wheeler, 1992), e dessas, aproximadamente 65% são sintomáticas (Passos *et al.*, 2001), demandando tratamento cirúrgico ou medicamentoso. Do total de pacientes sintomáticas, estima-se que 70% sejam elegíveis ao tratamento medicamentoso (Fagervold *et al.*, 2009).

Aplicando-se o racional acima à projeção populacional de mulheres entre 18 e 45 anos, para o ano de 2008 (IBGE,

**Figura 1.** Análise de sensibilidade da dose de danazol considerada.**Tabela 3.** Custos médios de tratamento com diferentes medicamentos

Medicamento	Custo unitário	Quantidade/mês	Custo mensal	Duração (meses)	Custo total
Nafarelina	R\$ 14,06	30	R\$ 421,70	6	R\$ 2.530,20
Gosselrelina	R\$ 471,60	1,07	R\$ 504,61	6	R\$ 3.027,67
Leuprorrelina	R\$ 374,57	1	R\$ 374,57	6	R\$ 2.247,42
Danazol	R\$ 10,97	30	R\$ 329,22	6	R\$ 1.975,32

**Figura 2.** Resultados da análise de sensibilidade probabilística.

2008), obteve-se o número estimado de pacientes elegíveis ao tratamento com nafarelina, gosselrelina, leuprorrelina ou danazol, no Brasil, no ano de 2008, igual a 1.966.600 mulheres, conforme apresentado na Tabela 2.

Os custos médios mensais de tratamento foram calculados com base no preço de fábrica dos medicamentos e protocolos descritos anteriormente, bem como os custos em seis meses, conforme apresentado na Tabela 3.

Foram considerados ainda os custos de administração para a gosselrelina e a leuprorrelina, equivalentes a uma consulta médica (R\$ 10,00) por aplicação do medicamento. Os custos totais de tratamento em seis meses estão apresentados na Tabela 4. O tratamento semestral com nafarelina apresenta custo inferior ao da gosselrelina e superior ao custo de leuprorrelina e danazol. A variação da dose de danazol de 400 a 800 mg altera o cenário encontrado, tornando o custo do tratamento com danazol superior ao do tratamento com nafarelina para a dose de 800 mg (Figura 1).

Considerando-se os custos médios de tratamento com cada um dos medicamentos e os cenários de participação de mercado atual e projetado, foi estimado o impacto orçamentário da incorporação da nafarelina, parcialmente substituindo os demais medicamentos disponíveis para tratamento da endometriose, como apresentado na Tabela 5.

Considerando-se a incerteza sobre os parâmetros necessários para cálculo da população elegível ao tratamento,

Tabela 4. Custos totais de tratamento

Itens de custo	Nafarelina	Gosserrelina	Leuprorrelina	Danazol
Medicamentos	R\$ 2.530,20	R\$ 3.027,67	R\$ 2.247,42	R\$ 1.975,32
Administração	R\$ 0,00	R\$ 64,20	R\$ 60,00	R\$ 0,00
Total	R\$ 2.530,20	R\$ 3.091,87	R\$ 2.307,42	R\$ 1.975,32

Tabela 5. Impacto orçamentário estimado da incorporação da nafarelina

	Cenário atual	Cenário projetado	Impacto orçamentário
Pacientes elegíveis	1.966.600	1.966.600	-
Nafarelina	R\$ 0,00	R\$ 1.243.972.830,00	R\$ 1.243.972.830,00
Gosserrelina	R\$ 2.067.361.661,57	R\$ 1.520.118.868,80	-R\$ 547.242.792,77
Leuprorrelina	R\$ 1.497.464.816,76	R\$ 1.134.443.043,00	-R\$ 363.021.773,76
Danazol	R\$ 1.281.939.222,96	R\$ 971.166.078,00	-R\$ 310.773.144,96
TOTAL	R\$ 4.846.765.701,29	R\$ 4.869.700.819,80	R\$ 22.935.118,51

estimou-se a incerteza sobre os resultados de impacto orçamentário do caso-base. A Figura 2 apresenta a variação do impacto orçamentário, com intervalo de confiança de 95% variando de R\$ 18.022.646,11 a R\$ 28.610.644,85.

Discussão

Os estudos de avaliação econômica têm sido utilizados por vários países visando otimizar eficientemente o uso dos medicamentos nos diferentes níveis de atenção à saúde. Em nosso país, a Política Nacional de Medicamentos do SUS (Portaria Ministerial nº 3.916, de 30 de outubro de 1998) estabeleceu como uma das prioridades a promoção do uso racional de medicamentos, com o objetivo de melhorar o acesso da população a medicamentos seguros, eficazes e de qualidade, ao menor custo possível (Brasil, Política Nacional de Medicamentos, 1999), traduzindo-se em ganhos de eficiência para o setor da saúde. A eficiência de um fármaco representa um dos elementos primordiais em Farmacoeconomia – disciplina sugerida há mais de 20 anos na Austrália, que descreve e analisa os custos e os benefícios da farmacoterapia para os sistemas de saúde e para a sociedade (Townsend, 1987). Estudos de avaliação econômica aplicados aos medicamentos são utilizados como instrumentos para melhor adequação das decisões sobre o financiamento público de medicamentos, registro e fixação de preços em vários países (Rêgo, 2000).

O presente estudo avaliou medicações de alto custo financiadas pelo SUS brasileiro para o tratamento da endometriose. Para tanto, foram avaliados aspectos referentes às características farmacológicas dos principais medicamentos usados em nosso meio, disponibilizados pelo SUS, além da

análise dos custos associados. Os estudos selecionados para a revisão sistemática demonstraram haver a mesma eficácia entre os fármacos avaliados. Ressalte-se, no entanto, que outros dados, como a presença de eventos adversos e os efeitos sobre a qualidade de vida, entre outros, foram elementos relevantes nessa análise. De fato, além da eficácia, representam elementos fundamentais na comparação entre as formas terapêuticas mais adequadas ao tratamento de determinada afecção a efetividade e a eficiência. Nesse sentido, deve-se lembrar que eficácia refere-se à probabilidade de que um indivíduo seja beneficiado por um medicamento em condições ideais de sua utilização, como ocorre, por exemplo, em ensaios clínicos controlados (Triquell *et al.*, 1995). Por outro lado, a efetividade mede a probabilidade real de sucesso de determinado fármaco, ou seja, seu efeito em populações distintas na prática clínica diária (Triquell *et al.*, 1995). A eficiência, por sua vez, é definida como a relação entre os benefícios alcançados com o tratamento na prática clínica e o custo, supondo-se que exista um valor monetário a ser obtido em um contexto de recursos escassos (Sacristán *et al.*, 1994).

Os principais tratamentos medicamentosos para a endometriose são análogos do GnRH e agentes androgênicos. O perfil de eventos adversos dos análogos do GnRH é mais favorável que o de agentes androgênicos, e de fácil manejo através do emprego de estrogênios durante o tratamento (terapia *add back*). Por isso, a escolha dos agonistas do GnRH é muitas vezes preferida por proporcionar melhor qualidade de vida às pacientes.

A nafarelina apresenta eficácia equivalente ao danazol, à leuprorrelina e à gosserrelina, e perfil de eventos adversos mais favorável que o danazol e a leuprorrelina (Henzl *et al.*, 1988; Henzl, 1989; Henzl, 1990; Burry *et al.*, 1989; Rolland & van

der Heijden, 1990; The Nafarelin European Endometriosis Trial Group (NEET), 1992; Fraser, 1991; Agarwal *et al.*, 1997). Dessa forma, a goserrelina e a nafarelina constituem as únicas alternativas terapêuticas com perfis de eventos adversos comparáveis.

Comparando-se o custo semestral de tratamento com a nafarelina ou com a goserrelina, verifica-se menor custo de tratamento com a nafarelina (R\$ 2.530,20 *versus* R\$ 3.091,87, respectivamente). Além disso, como a nafarelina é intranasal, o medicamento pode ser autoadministrado na própria residência da paciente ou no local onde desejar, associando conveniência com redução de custos.

Com o rápido desenvolvimento tecnológico, torna-se imprescindível a avaliação de tecnologias em saúde, a fim de identificar intervenções de valor para o sistema de saúde. A incorporação da nafarelina, considerando a participação de mercado projetada de cada medicamento, levaria a um impacto de R\$ 22.935.118,51 no orçamento destinado ao tratamento medicamentoso da endometriose no SUS. Sabe-se, contudo, que a nafarelina apresenta perfil de eventos adversos mais favorável do que o danazol e a leuprorrelina. Embora não existam consequências econômicas expressivas diretas decorrentes da piora do perfil de eventos adversos, o mesmo incorre em comprometimento da qualidade de vida das pacientes, além de possivelmente reduzir a adesão ao tratamento.

Conclui-se que o impacto orçamentário da incorporação do acetato de nafarelina aos outros fármacos utilizados para o tratamento da endometriose no SUS demonstrou reduzir os custos do tratamento, quando comparado com o acetato de goserrelina.

Referências bibliográficas

- Agarwal SK, Hamrang C, Henzl MR, Judd HL. Nafarelin vs. leuprolide acetate depot for endometriosis. Changes in bone mineral density and vasomotor symptoms. Nafarelin Study Group. *J Reprod Med*. 1997 Jul; 42(7):413-23.
- Brasil. Política Nacional de Medicamentos. Ed. Ministério da Saúde. Brasília, 1999; p. 1-39.
- Buray KA, Patton PE, Illingworth DR. Metabolic changes during medical treatment of endometriosis: nafarelin acetate versus danazol. *Am J Obstet Gynecol*. 1989 Jun; 160(6):1454-9; discussion 9-61.
- Calvo Lugo GE, Saucedo Gonzalez LF, Jimenez Perea ML, Diaz Arias FJ. Treatment of pelvic endometriosis with goserelin acetate or nafarelin acetate. Comparative study. *Ginecol Obstet Mex*. 2000 Jan; 68:7-14.
- Cheng MH, Yu BK, Chang SP, Wang PH. A randomized, parallel, comparative study of the efficacy and safety of nafarelin versus danazol in the treatment of endometriosis in Taiwan. *J Chin Med Assoc*. 2005 Jul; 68(7):307-14.
- Fagervold B, Jenssen M, Hummelshoj L, Moen MH. Life after a diagnosis with endometriosis - a 15 years follow-up study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009; 88(8):914-9.
- Farquhar CM. Extracts from the "clinical evidence". *Endometriosis*. *BMJ* 2000 May 27; 320(7247):1449-52.
- Fraser IS, Shearman RP, Jansen RP, Sutherland PD. A comparative treatment trial of endometriosis using the gonadotrophin-releasing hormone agonist, nafarelin, and the synthetic steroid, danazol. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1991 May; 31(2):158-63.
- Henzl MR, Corson SL, Moghissi K, Buttram VC, Berqvist C, Jacobson J. Administration of nasal nafarelin as compared with oral danazol for endometriosis. A multicenter double-blind comparative clinical trial. *N Engl J Med*. 1988 Feb 25; 318(8):485-9.
- Henzl MR, Kwei L. Efficacy and safety of nafarelin in the treatment of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1990 Feb; 162(2):570-4.
- Henzl MR. Role of nafarelin in the management of endometriosis. *J Reprod Med*. 1989 Dec; 34(12 Suppl):1021-4.
- IBGE/Diretoria de Pesquisas - Coordenação de População e Indicadores Sociais. Projeção da População do Brasil por Sexo e Idade para o Período 1980-2050 - Revisão 2008.
- Jackson B, Telner DE. Managing the misplaced: approach to endometriosis. *Can Fam Physician*. 2006 Nov; 52(11):1420-4.
- Kereszturi A, Daru J, Pal A. Comparative study of the efficiency of gonadotrope releasing hormone (GnRH) analogs for the treatment of endometriosis. *Orv Hetil*. 2002 Jun 16; 143(24):1475-8.
- Ministério da Saúde. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - Endometriose. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_endometriose_2006.pdf. Acesso em 21/08/2007.
- Olive DL, Pritts EA. Treatment of endometriosis. *N Engl J Med*. 2001 Jul 26; 345(4):266-75.
- Passos E, Freitas F, Cunha Filho J, Facin A. Endometriose. Freitas F (ed.). 4.ed. Porto Alegre: Artmed, 2001.
- Redwine DB. Nafarelin versus danazol versus surgery. *Fertil Steril*. 1992 Aug; 58(2):455-6.
- Rêgo ECL. Revista do BNDES. 2000; 7:367-400.
- Revista Kairos. Disponível em: http://www.revistakairos.com/revista/bra/default_bra.asp. Acesso em: 01/03/2008.
- Rolland R, van der Heijden PF. Nafarelin versus danazol in the treatment of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1990 Feb; 162(2):586-8.
- Sacristán JA, Soto J, Reviriego J, Galende I. Farmacoeconomía: El cálculo de la eficiencia. *Med Clin (Barc)* 1994; 103:143-9.
- Shaw RW. Nafarelin in the treatment of pelvic pain caused by endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1990 Feb; 162(2):574-6.
- The Nafarelin European Endometriosis Trial Group (NEET). Nafarelin for endometriosis: a large-scale, danazol-controlled trial of efficacy and safety, with 1-year follow-up. *Fertil Steril*. 1992 Mar; 57(3):514-22.
- Townsend RJ. Postmarketing drug research and development. *Drug Intell Clin Pharm*. 1987; 21:134-6.
- Triquell L, Figueras-Sabat M, Segú-Tolsa JL, Altamiras J, Salvat S (eds). Farmacoeconomía. Madrid: Editores Médicos S/A, 1995; p.5-26.
- Wheeler JM. Epidemiology and prevalence of endometriosis. *Infertility and Reproductive Medicine Clinics of North America* 1992; 3(3):545-9.
- Zhao SZ, Kellerman LA, Francisco CA, Wong JM. Impact of nafarelin and leuprolide for endometriosis on quality of life and subjective clinical measures. *J Reprod Med*. 1999 Dec; 44(12):1000-6.

Estudio fármaco-económico de costo-efectividad para el tratamiento con gemifloxacino en las neumonías adquiridas en la comunidad y las exacerbaciones de la bronquitis crónica en pacientes del Instituto Mexicano del Seguro Social

Estudo farmacoeconômico de custo-efetividade para o tratamento com gemifloxacino nas pneumonias adquiridas na comunidade e as exacerbações da bronquite crônica em pacientes do Instituto Mexicano de Seguro Social

Pharmacoeconomics Assessment of cost-effectiveness for the treatment of Community-Acquired Pneumonia and Chronic Bronchitis Exacerbations with gemifloxacin in patients attended at the Instituto Mexicano del Seguro Social

Guillermo Salinas-Escudero¹, Iris Contreras-Hernández², Joaquín Federico Mould-Quevedo³, Sergio Sanchez-García⁴, Teresa Juarez-Cedillo⁴, Juan Manuel Mejía-Arangur⁵

RESUMEN

Objetivo: Analizar la efectividad y los costos asociados a los antibacterianos utilizados en el tratamiento ambulatorio y hospitalario de pacientes con neumonías adquiridas en la comunidad (NAC) y exacerbaciones de la bronquitis crónica (EBC) desde la perspectiva del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). **Métodos:** Evaluación costo-efectividad: Modelos de árbol de decisión y modelo de Markov (recurrencias de EBC). Se comparó levofloxacino, gatifloxacino, moxifloxacino, amoxicilina/clavulanato, claritromicina, cefuroxima axetil versus gemifloxacino. Medida de efectividad: tasa de éxito clínico. **Resultados:** La efectividad de todos los antimicrobianos comparados varió entre el 83 y 98%, en todos los escenarios la mayor efectividad fue del gemifloxacino. Al evaluar el número de meses libres de recaídas en EBC el gemifloxacino mantuvo libres a los pacientes por 11.12 meses. Los costos para el tratamiento ambulatorio variaron entre €179,89 y €205,47, siendo el menos costoso el gemifloxacino. En el tratamiento hospitalario los costos estuvieron entre €1.814,36 y €4.817,57, en todos los casos el menor costo fue el de gemifloxacino. El gemifloxacino fue también la mejor opción costo-efectiva dominando a todos los demás tratamientos, aún en el análisis de sensibilidad cambiando sus costos, su efectividad y la presencia de efectos colaterales. **Conclusión:** Gemifloxacino resultó ser la opción más costo-efectiva para el tratamiento de NAC y EBC en el horizonte temporal de tres meses y mantuvo libre de recaídas a los pacientes con EBC por más tiempo en el espacio de un año.

RESUMO

Objetivo: Analisar a efetividade e os custos associados aos antibacterianos utilizados no tratamento ambulatorial e hospitalar de pacientes com pneumonias adquiridas na comunidade (PAC) e exacerbações da bronquite crônica (EBC) desde a perspectiva do Instituto Mexicano de Seguro Social (IMSS). **Métodos:** Avaliação de custo-efetividade: Modelos de árvore de decisão e modelo de Markov (recorrências da EBC). Comparou-se levofloxacino, gatifloxacino, moxifloxacino, amoxicilina/

Palabras clave:

gemifloxacino, EPOC, neumonías, neumonía adquirida en la comunidad, antimicrobianos, costo-efectividad, exacerbación de bronquitis crónica

Palavras-chave:

análise custo-efetividade, gemifloxacino, DPOC, pneumonias, pneumonias adquiridas na comunidade, antimicrobianos

Recibido en: 13/01/2010 Aprobado para publicación en: 03/05/2010

1. Investigación, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Secretaría de Salud, México D.F., México; 2. Unidad de Investigación en Economía de la Salud, Instituto Mexicano del Seguro Social; México, DF, México; 3. División de Negocios Internacionales, Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey, México DF, México; 4. Unidad de Investigación en Servicios de Salud, Envejecimiento, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, DF, México; 5. Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Unidad de Atención Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, DF, México.

Fuentes de financiación: esta investigación se realizó con el apoyo financiero de Pfizer México, sin que esto generara algún tipo de compromiso legal y/o sobre los resultados de la misma.

Conflicto de intereses: al momento de la realización del estudio, Joaquín Mould-Quevedo era empleado de Pfizer S.A

Autor de correspondencia: Dr. Joaquín Federico Mould Quevedo. - Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey. Calle de la Puente No. 222, col. Ejidos de Huipulco, del, Tlalpan CP. 14380, México DF - Tel.: (+52) 5554831743 - Fax: (+52) 5550818597 - Correo electrónico: jfmq@alu.ua.es

Palavras-chave (continuação):
exacerbações da bronquite crônica

Keywords:

gemifloxacin, COPD, pneumonia, community-acquired pneumonia, antimicrobials, cost-effectiveness, acute exacerbations of chronic bronchitis

clavulanato, claritromicina, ceftriaxona, cefuroxima axetil com gemifloxacino. Medida de efetividade: taxa de sucesso clínico. **Resultados:** A efetividade de todos os antimicrobianos comparados variou entre 83% e 98% e, em todos os cenários, o mais eficaz foi o gemifloxacino. Ao avaliar o número de meses livres de recaídas em EBC o gemifloxacino manteve livres os pacientes por 11.12 meses. Os custos para o tratamento ambulatorial variou entre €179,89 e €205,47, sendo o menos custoso o gemifloxacino. No tratamento hospitalar os custos estiveram entre €1.814,36 e €4.817,57. Em todos os casos o menor custo foi o de gemifloxacino. O gemifloxacino foi também a melhor opção custo-efetiva dominando a todos os demais tratamentos, ainda na análise de sensibilidade mudando seus custos, sua efetividade e a presença de efeitos colaterais. **Conclusão:** Gemifloxacino resultou ser a opção mais custo-efetiva para o tratamento de PAC e EBC no horizonte temporário de três meses e manteve livre de recaídas os pacientes com EBC por mais tempo no espaço de um ano.

ABSTRACT

Objective: To assess effectiveness and associated costs to antibacterial treatments used within ambulatory and inpatient services in patients with community-acquired pneumonia (CAP) and acute exacerbations of chronic bronchitis (AECB) from the Social Security Mexican Institute perspective (IMSS). **Methods:** Cost-Effectiveness Evaluation: Decision tree models and a Markov model (AECB recurrences) were performed. Comparators were levofloxacin, gatifloxacin, moxifloxacin, amoxicillin, clarithromycin, ceftriaxone, cefuroxime versus gemifloxacin. Effectiveness measure was the clinical successful rate. **Results:** The effectiveness among all antimicrobials in comparison varied between 83 y 98%, and in all scenarios the highest effectiveness was for gemifloxacin. When evaluating the months free of recurrence in patients with AECB, gemifloxacin remained an average of 11.12 free-months. Ambulatory treatment costs was estimated among €179, 89 and €205, 47, been gemifloxacin the less costly. Within the hospital setting the estimated costs were between €1.814, 36 and €4.817.57, been gemifloxacin the less costly alternative. Therefore, gemifloxacin result the most cost-effectiveness option dominating the rest of the analyzed treatments, even in the sensitivity analyses changing its costs, effectiveness levels and adverse events rates. **Conclusion:** Gemifloxacin resulted the most cost-effectiveness option for the treatment of CAP and AECB using a time horizon of three months and remained patients with CBE free of recurrences for a longer period of time during a year.

Introducción

En México las neumonías adquiridas en la comunidad (NAC) ocupan la séptima causa de muerte (Gutiérrez *et al.*, 2005) y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) ocupa el sexto lugar (Sansores *et al.*, 2003). Si se considera que las NAC y la EPOC ocupan un lugar muy importante en la mortalidad general en México y que las exacerbaciones de la bronquitis crónica se han venido incrementando de forma importante en los últimos años sobre todo en los países en vías de desarrollo (Barnes, 2007; Bradley *et al.*, 2008); debiera considerarse de gran importancia para los tomadores de decisiones el implementar nuevas herramientas que mejoren el diagnóstico, prevención y tratamiento de este tipo de padecimientos. No obstante, pareciera que estas enfermedades atraen muy poca la atención del personal médico, tomadores de decisiones e incluso de la industria farmacéutica (Barnes, 2007). De esta forma, la posibilidad de dar nuevos tratamientos debiera ser una de las prioridades más importantes para los sistemas de salud, no obstante estas decisiones deben ser tomadas con el apoyo de las evaluaciones económicas (Laupacis *et al.*, 1992).

Uno de los grandes problemas que enfrenta el tratamiento de las NAC y las exacerbaciones de la bronquitis crónica (EBC) es la frecuencia tan elevada de resistencia a los antibióticos convencionales (Calderón *et al.*, 1993). El tratamiento

inicial de las NAC y de las EBC es empírico, dado que por lo general no se tiene la identificación inicial del germen (Kuti *et al.*, 2002). Contrario a lo que se podría pensar, el mayor costo de un paciente hospitalizado no se genera por el tratamiento antimicrobiano ya que este sólo representa el 2.7% del total de los costos; en promedio los costos de hospitalización de una NAC se encuentra alrededor de los \$5,078 USD y el costo de los antimicrobianos se ubica alrededor de los \$139 USD. Lo que más contribuye en los gastos de la hospitalización es la terapia respiratoria (26%), la habitación y el personal médico (22%), los costos de otros medicamentos (17%) y los costos de pruebas de laboratorio (14%) (Traynor, 2006; Nicolau, 2009). Por lo que se considera que la prioridad en el tratamiento de los pacientes hospitalizados debiera centrarse en la disminución de la estancia hospitalaria y no en la disminución de los costos por la adquisición de los medicamentos antimicrobianos (Nicolau, 2009). Dado la gran mortalidad de éste tipo de padecimientos y el incremento constante de resistencia a este tipo de fármacos, el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) se ve en la necesidad de probar nuevas alternativas de tratamiento con el fin de evaluar si potencialmente le puedan resultar más costo-efectivas que con los tratamientos actualmente existentes en su formulario. El IMSS es una de

Tabla 1. Tratamientos comparadores para el tratamiento de neumonía adquirida en la comunidad del IMSS

Medicamento	Neumonía		Exacerbaciones de la bronquitis crónica	
	Dosis diaria (Número de tomas)	Tiempo (días)	Dosis diaria (Número de tomas)	Tiempo (días)
Ceftriaxona	1 g	12	1 g	10
Cefuroxima	750 mg (2)	10.5	500 mg (2)	10
Amoxicilina/lavulanato	500/125 mg (3)	10	500/125 mg (3)	10
Gatifloxacino	400 mg	9.5	400 mg	10
Gemifloxacino	320 mg	5	320 mg	5
Moxifloxacino	400 mg	10	400 mg	7
Claritromicina	500 mg (2)	10	500 mg (2)	10
Levofloxacino	500 mg	10.5	500 mg	7

las Instituciones Públicas más grandes del mundo y cuenta con alrededor de 40 millones de personas con derecho a recibir atención médica por su red de hospitales y clínicas distribuidas por toda la República Mexicana (Frenk, 2006). El IMSS proporciona la atención médica y absorbe los gastos de la misma para todos sus afiliados, y para el tratamiento de las NAC y las EBC cuenta con los siguientes medicamentos: levofloxacino, gatifloxacino, moxifloxacino, amoxicilina/clavulanato, claritromicina, ceftriaxona y cefuroxima axetil (Cuadro Básico de Medicamentos IMSS, 2008).

Por otro lado, el gemifloxacino es una quinolona de cuarta generación cuyo mecanismo de acción es alterar el metabolismo o la estructura de los ácidos nucleicos de la bacteria, muy activa contra cocos Gram positivos y bacilos Gram negativos (Calvo & Martínez-Martínez, 2009). No obstante, debido a que recientemente se han incrementado los reportes en la literatura referentes a la resistencia a los antimicrobianos usados por el IMSS, incluyendo otras quinolonas como el levofloxacino, el presente estudio analiza las razones de costo-efectividad en el tratamiento antibacteriano de primera elección de gemifloxacino vs otros tratamientos existentes en un ámbito ambulatorio y hospitalario en pacientes con NAC y EBC desde la perspectiva del prestador de servicios públicos de salud (IMSS).

Material y Métodos

Tipo de evaluación económica

Se realizó una evaluación económica de costo-efectividad. Los resultados principales del análisis se expresaron según la razón costo-efectividad incremental (RCEI). Con esta razón se busca determinar si un tratamiento es más costo-efectivo que otro, si al compararse un tratamiento antimicrobiano de primera elección con su respectivo comparador, se obtiene una razón negativa (dominancia absoluta – más efectivo y me-

nos costoso) o el costo adicional por unidad de éxito adicional no es razonablemente elevado (más efectivo aunque con un costo ligeramente mayor) (Laupacis *et al.*, 1992). Las RCEI empleadas en la investigación se calcularon a través de la siguiente fórmula: $RCEI = \frac{Costes_A - Costes_B}{Efect_A - Efect_B}$

Donde la RCEI se obtiene de la división entre los costos totales netos (costos incrementales) y la efectividad neta (efectividad incremental) para dos intervenciones alternativas (A y B).

Tratamientos comparadores

Los tratamientos de primera elección comparados frente al uso de gemifloxacino para neumonía adquirida en la comunidad y EBC y que se encuentran descritos en el cuadro básico de medicamentos del IMSS fueron los siguientes antibióticos: levofloxacino, gatifloxacino, moxifloxacino, amoxicilina/clavulanato, claritromicina, ceftriaxona y cefuroxima axetil. En la Tabla 1 se presentan las dosis empleadas dentro de la investigación para las NAC y las EBC que son las que se reportaron para el cuadro básico de medicamentos del IMSS (Cuadro Básico de Medicamentos IMSS, 2008).

Perspectiva de la Investigación

La perspectiva de la investigación fue la del proveedor de servicios públicos de salud (IMSS), por lo que la investigación consideró únicamente los costos médicos directos, los cuáles son todos aquellos que se encuentran relacionados con la intervención médica.

Modelo Económico

Se generaron cuatro árboles de decisiones donde se estimaron los costos y efectividades de los tratamientos comparados con gemifloxacino para las NAC y EBC en los ámbitos ambulatorio y hospitalario durante tres meses, para evaluar la evolución inmediata. Asimismo, se diseñó un modelo de

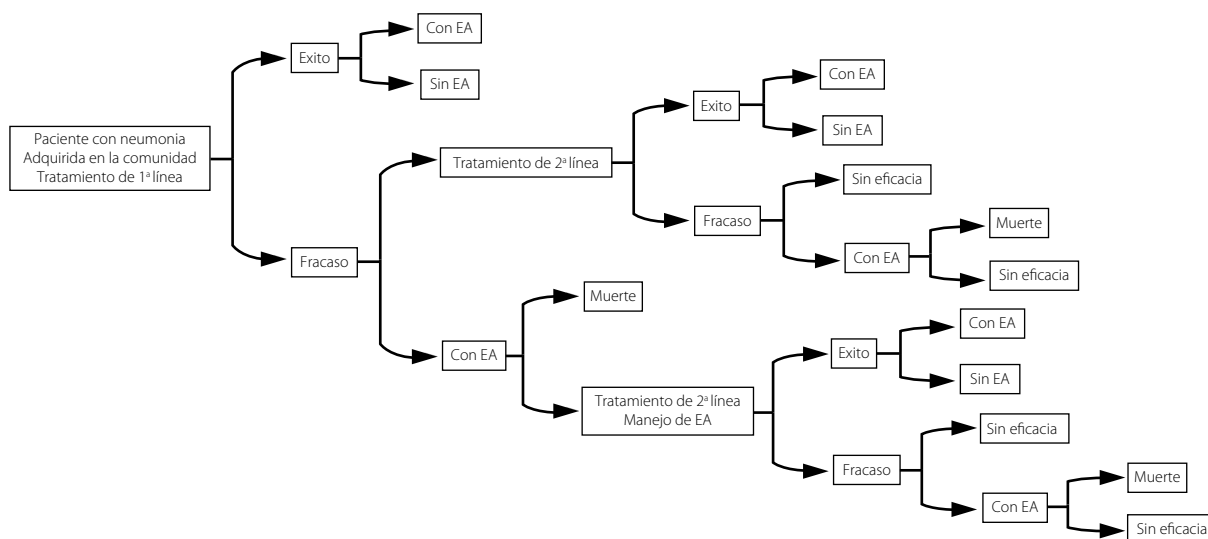


Figura 1. Modelo de Árbol de Decisión para pacientes con neumonía adquirida en la comunidad (NAC) y exacerbaciones de la bronquitis crónica (EBC)

SIN EA: Paciente que no presentó eventos adversos

CON EA: Paciente que presentó eventos adversos

Si bien la figura sólo hace mención de las neumonías adquiridas en la comunidad, se siguen las mismas decisiones en las exacerbaciones de bronquitis crónicas.

Markov para estimar los costos y efectividades asociadas a las recurrencias por EBC para los pacientes con manejo hospitalario durante un año para evaluar la evolución a largo plazo.

Árbol de Decisiones

Para las NAC y para las EBC el árbol de decisiones es igual sólo que en uno se aplicaron las efectividades y costos ya sean ambulatorios u hospitalarios correspondientes para cada enfermedad e inician con la decisión de seleccionar alguno de los tratamientos de primera elección para el paciente (manejo ambulatorio u hospitalario) que fue atendido por presentar NAC o EBC, lo que puede conducir a dos resultados iniciales, la obtención de un tratamiento de primera elección exitoso o a uno con fallas, si el paciente tiene un tratamiento exitoso, éste podría ser con o sin eventos adversos. En la Figura 1 se grafica la secuencia a seguir en cada caso.

Los principales eventos adversos que se consideraron fueron el exantema cutáneo, vómito, diarrea, dolor de cabeza y mareos.

Modelo de Markov

El modelo realizado constó de 4 ciclos, cada uno de ellos con una duración de 3 meses para poder llevar a cabo el análisis propuesto de 12 meses en los pacientes con EBC.

En el caso de los pacientes que presentaron fracaso clínico durante el tratamiento farmacológico antibacteriano de primera elección y que tuvieron que ser atendidos con un tratamiento de segunda elección se asume que en cada

ciclo los pacientes podrían o no presentar una nueva exacerbación, la probabilidad de esta exacerbación se obtuvo de artículos que reportaban esta información; al final del ciclo el paciente haya o no presentado una EBC, regresa de acuerdo a la probabilidad de exacerbación al grupo inicial de con o sin exacerbaciones (Figura 2).

Horizonte temporal

Para NAC y EBC ambulatorias y hospitalarias fue de tres meses. En el modelo de Markov fue de 12 meses. Dado que los períodos de análisis no superaron el año no se empleó una tasa de descuento ni para los costos ni para las efectividades.

Medida de Efectividad

Para el caso de la evaluación de las NAC o las EBC en el ámbito ambulatorio, la medida de efectividad fue el porcentaje de éxito clínico o cura (el éxito clínico se define como el mejoramiento suficiente para no requerir terapia de antibióticos para la enfermedad al final de los tres meses del estudio). De igual manera, dentro de la evaluación de las NAC o las EBC en el ámbito hospitalario la medida de resultados fue el porcentaje de éxito clínico o cura así como los días de estancia hospitalaria esperados. En el modelo de Markov se empleó el número de meses libres de recurrencias.

Las medidas de efectividad empleadas dentro de los modelos se obtuvieron a través de una revisión sistemática de la literatura, la cual incluyó la revisión de las bases de datos: Ovid-Medline, Elsevier-Science Direct, Proquest, Ebsco-E-our-

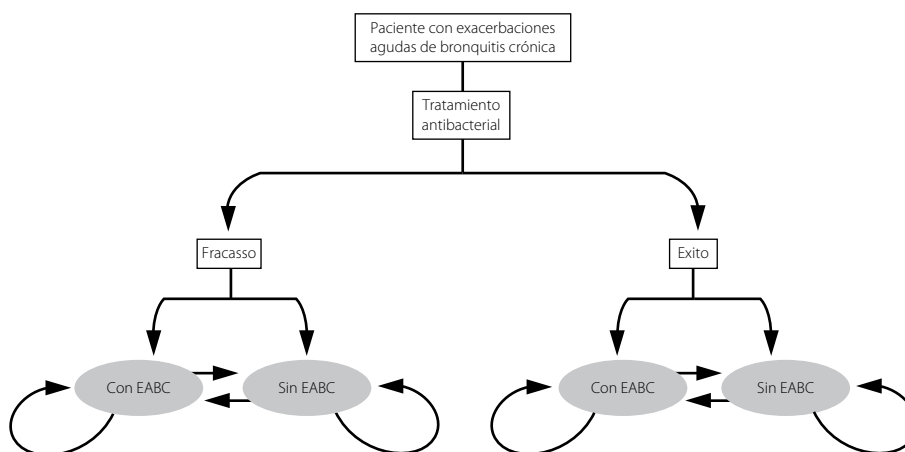


Figura 2. Exacerbaciones de la Bronquitis Crónica. Modelo de Markov para recurrencias de EBC
Sin EBC: Paciente que NO presentó un episodio de Exacerbación de Bronquitis Crónica en ese ciclo
Con EBC: Paciente que presentó un episodio de Exacerbación de Bronquitis Crónica en ese ciclo.

nal services e Interscience. Los artículos revisados comprendieron el período entre 1990 a diciembre de 2008.

La revisión de la literatura para NAC consistió en: 280 ensayos clínicos, 10 revisiones sobre NAC y 3 guías clínicas sobre el manejo de las NAC. La información disponible para la mayoría de los comparadores presentó gran variabilidad en los valores correspondiente a las dosis diarias y a la duración para la mayoría de los diferentes comparadores, por tales motivos sólo se incluyeron 10 ensayos clínicos. La revisión de la literatura para EBC consistió en: 390 ensayos clínicos, 8 revisiones sobre bronquitis crónica y 6 guías clínicas. Adicionalmente, los estudios no reportaban información de eventos adversos atribuibles a los tratamientos comparadores, por lo cual sólo se emplearon 11 ensayos clínicos.

Utilización de recursos

NAC y EABC ambulatorios. Se realizó un panel de expertos, el cual incluyó la participación de 5 médicos (neumólogos) de los siguientes hospitales: Hospital No. 72 del Estado de México del IMSS, Hospital General Regional No. 1 "Gabriel Mancera" y del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS. **NAC y EBC hospitalarios.** Se diseñó un estudio descriptivo de tipo encuesta. El lugar de investigación para obtener la información fue el área de archivo clínico del Hospital General Regional No. 1 "Gabriel Mancera" del Distrito Federal del IMSS. Se incluyeron al estudio, todos los pacientes adultos que fueron hospitalizados durante el año 2005 y que tuvieran como diagnóstico NAC. Los costos asociados para el tratamiento de los eventos adversos se obtuvieron mediante un panel de expertos institucionales para definir la cantidad de recursos (personal, medicamentos y exámenes de laboratorios) necesarios para el tratamiento de los mismos. Se identificaron 129 pacientes que se hospitalizaron con diagnóstico de entrada de NAC. Se excluyeron del análisis 16 pacientes por falta de consis-

tencia entre el diagnóstico inicial y el de egreso y 19 pacientes por no contar con información suficiente o incompleta.

Se identificaron 140 pacientes que se hospitalizaron con diagnóstico de entrada de EBC. Se excluyeron del análisis 13 pacientes por falta de consistencia entre el diagnóstico inicial y el de egreso y 10 pacientes por no contar con información suficiente o incompleta. Ya que el gemifloxacino no se encontraba en el cuadro básico de medicamentos del IMSS al momento de la revisión de expedientes; para dicho tratamiento se realizó el supuesto de que los pacientes presentarían una estancia hospitalaria semejante a la reportada en la literatura (Halpern *et al.*, 2002).

Costos

Sólo se consideraron los costos médicos directos que desembolsa y/o desembolsaría el IMSS por el tratamiento médico y sus consecuencias. El precio de todos los medicamentos así como la utilización de los recursos corresponden a los costos unitarios del IMSS (Instituto Mexicano del Seguro Social, 2006). Sólo el precio de tratamiento con gemifloxacino fue proporcionado por el Laboratorio Pfizer S.A. de C.V. dado que aún no se encontraba en el Cuadro Básico de Medicamentos del IMSS (Cuadro Básico de Medicamentos IMSS, 2008).

La estimación de los costos totales para cada uno de los diferentes tratamientos comparadores se calculó utilizando el costo estimado de la función de utilización de recursos obtenida de la encuesta que capturó los recursos utilizados en los casos de tratamiento exitoso y de tratamiento con fallas, posteriormente se les adicionó el costo correspondiente a los eventos adversos y el costo de la terapia antibacteriana de los diferentes comparadores, con lo cual se obtuvo el costo para cada uno de los diferentes resultados potenciales dentro del modelo para cada uno de los tratamientos en comparación dentro del estudio.

Análisis de Sensibilidad

Univariado

Dentro de la investigación se realizaron múltiples análisis de sensibilidad de tipo univariado (por ejemplo, se varió en $\pm 10\%$ el precio de gemifloxacino, y en $\pm 5\%$ la probabilidad del éxito clínico y la frecuencia de los eventos adversos con éste comparador). Los análisis de sensibilidad univariados se realizaron con el propósito de observar que tan robustas eran las conclusiones iniciales al modificar variables claves del modelo (tratamiento innovador).

Probabilístico

Se realizaron diversos análisis de sensibilidad probabilísticos a través de simulaciones de primer orden de Monte Carlo con 10,000 iteraciones. A manera de umbral correspondiente a la disponibilidad a pagar para cada enfermedad y modalidad, se utilizó el máximo costo que actualmente estaría erogando la institución según cada enfermedad. Se asumieron distribuciones triangulares para las variables de costos, precios de tratamiento y efectividades ($\pm 10\%$). Asimismo, se construyeron curvas de aceptabilidad para cada uno de las enfermedades incluyéndose a todos los comparadores analizados. El análisis de costo-efectividad y los análisis de sensibilidad se realizaron por medio del programa Tree Age Pro 2008 Suite®.

Resultados

Efectividades

Para NAC ambulatorio el fármaco que tuvo la mayor efectividad fue el gemifloxacino (95%), mientras que el que tuvo la efectividad más baja fue el moxifloxacino (87%). Con el NAC hospitalario el gemifloxacino volvió a ser el medicamento más efectivo con un 95%, seguido tanto por la claritromicina y el levofloxacino con un 94% en cada caso. Mientras que con las EBC ambulatorias el gemifloxacino tuvo un 98% de efectividad, seguida por el gatifloxacino (91%) y para el EBC hospitalario el que tuvo la peor efectividad fue la cefuroxima (83%) y la mejor efectividad la volvió a tener el gemifloxacino (98%) y con el 92% le siguió la ceftriaxona (Tabla 2). Con el EBC hospitalario a un año el gemifloxacino tuvo una efectividad de 11.2 meses libre de recurrencias, seguida por la ceftriaxona con 10.90 meses. En términos generales todos los grupos estuvieron muy parecidos (Tabla 3).

Costos

Con NAC ambulatorio el gemifloxacino, el levofloxacino y la amoxicilina estuvieron muy cercanas en los costos, con €181,77; €182,45 y €182,624 respectivamente. Con NAC hospitalario el gemifloxacino estuvo muy distante de los demás fármacos por casi mil euros de diferencia (Tabla 2), siendo el

fármaco que implicó menos costos. Para las EBC ambulatorias la diferencia fue muy pequeña entre el gemifloxacino (€179,89), levofloxacino (€180,11) y amoxicilina/clavulanato (€181,61), mientras que en las EBC hospitalarias las diferencias entre gemifloxacino y su siguiente fármaco fueron muy amplias €1985,73 vs €2.724.66 de la ceftriaxona (Tabla 2). En las EBC hospitalarias a un año el gemifloxacino tuvo un costo de €1.749.84 muy lejos de la ceftriaxona con €2.997.87.

Costo-Efectividad

NAC ambulatorio. El menor costo fue observado con el gemifloxacino y su RCE fue de €191.044 dominando a todos sus comparadores. El segundo lugar lo ocupó el levofloxacino y en último lugar se ubicó el moxifloxacino (Tabla 2 y Figura 3). *NAC hospitalario.* El gemifloxacino volvió a mostrar la mejor razón costo-efectividad (RCE) (€1,903.846), le siguió la claritromicina y el levofloxacino, no obstante una dominancia completa del gemifloxacino. El moxifloxacino volvió a quedar en último lugar (Tabla 2). *EBC ambulatorio.* Todos los tratamientos quedaron dominados por el gemifloxacino, que mostró una RCE de €184.501, lo cual estuvo ampliamente explicado por su gran efectividad (98%), sobre el levofloxacino que fue el que le estuvo más cercano pero su efectividad fue tan sólo del 88% (su RCE fue de €204.670). El tratamiento que tuvo la RCE más baja fue la cefuroxima (Tabla 2). *EBC hospitalario.* En este caso las diferencias de RCE de gemifloxacino con su siguiente competidor, ceftriaxona, fueron muy amplias (€2,036.645 vs €2,961.588). *Modelo de Markov para las recurrencias hospitalarias.* La RCE para gemifloxacino fue de €157.376 y de ceftriaxona de €275.041. La claritromicina quedó en último lugar con una RCE de €468.543. Todas las opciones fueron dominadas por el gemifloxacino.

Análisis de sensibilidad univariado

En todos los escenarios evaluados el gemifloxacino muestra ser el tratamiento más costo-efectivo, con excepción de cuando el gemifloxacino pierde un 5% su efectividad en el tratamiento de las NAC ambulatorias, entonces es dominado por la claritromicina y por el levofloxacino. No obstante no quedan muy distantes sus RCE (€204.033, €196.153, €194.420, respectivamente)

Análisis de Sensibilidad Probabilística

NAC ambulatoria. Dado que levofloxacino y gemifloxacino tuvieron las razones de costo-efectividad más bajas se hicieron las comparaciones entre ellos, encontrándose que en el 57.2% de los casos gemifloxacino es una estrategia dominante sobre levofloxacino. En las curvas de aceptabilidad gemifloxacino mostró entre el 40 a 45% de los casos como la opción más costo-efectiva independientemente de la disponibilidad a pagar. El levofloxacino estuvo entre el 32 y 37% (Figura 4). *NAC hospitalarias.* La claritromicina y el gemi-

Tabla 2. Resultados del Árbol de decisiones de Neumonía Adquirida en la Comunidad (tratamiento ambulatorio) - (Costos expresados en Euros de 2008)

Estrategia	Costo €	Costo Incremental	Efectividad	Efectividad Incremental	Razón de Costo Efectividad	Razón de Costo Efectividad Incremental
Gemifloxacino 320 mg 5 días	181768		0.95		191044	
Levofloxacino 500 mg 14 días	182455	1	0.94	-0.01	194.421 €	(Dominada)
Amoxicilina 500 mg (3) 7 días	182624	1	0.90	-0.05	203022	(Dominada)
Claritromicina 500 mg 10 días	184670	3	0.94	-0.01	196153	(Dominada)
Gatifloxacino 400 mg 10 días	189591	8	0.92	-0.03	206415	(Dominada)
Cefuroxima 750 mg (2) 7-14 días	190458	9	0.90	-0.05	211967	(Dominada)
Moxifloxacino 400 mg 7 días	196994	15	0.87	-0.09	228115	(Dominada)
Tratamiento Hospitalario						
Gemifloxacino 320 mg 5 días	1,814.364 €		0.95		1,903.846 €	
Claritromicina 500 mg (2)10 días	2,806.241 €	991877	0.94	-0.01	2,975.870 €	(Dominada)
Levofloxacino 1g 7-14 días	2,808.893 €	994528	0.94	-0.01	2,988.183 €	(Dominada)
Ceftriaxona 1g 10-14 días	2,842.204 €	1,027.845 €	0.91	-0.04	3,113.039 €	(Dominada)
Gatifloxacino 400 mg 10 días	2,842.286 €	1,027.921 €	0.92	-0.03	3,089.438 €	(Dominada)
Cefuroxima 750 mg (2) 7-14 días	2,869.438 €	1,055.079 €	0.90	-0.05	3,188.265 €	(Dominada)
Moxifloxacino 400 mg 10 días	2,916.498 €	1,102.133 €	0.87	-0.09	3,371.675 €	(Dominada)

floxacinó tuvieron RCE muy bajas por lo que fueron comparadas y se obtuvo que el 100% de los casos el gemifloxacino es la estrategia dominante sobre claritromicina. También en el 100% de los casos es la opción más costo-efectiva independientemente de la disposición a pagar. *EBC ambulatoria*. Se consideró también en este caso a levofloxacino y gemifloxacino porque mostraron la razón costo-efectividad más baja; el 86% de los casos gemifloxacino mostró ser la opción dominante y el 14% de los casos levofloxacino fue superior a gemifloxacino. El gemifloxacino se muestra entre el 49 y 86% de los casos como la opción más costo-efectiva independientemente de la disponibilidad a pagar. El levofloxacino sólo muestra entre el 13 y 49% (Figura 4). *EBC hospitalarias*. Se compararon ceftriaxona y gemifloxacino y este último mostró que el 100% de los casos fue dominante sobre ceftriaxona, además de que fue la opción más costo-efectiva independientemente

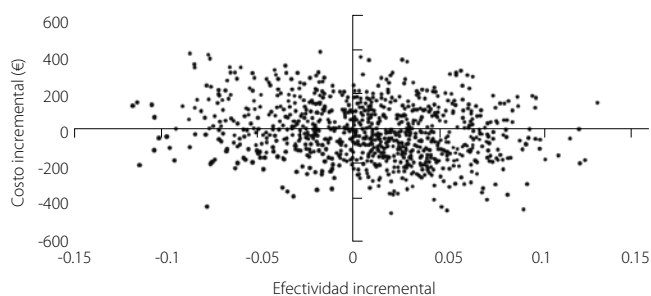
de la disposición a pagar en el 100% de los casos. *Análisis de Monte Carlo*. Se hicieron mil iteraciones para realizar un análisis de componentes para el Modelo de Markov entre ceftriaxona y gemifloxacino y los resultados mostraron que en el 89% de los casos de gemifloxacino sería una estrategia dominante sobre ceftriaxona y que sólo en el 11% sería al revés; esto en la disminución de recurrencias en un año. Las curvas de aceptabilidad ubicaron al gemifloxacino entre el 98 y 88% de probabilidades de ser la opción más costo-efectiva, mientras que ceftriaxona se ubicó entre el 1 y 11% (Figura 5).

Discusión

El presente trabajo mostró que el gemifloxacino es una opción costo-efectiva en el tratamiento de las NAC y las EBC ambulatorias y hospitalarias, así como para evitar las recur-

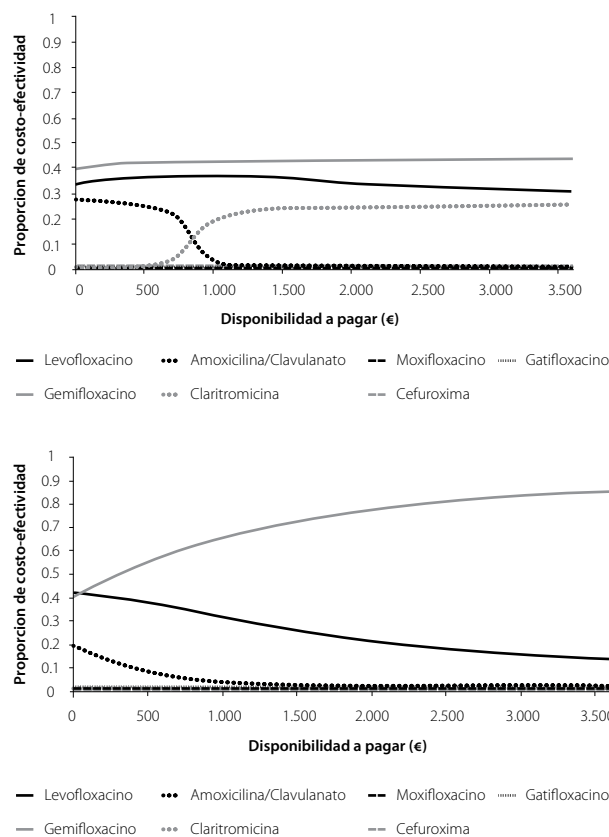
Tabla 3. Resultados del Modelo de arkov para las recurrencias hospitalarias por Exacerbaciones de la Bronquitis Crónica

Estrategia	Costo €	Costo Incremental	Efectividad	Efectividad Incremental	Razón de Costo Efectividad	Razón de Costo Efectividad Incremental
Gemifloxacino 320 mg 5 días	1,749.836 €		11.12		157376	
Ceftriaxona 1g (2) 7-14 días	2,997.867 €	1,248.025 €	10.90	-0.22	275041	(Dominada)
Gatifloxacino 400 mg 10 días	3,658.849 €	1,909.013 €	10.67	-0.45	342908	(Dominada)
Moxifloxacino 400 mg 7 días	4,104.915 €	2,355.079 €	10.52	-0.60	390371	(Dominada)
Cefuroxima 750 mg (2) 10 días	4,215.821 €	2,465.979 €	10.51	-0.60	400938	(Dominada)
Levofloxacino 500 mg 7-14 días	4,434.092 €	2,684.250 €	10.40	-0.72	426438	(Dominada)
Claritromicina 500 mg (2) 10 días	4,817.572 €	3,067.736 €	10.28	-0.84	468543	(Dominada)

**Figura 3.** Plano de Costo-Efectividad del Modelo de Árbol de decisiones entre los tratamientos de Levofloxacino (comparador) y Gemifloxacino para las Neumonías Adquiridas en la Comunidad (ambulatorio)

rencias de EBC durante un año en el escenario del IMSS. Este es el primer estudio del que nosotros tenemos conocimiento que evalúa estos siete medicamentos al mismo tiempo para estos dos padecimientos.

Estos resultados son similares a lo reportado por diferentes autores donde han encontrado que el gemifloxacino es el medicamento que actualmente resulta más costo efectivo para tratar las NAC y las EBC ambulatorias y hospitalarias (Halpern *et al.*, 2002; Lode *et al.*, 2008). Como se identificó en la revisión sistemática hay dos factores que influyen fundamentalmente en esto: la falta de resistencia a este antimicrobiano y la poca frecuencia de efectos adversos (Halpern *et al.*, 2002; Lode *et al.*, 2008). La definición de curación y recuperación fue similar a lo que se ha reportado en otros estudios (Martin *et al.*, 2007; Vardakas *et al.*, 2008; Lavoie *et al.*, 2005). El horizonte temporal empleado en este estudio incluso fue mayor a lo que se ha reportado en anteriores estudios donde sólo abarcan entre diez y treinta días después de iniciado el trata-

**Figura 4.** Curva de Aceptabilidad de los diferentes comparadores en el tratamiento ambulatorio de pacientes con Neumonía Adquirida en la Comunidad y Exacerbaciones de la Bronquitis Crónica en el IMSS. En la parte superior se presenta la curva en neumonía adquirida en la comunidad y en la parte inferior las exacerbaciones de la bronquitis crónica.

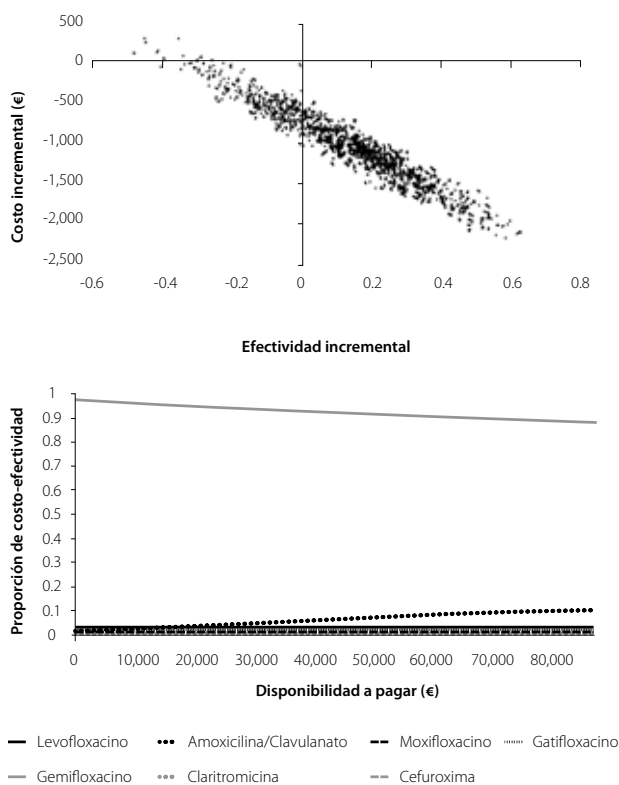


Figura 5. Plano de Costo-Efectividad del Modelo de Markov de recurrencias entre los tratamientos de Ceftriaxona (comparador) y Gemifloxacino para las Exacerbaciones de la Bronquitis Crónica
a) Costo-Efectividad; b) Curva de aceptabilidad

miento (Martin *et al.*, 2007; Menéndez *et al.*, 2007; Seemungal *et al.*, 2009). Los efectos colaterales fueron catalogados de forma general como también ya ha sido reportado (Vardakas *et al.*, 2008). Además de que se llevó a cabo un análisis de sensibilidad para evaluar diferentes escenarios, donde se disminuyó la eficacia del tratamiento, se incrementó el número de efectos colaterales y se incrementó el precio del tratamiento (Traynor, 2006); prácticamente en todos se sigue mostrando el gemifloxacino como la mejor opción costo-efectivo; el levofloxacino muestra también que es una excelente opción siempre y cuando el gemifloxacino disminuyera un 5% su eficacia; no obstante, no logra mostrarse dominante sobre el gemifloxacino. Debido a que con levofloxacino existe una mayor frecuencia de resistencia, es poco factible que pueda superar a gemifloxacino (Lister, 2008; Fuller & Low, 2005). Actualmente se recomienda que el tratamiento de primera elección sea el tratamiento que muestre la menor resistencia antimicrobiana (Blondeau & Tillotson, 2008). Con este estudio se logra apreciar que el costo del medicamento no es el que más influye en los costos totales de la atención de los pacientes con NAC, sino la posibilidad de presentar resistencia y con lo cuál se puede incrementar el número de complicaciones, la estancia hospitalaria y el mayor número de medicamentos

concomitantes y de pruebas de laboratorio, lo cual a la larga resulta ser lo que más afecta el costo de la atención médica de los pacientes (Traynor, 2006; Trilla *et al.*, 2000).

Debido aún a la disponibilidad a pagar del IMSS por el gemifloxacino se presenta con estos datos como una opción costo-efectiva para el tratamiento de las NAC; no debe dejarse de lado que este tipo de padecimientos representan la sexta causa de muerte en México y que por lo general suele ser vista esta enfermedad sin la seriedad que se requiere; si no se toman decisiones definidas para disminuir las fallas terapéuticas en este tipo de padecimientos no se podrá disminuir la letalidad del mismo y tampoco se podrán abatir los costos que representan estos padecimientos (Barnes 2007).

El gemifloxacino también estuvo relacionado con la menor RCE en la atención de las EBC. El mayor número de exacerbaciones en estos pacientes se dan debido a una infección bacteriana (Bradley *et al.*, 2008), por lo que el tratamiento antimicrobiano es parte esencial del manejo de estos pacientes (Trilla *et al.*, 2000); de hecho se ha observado que los pacientes que reciben el tratamiento antimicrobiano dentro de las primeras 24 horas de que inicia la exacerbación tienen menos probabilidades de ser hospitalizados y de fallecer (Chandra *et al.*, 2009). Una de las principales razones por las que este tipo de pacientes requiere hospitalizarse es por el fracaso del tratamiento antimicrobiano (Trilla *et al.*, 2000), por lo que la elección de este medicamento es el punto nodal de la atención de los pacientes con EBC (Bradley *et al.*, 2008). El gemifloxacino fue el tratamiento que mostró ser el más costo-efectivo, se evaluaron diferentes escenarios donde se redujo su eficacia, se incrementó la frecuencia de eventos adversos y además se incrementó su costo y aún así no pudo ser dominada por ninguna otra opción de tratamiento; estos escenarios del análisis de sensibilidad se ha propuesto que es muy importante realizarlos para evitar la posibilidad de sesgos ocasionados incluso por el tipo de artículos que han sido publicados sobre el antimicrobiano (Traynor, 2006). Las re-hospitalizaciones son el factor más importante que influye en el incremento de los costos de la atención de los pacientes con EBC (Black & McDonald, 2009), además de ser un factor que influye directamente sobre la calidad de vida de los pacientes (Esteban *et al.*, 2009).

Las limitaciones más importantes del presente estudio son que es un estudio de modelaje lo cual requerirá de una validación prospectiva de sus hallazgos (Drummond *et al.*, 2005). No obstante los estudios de costo-efectividad forman una metodología relativamente rápida, para estimar las consecuencias económicas de un nuevo medicamento médico y provee la flexibilidad de incorporar dentro del análisis diferentes tratamientos, perspectivas y duración de los tratamientos (Drummond *et al.*, 2005; Pauker & Kassirer, 1978). También hay el problema de que la literatura que se usó para estimar las probabilidades no está hecha en México e incluso tampoco

en instituciones parecidas a las que tiene México; no obstante este error fue similar para todos los medicamentos lo cual pudo mitigar los efectos de este sesgo. También es una limitante que no se incluyeron en el estudio las consecuencias de largo plazo, cambios en la calidad de vida y sobre todo los dominios referentes a su actividad física, laboral, de interrelación interpersonal con sus familiares y otros miembros de la sociedad. No obstante ese tipo de información es más difícil que pueda generalizarse entre poblaciones de otros países lo que dificulta hacer comparaciones entre los estudios (Drummond *et al.*, 2005).

Conclusiones

Finalmente se puede señalar que en el IMSS sería una buena elección seleccionar al gemifloxacino como un tratamiento inicial para el manejo de los pacientes con NAC y con EBC tanto ambulatorios como hospitalarios, lo cual traería grandes ahorros al sistema de atención, pero sobre todo disminuiría de forma importante las complicaciones y la mortalidad de este grupo de pacientes.

Referencias

- Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease: a growing but neglected epidemic. *PLoS Med* 2007; 4:e112
- Black PN, McDonald CF. Interventions to reduce the frequency of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Postgrad Med J* 2009; 85:141-7.
- Blondeau JM, Tillotson G. Role of gemifloxacin in the management of community-acquired lower respiratory tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 31:299-306.
- Bradley SQ, Wen QG, Don DS. Contemporary Management of Acute Exacerbations of COPD. A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest* 2008; 133:756-66
- Calderón JE, Echaniz AG, Conde GC, Rivera SR, Barriga AG, Solórzano SF et al. Resistencia y serotipificación de 83 cepas de *Streptococcus pneumoniae* aisladas de niños portadores asintomáticos y enfermos. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1993;50:854-60
- Calvo J, Martínez-Martínez J. Mecanismos de acción de los antimicrobianos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009; 27:44-52.
- Chandra D, Tsai C-L, Camargo CA. Acute Exacerbations of COPD: Delay in Presentation and the Risk of Hospitalization. *COPD* 2009; 6:95-103.
- Cuadro Básico de Medicamentos IMSS. Web Instituto Mexicano del Seguro Social: www.imss.gob.mx. Acceso en marzo 2008
- Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien B, Stoddart GL. Economic evaluation using decision analytic modelling. En *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. New York: Oxford University Press; 2005. p. 278-322.
- Esteban C, Quintana JM, Moraza J, Aburto M, Egurrola M, España PP, et al. Impact of hospitalisations for exacerbations of COPD on health-related quality of life. *Respir Med* 2009; 103:1201-8.
- Frenk J, Gonzalez-Pier E, Gomez-Dantes O, Lezana MA, Knaut FM. Comprehensive reform to improve health system performance in Mexico. *Lancet* 2006; 368:1524-34.
- Fuller JD, Low DE. A review of *Streptococcus pneumoniae* infection treatment failures associated with fluoroquinolone resistance. *Clin Infect Dis* 2005; 41:118-21.
- Gutiérrez JP, Bertozzi SM. Vacunación contra influenza para adultos mayores en México: consideraciones económicas. *Salud Pública Mex* 2005; 47:234-9.
- Halpern MT, Palmer CS, Zodet M, Kirsch J. Cost-effectiveness of gemifloxacin: Results from the GLOBE study. *Am J Health Syst Pharm* 2002; 59:1357-65
- Instituto Mexicano del Seguro Social. Secretaría General. Aviso: Costes unitarios de la atención médica. *Diario Oficial de la Federación*. 9 de marzo de 2006 – Primera Sección pp. 106-107. (<http://dof.gob.mx/index.php>. Acceso Marzo 2006).
- Kuti JL, Capitano B, Nicolau DP. Cost-effective approaches to the treatment of community-acquired pneumonia in the era of resistance. *Pharmacoeconomics* 2002; 20:513-28.
- Laupacis A, Feeny D, Detsky AS, Tugwell PX. How attractive does a new technology have to be to warrant adoption and utilization? Tentative guidelines for using clinical and economic evaluations. *CMAJ* 1992; 46:473-81.
- Laupacis A, Feeny D, Detsky AS, Tugwell PX. How attractive does a new technology have to be to warrant adoption and utilization? Tentative guidelines for using clinical and economic evaluations. *CMAJ* 1992; 46:473-81.
- Lavoie F, Blais L, Castilloux A-M, Scalera A, LeLorier J. Effectiveness and cost-effectiveness of antibiotic treatments for community acquired pneumonia (CAP) and acute exacerbations of chronic bronchitis (AECB). *Can J Clin Pharmacol* 2005; 12:e212-e7.
- Lister PD. Pharmacodynamics of levofloxacin against characterized ciprofloxacin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Postgrad Med* 2008; 120:46-52.
- Lode HM, Schmidt-Ionas M, Stahlmann R. Gemifloxacin for community-acquired pneumonia. *Expert Opin Investig Drugs* 2008; 17:779-86.
- Martin M, Quilici S, File T, Garau J, Kureishi A, Kubin M. Cost-effectiveness of empirical prescribing of antimicrobials in community-acquired pneumonia in three countries in the presence of resistance. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59:977-89.
- Menéndez R, Reyes S, Martínez R, de la Cuadra P, Vallés JM, Vallterra J. Economic evaluation of adherence to treatment guidelines in nonintensive care pneumonia. *Eur Respir J* 2007; 29: 751-6.
- Nicolau DP. Containing Costs and Containing Bugs: Are They Mutually Exclusive? *J Manag Care Pharm*. 2009; 15(Suppl):S12-S17.
- Pauker SG, Kassirer JP. Medical progress—decision analysis. *N Engl J Med*. 1978; 316: 250-8.
- Sansores RH, Ramírez-Venegas A. Segundo consenso mexicano para el diagnóstico y tratamiento de la EPOC. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2003;16:7-50
- Seemungal TA, Hurst JR, Wedzicha JA. Exacerbation rate, health status and mortality in COPD – a review of potential interventions. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009;4: 203-23
- Traynor K. Study examines adverse-drug-event costs for antimicrobials. *Am J Health-Syst Pharm* 2006; 63:208-9.
- Trilla A, Asenjo MA, Bertrán MJ, Codina C, Carné X, Ribas J. Análisis de la relación costo-efectividad del tratamiento antibiótico empírico en pacientes con infecciones del tracto respiratorio inferior adquiridas en la comunidad. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000; 18:445-51.
- Vardakas KZ, Siempos II, Grammatikos A, Athanassa Z, Korbila IP, Falagas ME. Respiratory fluoroquinolones for the treatment of community-acquired pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ* 2008; 179:1269-77.

Cost-effectiveness analysis of propafenone and amiodarone for atrial fibrillation initial treatment

Camila Pepe¹, Roberta Arinelli Fernandes¹, Francisco Darrieux², Dalmo Moreira³, Leandro Zimmerman⁴, Thiago Rodrigues⁵, Márcio Figueiredo⁶, Leonardo Chaves⁷

Keywords (MeSH):

propafenone, amiodarone, atrial fibrillation and cost

ABSTRACT

Introduction: Atrial fibrillation is the most common sustained arrhythmia due to progressive prevalence given population aging. Its treatment must be constantly improved, also considering cost-effective therapies. **Objectives:** To determine cost-effectiveness and budget impact analysis of propafenone versus amiodarone in atrial fibrillation patients without structural heart disease in Brazilian Public and Private Healthcare System. **Methods:** Decision analytic model was designed to compare two treatment strategies. Study endpoint was "atrial fibrillation reversion with hospital admission". Costs were valued in Brazilian Real (BRL) for 2009. Effectiveness data were taken from randomized controlled clinical trials through literature critical analysis. For budget impact analysis, total direct cost per patient was multiplied by population eligible for treatment. **Results:** Total 1-year cost per patient with amiodarone treatment was BRL 484.45, whereas with propafenone was BRL 253.70 in the public healthcare system. These costs were BRL 1,059.08 and BRL 832.69 in the private healthcare system, respectively. The budget impact analysis shows that a reduction of approximately BRL 29 million and BRL 9 million a year in public and private healthcare system was estimated with the incorporation of propafenone into treatment of target population studied. **Conclusion:** The incorporation of propafenone into atrial fibrillation baseline treatment in patients without structural heart disease is able to restore the sinus rhythm in a shorter period of time and prevent increasing the number of hospital admissions. This model suggests that the use of propafenone could generate fewer costs in the short-term within public and private healthcare system.

Introduction

Atrial fibrillation (AF) is the most common sustained arrhythmia in clinical practice and accounts for approximately one-third of all hospitalizations for cardiac rhythm disturbances (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2003). A prevalence of 0.4% in general population and, for those aged over 50 years, a two-fold increase in prevalence for every decade were observed in an international data analysis (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2003). In approximately 30% of cases, AF can occur in the absence of any heart disease (lone AF) or any other disease (idiopathic AF) (Levy *et al.*, 1999).

AF can be classified as paroxysmal, persistent or permanent. Paroxysmal AF terminates spontaneously with no need of pharmacological treatment or electrical cardioversion (CV) for less than 7 days (often less than 24 hours), with or without recurrence. Persistent AF is sustained without interruptions with or without recurrence (unless electrical CV or pharma-

cological treatment is performed for more than 7 days, usually). This category also includes longstanding AF, which lasts over one year. In permanent AF, reversion attempts failed or arrhythmia reversion was not performed. However, although these three AF forms differ from each other, patients can migrate from one to another (Fuster *et al.*, 2006).

Propafenone was found to be efficacious in the CV of recent-onset AF in patients without structural heart disease with lower median conversion time compared to amiodarone (2.4 hours versus 6.9 hours) in clinical trials by Blanc *et al.* (Blanc *et al.*, 1999). In a systematic review by Khan *et al.* to evaluate efficacy of 600 mg single oral propafenone dose for recent-onset AF, this treatment was found to be the chosen therapy for patients without structural heart diseases (Khan, 2001). Capucci *et al.* demonstrated that this treatment was reproducible with efficacy of 93% ($p < 0.001$) (Capucci *et al.*

Received on: 26/05/2010 Approved on: 03/07/2010

Name of Institutions: 1. MedInsight, Rio de Janeiro, Brazil; 2. InCor HCFMUSP, São Paulo, Brazil; 3. Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia de São Paulo, São Paulo, Brazil; 4. Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS, Brazil; 5. Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG, Minas Gerais, Brazil; 6. Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP, Campinas, São Paulo, Brazil; 7. Abbott Laboratories, São Paulo, Brazil.

Correspondence Information: Av. das Américas, 4801/ sala 235- Barra da Tijuca - Rio de Janeiro- RJ - Brasil- CEP 22631-004 - E-mail: medinsight@medinsight.com

Sponsor Information: This research was financially supported by Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.

al., 2003) and in 2004 Alboni *et al.* conducted a clinical trial testing this treatment protocol in a setting without daily prophylaxis (Alboni *et al.*, 2004). Results demonstrated that propafenone was effective in 94% of cases with mean period for symptom resolution of 113 ± 84 minutes preventing great number of hospitalizations.

The objective of this study was to determine cost-effectiveness and budget impact analysis for the use of propafenone versus amiodarone in acute AF baseline treatment patients without structural heart diseases treated in Brazilian Public Health System.

Methods

Clinical decision models are designed in chronological sequence for problem identification, problem structuring (treatment flow chart and Markov model), parametering decision model (probabilities for endpoint occurrences, according to literature critical analysis), and model analysis (cost, endpoint and risk estimation) (Hunink & Glasziou, 2001).

Cost-effectiveness analysis measures costs in monetary units divided by a non monetary unit called natural unit (e.g. "life years saved"), allowing cost estimation incurred per effectiveness unit. A health intervention is considered to be cost-effective as long as it produces a clinical benefit that justifies its cost.

Flowcharts schedule demonstrating all patients' treatment program sequence with propafenone and amiodarone (Figure 1) were designed.

For cost and endpoint estimation of treatments, a Markov decision analytic model simulated the disease treatment and hospitalization occurrence for AF patients in the both perspectives, Brazilian Public Healthcare System (SUS) and Private Healthcare System. In such analysis, two treatment strategies were compared: the use of propafenone or amiodarone. Patients were entered into the model when the first acute AF episode occurred and were treated for disease control with propafenone or amiodarone. Quarterly cycles were considered and, at the end of each cycle, health status of all patients was reassessed. Patients under treatment could suffer a new AF or remain with no recurrence. After a new episode, some patients achieve success only with pharmacological CV interference, while others need undertake electrical CV. Amiodarone patients started daily prophylaxis upon the second episode. Not all propafenone patients followed daily prophylaxis upon the second episode. The majority of these patients (78%) did not take daily preemptive therapy with propafenone; at a new episode medication was only administered at the moment of occurrence. The remainder 22% started daily prophylaxis right after the second episode. Only 12% patients remained without daily prophylaxis, either with or without successful pharmacological CV, and 88% needed to start daily prophylaxis (Alboni *et al.*, 2004).

In order to validate some conducts for the current practice in acute AF treatment of patients without structural heart disease in Brazil and guarantee that the designed flow charts correspond to the reality for AF treatment, a discussion panel was organized with two cardiologists with a minimum 10-year experience, representing public and private institutions.

Probability data for occurrence of events

"AF reversion with hospital admission" was considered as health endpoint.

Table 1 presents probability data used by the model for patients treated with propafenone or amiodarone.

Mortality rate reduction was not verified for any of the treatments. Therefore, mortality was not considered in the model.

The following protocols were considered for patients requiring pharmacological CV:

Propafenone: 600 mg for each episode (oral administration)

Amiodarone: 300 mg intravenous (IV) for 1 hour followed by 20 mg/Kg for the consecutive 24 hours. We consider as mean weight 70Kg per patient.

For patients without daily prophylaxis, the same used propafenone dosage during pharmacological CV must be administered during AF episodes.

The following protocols were considered for patients under daily prophylactic treatment:

Propafenone: 450 mg daily (oral administration)

Amiodarone: 200 mg daily (oral administration)

Patients under daily propafenone prophylactic treatment do not require any routine follow-up. Controversially, those under amiodarone daily prophylaxis require liver and thyroid function tests every six months, besides chest radiography, electrocardiogram (ECG), dermatologic, neurologic and ophthalmologic visits once a year (Vassallo & Trohman, 2007).

Cost data used in the model for the Public Institution perspective

Direct costs concerning hospitalizations of AF treatment patients without structural heart disease were considered economic endpoints. Those costs are directly incurred for the treatment of a patient, such as costs related to medications, hospital admission, and medical procedures. These data were collected from the Brazilian Unified Healthcare System.

Drug prices and the unitary values of other items associated with treatment and used in the model are listed in Table 2. Costs related to medical examinations and visits were collected from the Management Procedures Table System (SIGTAP) by DATASUS. Every monetary value refers to 2009. (Revista Kairos, 2009) (Ministério da Saúde, 2009).

The mean-cost of one hospitalization for AF was charged from all patients requiring pharmacological CV during amiodarone treatment. That is all patients who underwent phar-

Table 1. Probability data used in the model for both perspectives

Patients under amiodarone treatment			
	%	Source	
Acute AF - 1st episode	100%	Requirement for entering into the model	
Reversion – Pharmacological CV	89.13%	Kochiadakis <i>et al.</i> , 2007	
Reversion – Pharmacological. CV + Electrical CV	10.87%	Kochiadakis <i>et al.</i> , 2007	
Discharge without regular medication after 1st episode	100%	Panel of experts	
Discharge with daily prophylaxis after 2nd episode	100%	Panel of experts	
	%	Source	Study mean-period
Paroxysmal AF - 2nd episode	80%	Alboni <i>et al.</i> , 2004	15 months
Discontinue treatment	16.67%	Kochiadakis <i>et al.</i> , 2004	19 months
Recurrence after 2nd episode	34.72%	Kochiadakis <i>et al.</i> , 2004	19 months
Patients under propafenone treatment			
	%	Source	
Acute AF - 1st episode	100%	Requirement for entering into the model	
Reversion - Pharmacological CV	80.21%	Kochiadakis <i>et al.</i> , 2007	
Reversion - Pharmacological CV + Electrical CV	19.79%	Kochiadakis <i>et al.</i> , 2007	
Discharge without regular medication after 1st episode	100%	Panel of experts	
Discharge without daily prophylaxis after 2nd episode	78%	Alboni <i>et al.</i> , 2004	
Discharge with daily prophylaxis after 2nd episode	22%	Alboni <i>et al.</i> , 2004	
Patients without daily prophylaxis requiring change to daily prophylaxis	88%	Alboni <i>et al.</i> , 2004	
	%	Source	Study mean-period
Paroxysmal AF - 2nd episode	80%	Alboni <i>et al.</i> , 2004	15 months
Without daily prophylaxis			
Recurrence after 2nd episode	100%	Panel of experts	
With daily prophylaxis			
Discontinue treatment	2.70%	Kochiadakis <i>et al.</i> , 2004	21 months
Recurrence after 2nd episode	44.59%	Kochiadakis <i>et al.</i> , 2004	21 months

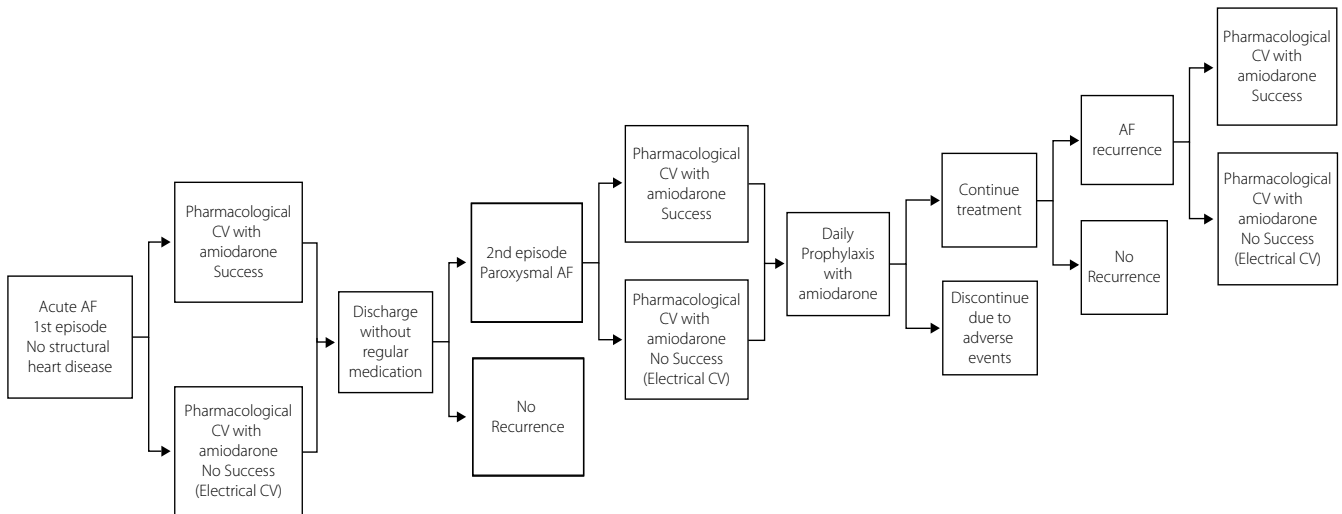


Figure 1. Chart flow for patients under amiodarone or propafenone treatment

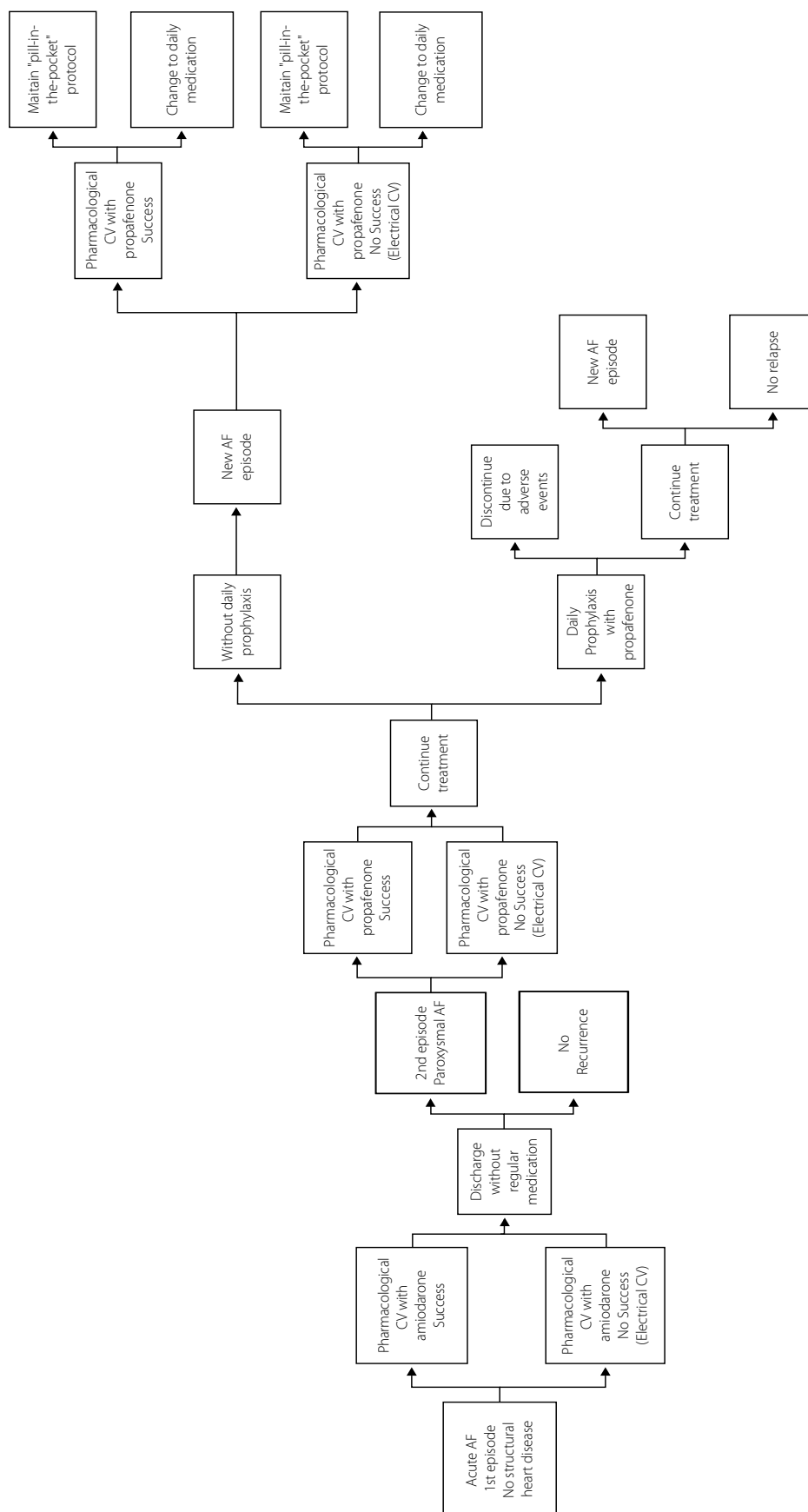


Figure 1 (cont.). Chart flow for patients under amiodarone or propafenone treatment

Table 2. Unit Costs

	Public	Private
Medications	Price (R\$)	Price (R\$)
Propafenone (tablet)	1.72	2.52
Amiodarone (tablet)	0.80	1.16
Amiodarone (vial)	2.08	3.05
Complementary Tests	Unit Cots (R\$)	Unit Cots (R\$)
Chest x-ray	9.50	36.25
ECG	5.16	24.63
Electrolytes (Na, K, Mg, Ca)	7.56	18.12
Thyroid Function	12.00	70.49
Liver Function	4.02	16.64
Medical visit	10.00	42.00
Pulmonary function test	0.00	48.00
Emergency room treatment	10.00	214.70
Hospital admission for AF*	342.21	461.50

* Mean hospital stay of 4.6 days (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2009).

macological CV with amiodarone generate an authorization for hospitalization (AIH - 03.03.06.002-6). This value represents the mean-cost associated with patients admitted to a public hospital for AF, including medicines, tests, and procedures. Therefore, no additional cost was charged to amiodarone-treated patients, only the hospitalization cost (BRL 219.65).

AIH has a length of stay (LOS) of 4 days, thus the minimum LOS needed to charge the AIH is 2 days (mean time divided by 2). However, patients who perform amiodarone pharmacological CV restore the sinus rhythm in a mean time of 6.9 hours (Blanc *et al.*, 1999). We have assumed that those patients needed at least one day hospitalized; the hospital billing area charges one AIH, justifying the LOS less than the minimum when required.

Propafenone-treated patients requiring pharmacological CV did not need to be admitted in hospital generating an AIH. For these patients the cost for medication (propafenone), for an emergency care with observation and cost related to medical tests (1chest radiography, 3 electrocardiographs and 1 electrolytes dosage) were considered.

Nonetheless, all patients requiring electrical CV after failure pharmacological CV with propafenone or amiodarone had to be hospitalized and the cost related to hospital admission (AIH - 03.03.06.002-6) was included.

Cost data used in the model for Private perspective

Hospitalizations direct costs for AF treatment patients without structural heart disease for were considered economic

endpoints. Those are directly incurred for treatment, such as costs related to medications, hospital admission, and medical procedures. These data were collected from Brazilian Supplementary Healthcare System.

Drug prices and the unitary values of other items associated with treatment and used in the model are listed in Table 2. Costs related to medical examinations and visits were collected from the Brazilian Hierarchical Classification of Medical Procedures (Associação Médica Brasileira, 2008). Every monetary value refers to 2009. (Revista Kairos, 2009). The mean cost of daily hospitalization was collected from PROAHSA (Fundação Getúlio Vargas, 2001).

Propafenone-treated patients requiring pharmacological CV did not need to be maintained in hospitals. For these, the costs for an emergency care with observation were considered, while for amiodarone-treated patients, costs for a daily hospitalization were included. For both patients' medication costs (propafenone or amiodarone) and costs concerning medical tests (1chest radiograph, three electrocardiographs and 1 electrolytes dosage) were considered.

Results were calculated for 1-year time horizon (short-term period), with no discount applied for this timeframe.

Results

Treatment Alternative strategies comparative results were measured by incremental cost-effectiveness ratio (ICER), defined as the additional treatment cost divided by the extra gain in attained health for two specific alternatives of treatment. This benefit was expressed as AF reversion with hospital admission.

Results for costs consolidated by treatment, costs per patient for 1 year, and both perspectives are presented in Table 3 and Table 4, as well as effectiveness data (Table 5).

Treatment costs with propafenone are observed to be lower than with amiodarone, in 1-year time horizon, mainly because of the reduction in hospital admissions. Consequently, the result is less costly and more effective, in other words, a lower number of hospitalizations with less expensive treatment. A cost-saving health intervention produces clinical benefit that is justified by lower cost. Therefore, propafenone acute AF treatment patients without structural heart disease is cost-saving compared with amiodarone treatment, in both perspectives.

A budget impact analysis was conducted allowing the financing source to estimate the necessary resources to implement propafenone incorporation as a new therapeutic alternative to eligible AF treatment patients.

Brazilian population is estimated to reach 133,956,985 male and female inhabitants aged over 18 years by 2010 (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2009). According to Brazilian guideline for AF, 0.40% of the general population

Table 3. Cost results for 1-year horizons for Public Institution perspective

Consolidated cost per treatment (R\$)			
	Amiodarone	Propafenone	
Pharmacological CV cost	219.65	48.63	
Pharmacological CV + Electrical CV cost	219.65	219.65	
Daily prophylaxis cost (for 3 months)	75.78	246.04	
Follow-up cost (for 3 months)	30.67	0.00	
Cost per patient during 1-year time horizon (R\$)			
	Amiodarone	Propafenone	Incremental
Total cost	484.45	253.70	- 230.74
Pharmacological CV cost	310.67	98.86	- 211.81
Electrical CV cost	37.89	86.79	48.90
Prophylaxis cost	96.73	68.06	- 28.67
Follow-up cost	39.15	0.00	- 39.15

is affected by AF, of which 30% without structural heart disease (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2003). With these data, it was possible to estimate the Brazilian population, aged over 18 years, eligible for acute AF treatment.

The National Health Agency (ANS) claims that 23.8% of the population residing in Brazil (generally composed of 158,837 individuals in 2009) is treated by health-operating companies; therefore, 76.2% is left for SUS users. Accordingly, public and private healthcare system users from population eligible for treatment, aged over 18 years, are estimated to be 120,975 and 37,862, respectively. This study considered annual cost per patient, upon treatment start, calculated based on Markov model, which was used to reach the total expenditure by the health financing source with acute AF treatment in Brazil over one year. The budget impact for incorporating propafenone is demonstrated in Tables 6 and 7.

Conclusion

Economic studies have been increasingly applied on health due to the advent of new technologies and the scarcity of resources from paying sources. Economic studies for AF patients are only found for the prophylactic use of antiarrhythmic agents (Lumer *et al.*, 2002) (Nattel *et al.*, 2003). No economic analyses were published on the comparison of outpatient versus hospital treatment for AF in Brazil. Some economic analyses in cardiology were already published with national data, however evaluating other interventions such

Table 4. Cost results for 1-year horizons for Private Institution perspective

Consolidated cost per treatment (R\$)			
	Amiodarone	Propafenone	
Pharmacological CV cost	429.55	183.29	
Pharmacological CV + Electrical CV cost	1172.48	926.22	
Daily prophylaxis cost (for 3 months)	104.76	340.13	
Follow-up cost (for 3 months)	90.53	0.00	
Cost per patient during 1-year time horizon (R\$)			
	Amiodarone	Propafenone	Incremental
Total cost	1,059.08	832.69	-226.39
Pharmacological CV cost	607.55	372.64	-234.92
Electrical CV cost	202.25	365.96	163.72
Prophylaxis cost	133.73	94.09	-39.64
Follow-up cost	115.56	0.00	-115.56

Table 5. Effectiveness results for 1-year horizons for both perspectives (Private and Public Institutions)

	Amiodarone	Propafenone	Incremental
Effectiveness during 1-year time horizon			
AF reversion with hospital admission	0.63	0.00	- 0.63

as in-hospital versus prehospital thrombolysis (Araújo *et al.*, 2008) and the use of pharmacological versus standard stents (Polanczyk *et al.*, 2007).

Propafenone is currently a therapeutic option for acute AF treatment and prevention in patients without structural heart disease because it is effective and faster in CV than amiodarone, reducing the period of hospital stay (Blanc *et al.*, 1999), (Kochiadakis *et al.*, 2007), (Kochiadakis *et al.*, 1998).

Propafenone can also be used by patients after the second FA only when the episode occurs. Whenever first symptoms are detected by patients, they can take propafenone orally in an emergency room visit. The treatment without daily prophylaxis is associated to a 94%-sinus rhythm conversion rate and prevents many hospitalizations (Capucci *et al.*, 2003), (Alboni *et al.*, 2004).

Considering the great number of patients who evolve to AF chronic forms, long-term use of amiodarone is associated with a great number of severe adverse events.

Table 6. Budget impact for incorporating propafenone in AF acute treatment in patients without structural heart disease in Public Institution perspective

	Amiodarone cost	Propafenone cost	Budget impact
Within 1 year	R\$ 61.536,48	R\$ 32.226,55	-R\$ 29.309,93

Table 7. Budget impact for incorporating propafenone in AF acute treatment in patients without structural heart disease in Public Institution perspective

	Amiodarone cost	Propafenone cost	Budget impact
Within 1 year	R\$ 42.103,309	R\$ 33.103,155	-R\$ 9.000,154

This fact requires strict follow-up of patients with medical visits and regular complementary tests, besides the need for treatment discontinuation in approximately 17% of patients (Kochiadakis *et al.*, 2004), (Vassallo & Trohman, 2007). The propafenone long-term use, whenever necessary, is not related to severe adverse events and provides safety.

Current clinical practice guidelines recommend using amiodarone for pharmacological CV only when patients' structural heart diseases associated, in which cases propafenone usage would be contraindicated.

The incorporating propafenone as a therapeutic alternative for patients eligible for AF treatment impact was thoroughly analyzed in an economic evaluation comparing propafenone versus amiodarone, and both perspectives related, for 1-year time horizon.

The propafenone resources decrease is mostly due to the reduction of hospitalization, and also to a higher associated cost in comparison with the amiodarone patients' follow-up (regular medical visits and complementary tests).

Besides economic advantage, the fact of preventing increasing hospital admissions is relevant for SUS, taking into consideration the lack of available beds for patients. Accordingly, only patients with real need for hospital care are admitted.

One limitation of this study is the probability data use for endpoints occurred in population and scenario different from those for public and private healthcare system. However, although reported in national guidelines (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2003), the purpose of a panel of experts was the adaptation of conducts to the national reality to minimize this bias. AF prevalence data used in the budget impact analysis were also collected from international studies because of the absence Brazilian data.

The incorporation of propafenone in the initial treatment for AF patients without structural heart disease is able to promote CV in shorter period of time and prevent a large

number of hospitalizations. Its regular use by prophylactic treatment patients with indication represents lesser use of resources than amiodarone use incurs. In Public and Private Healthcare System, these facts are able to generate fewer costs in the short-term. By considering every AF patients without structural heart disease in Brazil as eligible for treatment, in the first year was estimated, with the incorporation of propafenone for target population treatment studied, a reduction of approximately BRL 29 million and BRL 9 million in Public and Private healthcare system, respectively.

References

- Alboni P, Botto GL, Baldi N, Luzi M, Russo V, Gianfranchi L, et al.. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the "pill-in-the-pocket" approach. *N Engl J Med* 2004; 351(23): 2384-91.
- Araújo DV, Tura BR, Brasileiro AL, Luz Neto H, Pavão ALB, Teich V. Custo-efetividade da trombólise pré-hospitalar versus intra-hospitalar no infarto agudo do miocárdio. *Arq Bras Cardiol* 2008; 90(2): 100-7.
- Associação Médica Brasileira. Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos. 5ª ed. Brasil, 2008.
- Blanc JJ, Voinov C, Maarek M. Comparison of oral loading dose of propafenone and amiodarone for converting recent-onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999; 84(9): 1029-32.
- Capucci A, Villani GQ, Massimo FP. Reproducible efficacy of loading oral propafenone in restoring sinus rhythm in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2003; 92(1): 1345-7.
- Fundação Getúlio Vargas. Boletim de Indicadores do PROHASA. nº41, ano IV, São Paulo, Janeiro/Março, 2001.
- Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al.. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48(4):854-906.
- Hunink MGM, Glasziou PP. Decision making in health and medicine: integrating the evidence and values. London: Cambridge University Press; 2001.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística/Diretoria de Pesquisas/Coordenação de População e Indicadores Sociais. Projeção da População do Brasil por Sexo e Idade para o Período 1980-2050 - Revisão 2004. Rio de Janeiro: IBGE; 2009.
- Khan IA. Single oral loading dose of propafenone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37(2): 542-7.
- Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Simantirakis EN, Marketou ME, Parthenakis FI, Mezilis NE, et al.. Intravenous propafenone versus intravenous amiodarone in the management of atrial fibrillation of recent onset: a placebo-controlled study. *PACE* 1998; 21(11 pt 2): 2475-9.
- Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Hamilos MI, Tzerakis PG, Klapsinos NC, Zacharis EA, et al.. Long-term maintenance of normal sinus rhythm in patients with current symptomatic atrial fibrillation: amiodarone versus propafenone, both in low doses. *Chest* 2004; 125: 377-83.
- Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Hamilos MI, Marketou ME, Chlouverakis GI, Vardas PE. A comparative study of the efficacy and safety of procainamide versus propafenone versus amiodarone for the conversion of recent-onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2007; 99(12): 1721-5.
- Levy S, Maarek M, Counmel P, Guize L, Lekieffre J, Medvedowky JL, et al.. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France. The alpha study. *Circulation* 1999; 99(23): 3028-35.

- Lumer GB, Roy D, Talajic M, Couturier A, Lambert J, Frasure-Smith N, et al.. Amiodarone reduces procedures and costs related to atrial fibrillation in a controlled clinical trial. *Eur Heart J* 2002; 23(13): 1050-6.
- Ministério da Saúde [www.saude.gov.br]. DATASUS. Sistema de Gerenciamento da tabela de Procedimentos(SIGTAP). [Accessed 2009 June]. Available in: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/procedimento/publicados>
- Nattel S, Lumer G, Talajic M, Roy D. Cost evaluation of rhythm control methods for atrial fibrillation: evidence from CTAF. *Card Electrophysiol Rev* 2003; 7(3): 211-4.
- Polanczyk CA, Wainstein MV, Ribeiro JP. Custo-efetividade dos stents recobertos por rapamicina em procedimentos percutâneos coronarianos no Brasil. *Arq Bras Cardiol* 2007; 88(4): 464-74.
- Revista Kairos. Available in: <http://www.revistakairos.com>. [Accessed 2009 June]
- Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretriz Brasileira de Fibrilação Atrial. *Arq Bras Cardiol* 2003; 81(supl VI): 1-24.
- Vassallo P, Trohman RG. Prescribing amiodarone: an evidence-based review of clinical indications. *JAMA* 2007; 298(11): 1312-22.

Análise de custo-efetividade do tratamento da osteoartrite de joelho com hialuronato de sódio 25mg/2,5mL no Sistema Único de Saúde Brasileiro

Custo-efetividade da osteoartrite de joelho

Cost-effectiveness analysis of knee osteoarthritis treatment with sodium hyaluronate 25mg/2,5mL in the Brazilian public healthcare system

Cost-effectiveness of knee osteoarthritis

Roberta Arinelli Fernandes¹, Vanessa Damázio Teich¹, Júlio César Nophal de Carvalho², Marcelo Braga Molinari², Márcio Cardoso Krambek²

Palavras-chave:

osteoartrite do joelho, custos e análise de custo, economia da saúde

Keywords:

osteoarthritis, knee, costs and cost analysis, health economics

RESUMO

OBJETIVO: Desenvolver análise de custo-efetividade e impacto orçamentário do Hialuronato de Sódio 25 mg/2,5 mL (HS) versus Artroplastia Total de Joelho (ATJ) no tratamento da osteoartrite de joelho (OAJ) graus II e III de Kellgren-Lawrence, em pacientes com falha ao tratamento conservador, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro. **MÉTODOS:** Um modelo de Markov foi desenvolvido para projetar custos e desfechos associados à progressão da OAJ em três anos. Todos os pacientes eram elegíveis à cirurgia e podiam receber HS ou serem submetidos à ATJ imediatamente. O desfecho considerado foi o número de ATJs evitadas. Análise de impacto orçamentário foi desenvolvida para o ano de 2009. **RESULTADOS:** Em um horizonte de tempo de três anos, o custo total por paciente foi de R\$4.823,11 para o grupo HS e de R\$6.133,20 para o grupo ATJ. A redução no número absoluto de cirurgias foi de 72,8% no grupo HS, comparado à ATJ. Houve redução nos custos de R\$1.310,09, favorecendo o HS. Considerando-se 3.991 pacientes elegíveis no SUS, os custos anuais totais para os grupos HS e ATJ foram de R\$7.190.728,00 e R\$24.477.604,86, respectivamente. O impacto orçamentário foi de R\$17.286.876,86, favorecendo o HS. A análise de sensibilidade mostrou um resultado dominante para um horizonte de até quatro anos. **CONCLUSÕES:** A utilização de HS após falha do tratamento conservador em pacientes com OAJ graus II e III demonstrou ser efetiva, levando à redução nos custos e no número de cirurgias realizadas em três anos.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To develop a cost-effectiveness and budget impact analysis of intra-articular sodium hyaluronate 25 mg/2.5 ml (SH) versus total knee arthroplasty (TKA) in the treatment of knee osteoarthritis (KOA) grades II and III of Kellgren-Lawrence classification, in patients who failed conservative treatment, under the Brazilian public healthcare system (BPHS) perspective. **METHODS:** A Markov model was developed to project costs and outcomes associated with KOA progression in three years. All patients were eligible to surgery and could either receive SH or undergo TKA immediately. The outcome was expressed as the number of avoided TKAs. A budget impact analysis was developed considering the year of 2009. **RESULTS:** In a three year time horizon, total costs per patient were R\$4,823.11 (USD 3,653.87 PPP 2007) for the SH group and R\$6,133.20 (USD 4,646.36) for the TKA group. The reduction in the absolute number of surgeries was 72.8% in the SH group, compared with TKA. Likewise, there was a cost reduction of R\$1,310.09 (USD 992.49), in favor of SH. Considering 3,991 eligible patients in the public system, the total annual costs for SH and TKA groups were R\$7,190,728.00 (USD 5,447,521.21) and R\$24,477,604.86 (USD 18,543,640.05), respectively. As a result, the budget impact was R\$17,286,876.86 (USD 13,096,118.83), in favor of SH. The sensitivity analysis showed a cost-saving result until a four-year time horizon. **CONCLUSIONS:** The use of SH after failure of conservative treatment in patients with grades II or III KOA showed to be effective, leading to a reduction in costs and number of surgeries in three years.

Recebido em: 25/05/2010 / Aprovado para publicação em: 03/07/2010

1. MedInsight – Decisions in Health Care, Rio de Janeiro, RJ, Brasil; 2. Departamento Médico da Zodiac Produtos Farmacêuticos S. A., São Paulo, SP, Brasil

Este estudo foi financiado pela Zodiac Produtos Farmacêuticos S.A.

Correspondência para: Vanessa Damázio Teich – Avenida das Américas, 4801/sala 235 – Barra da Tijuca – Rio de Janeiro/RJ – Brasil – CEP 22631-004. – E-mail: medinsight@medinsight.com

Introdução

O aumento da expectativa de vida e o envelhecimento populacional geram maior prevalência de doenças crônicas na população. Ao mesmo tempo, o avanço tecnológico contribui para a longevidade dos pacientes e para o aumento dos custos nos cuidados em saúde. Esse crescimento exponencial na demanda por serviços em saúde ocorre ao mesmo tempo em que o governo e outros financiadores de sistemas de saúde veem seus recursos limitados, sem possibilidade de incorporação de algumas novas tecnologias disponíveis em seu arsenal terapêutico (Kobelt, 2002). Os modelos econômicos em saúde são ferramentas que auxiliam a tomada de decisão no momento de se optar pela incorporação ou não de uma nova tecnologia (Stahl, 2008). A análise de custo-efetividade mensura os custos, em unidades monetárias, de duas ou mais alternativas de tratamento, e suas efetividades em unidades não monetárias, denominadas unidades naturais, como, por exemplo, anos de sobrevida após uma determinada intervenção. Ela é a melhor opção quando são comparadas duas ou mais intervenções para um mesmo desfecho em saúde, pois permite estimar o custo incremental por unidade adicional de efetividade alcançada. Trata-se da modalidade mais utilizada nas análises econômicas em saúde. Uma intervenção em saúde é dita custo-efetiva se produz um benefício clínico justificável para seu custo. Quando a intervenção é capaz de poupar recursos, ela é considerada dominante ou *cost saving*.

A osteoartrite (OA) é uma doença reumática crônica, multifatorial, associada a uma limitação funcional progressiva e à diminuição na qualidade de vida. Ela representa uma das causas mais frequentes de dor e de incapacidade no Brasil e no mundo. A OA é a doença reumática mais prevalente entre indivíduos com mais de 65 anos de idade (Coimbra *et al.*, 2009). Estudos americanos apontam que mais de 50 milhões de pessoas apresentam hoje essa enfermidade (Coimbra *et al.*, 2002), e que ela representa a segunda maior causa de incapacidade para o trabalho (Jackson *et al.*, 2001). Dados do estudo *Framingham* sugerem que OA sintomática de joelho ocorre em 6,1% dos adultos com 30 anos ou mais (Felson DT & Zhang, 1998; Lawrence *et al.*, 1998). Com o envelhecimento populacional, estima-se que haverá 59,4 milhões de pessoas com OA nos EUA em 2020 (Divine *et al.*, 2007). No Brasil não existem dados precisos sobre essa prevalência. Senna e cols. realizaram um estudo em Montes Claros (Minas Gerais) com o objetivo de estimar a prevalência das doenças reumáticas no Brasil (Senna *et al.*, 2004). A prevalência encontrada para OA em pacientes acima de 16 anos foi de 4,14%. No subgrupo entre 16 e 34 anos, não houve nenhum caso identificado. Entre 35 e 54 anos, a prevalência foi de 5,3%; entre 55 e 74 anos, 15,8% e entre 75 e 92 anos, 23%.

Após a falha do tratamento conservador, a única opção de tratamento disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) é

a artroplastia total de joelho (ATJ), procedimento efetivo para o alívio da dor e melhora funcional, porém com alto custo, filas de espera, grande número de eventos adversos e contraindicação em pacientes jovens ou com condições clínicas desfavoráveis.

A viscosuplementação consiste na administração de hialuronato de sódio (HS) intra-articular como substituto ou coadjuvante do líquido sinovial alterado. Ela demonstrou ser uma medida efetiva para alívio da dor e melhora da função articular em pacientes com OA de joelho graus II e III (Bellamy *et al.*, 2008), de acordo com a classificação radiográfica de Kellgren e Lawrence (Tabela 1) (Kellgren & Lawrence, 1957). O tratamento com HS representa uma alternativa para pacientes funcionalmente limitados, que não respondem ao tratamento conservador da OA de joelho, principalmente para os que necessitam postergar a cirurgia ou para aqueles com contraindicação ao tratamento cirúrgico.

O objetivo deste estudo é desenvolver uma análise econômica e avaliar o impacto orçamentário do uso de HS 25 mg/2,5 mL *versus* tratamento cirúrgico em pacientes com OA de joelho graus II e III, após falha do tratamento conservador, sob a perspectiva do SUS.

Métodos

Revisão da literatura

Para a revisão da literatura, foi realizada busca bibliográfica nas bases de dados Medline, Cochrane e LILACS de todos os estudos que avaliaram o tratamento da OA de joelho, até agosto de 2008. Dois revisores realizaram a busca, selecionando os artigos inicialmente pelo título e/ou resumo e, a seguir, fazendo a leitura do artigo completo caso esse fosse pertinente ao tema de interesse. Realizou-se análise crítica dos resultados dos principais estudos encontrados e do pa-

Tabela 1. Classificação radiográfica de Kellgren e Lawrence

Grau I	Patologia duvidosa, com possível diminuição do espaço articular e possível presença de pequeno osteófito.
Grau II	Presença de osteófito e possível diminuição do espaço articular.
Grau III	Múltiplos osteófitos moderados, diminuição do espaço articular, alguma esclerose subcondral presente e possível deformidade dos contornos ósseos.
Grau IV	Presença de grandes osteófitos, importante diminuição do espaço articular, esclerose subcondral severa e deformidade dos contornos ósseos.

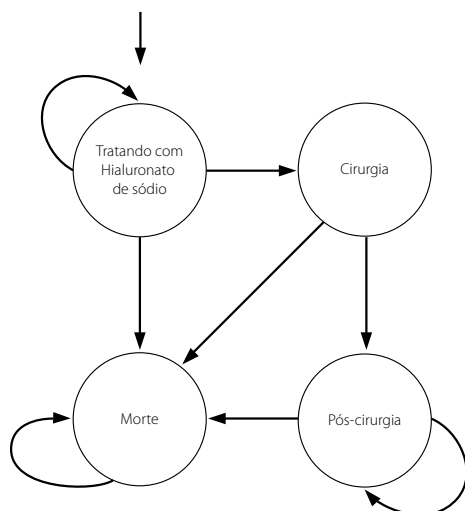


Figura 1. Estrutura modelo de Markov - Tratamento cirúrgico.

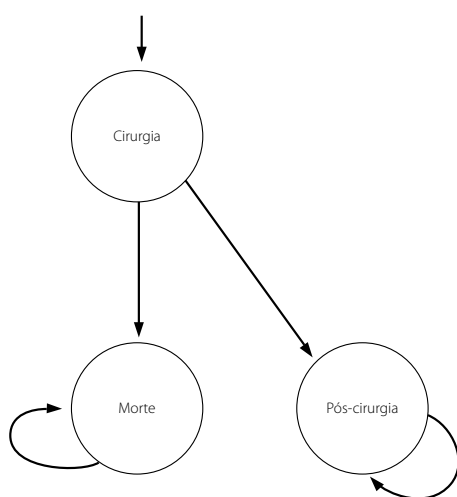


Figura 2. Estrutura modelo de Markov - Tratamento com hialuronato de sódio 25 mg/2,5 mL.

norama de utilização de recursos de pacientes com OA de joelho, a fim de se avaliar o impacto econômico do tratamento e sua potencial inserção no cenário brasileiro atual.

Estrutura do modelo

O tipo de análise selecionada foi a de custo-efetividade, uma vez que o modelo objetiva comparar os custos diretos envolvidos no tratamento de pacientes elegíveis para ATJ, bem como suas complicações, com os desfechos em termos de cirurgias evitadas.

Para a estimativa dos custos e desfechos dos tratamentos, elaborou-se um modelo de Markov, que simulou a progressão dos pacientes por diferentes estados de saúde.

Modelos desse tipo têm dois componentes: estrutura e parâmetros. A estrutura refere-se aos estados de saúde re-

presentados no modelo e as transições possíveis entre eles. Os parâmetros do modelo incluem, dentre outros, os valores de probabilidades atribuídos às transições entre estados de saúde. A estrutura utilizada na análise do grupo de pacientes recebendo HS 25 mg/2,5 mL encontra-se esquematizada na Figura 2. A Figura 1 esquematiza a estrutura do modelo de Markov que simula o tratamento cirúrgico utilizado na comparação. Foi utilizado um ciclo de três meses para análise de custos e desfechos.

Nesse estudo, todos os pacientes entram no modelo como elegíveis à ATJ e podem receber dois tratamentos alternativos: HS 25 mg/2,5 mL para postergar a realização da artroplastia ou tratamento cirúrgico, no qual todos os pacientes fazem diretamente a artroplastia.

No braço de pacientes recebendo HS 25 mg/2,5 mL, foram consideradas três aplicações do medicamento a cada seis meses. Uma parcela dos pacientes responde ao tratamento e consegue postergar a realização da cirurgia. O restante realiza a artroplastia de joelho ou tem o risco de morte em três meses. Nos ciclos subsequentes, a mesma proporção de sucesso ou falha ao HS 25 mg/2,5 mL é aplicada sobre os pacientes que permanecem em tratamento. Dos pacientes que realizam a artroplastia, parte morre em decorrência da cirurgia ou por outras causas, e o percentual restante vai para o estado de pós-cirurgia.

Desfechos considerados

O desfecho de saúde considerado foi o número de cirurgias (ATJ) evitadas. Os desfechos econômicos considerados foram os custos diretos com o medicamento e a cirurgia. Custos diretos referem-se aos recursos utilizados diretamente para o tratamento do paciente, como custos de medicamentos, internação hospitalar e tratamentos de reabilitação. Esses foram coletados sob a perspectiva do SUS.

Ambos os custos e anos de vida foram descontados à taxa de 5% ao ano. O horizonte de tempo analisado foi de três anos. Foi realizada uma análise de sensibilidade em relação ao horizonte de tempo do estudo.

Coleta de dados

Dados de eficácia

Para pacientes que recebem o tratamento com HS 25 mg/2,5 mL, a probabilidade de falha ao tratamento, levando à necessidade de realização de ATJ, foi obtida do estudo de Turajane (Turajane *et al.*, 2007). A mortalidade pós-operatória foi em média de 0,32% (Parvizi *et al.*, 2001; Bhattacharyya *et al.*, 2002; Gill *et al.*, 2003) 90 dias após a cirurgia. Três complicações foram consideradas no estudo: trombose venosa profunda (TVP), Embolia pulmonar (EP) e infecções pós-operatórias. As probabilidades desses eventos foram de 0,31%, 0,35% e 5%, respectivamente. A Tabela 2 resume as probabilidades utilizadas nos modelos de Markov.

Tabela 2. Probabilidades utilizadas no modelo

Parâmetros	Taxa	Período	Taxa por ciclo de 3 meses
% de pacientes que interrompem o tratamento com HS 25 mg/2,5mL	21,15%	2 anos	2,93%
Mortalidade pós-operatória	0,32%	90 dias pós-operatório	0,32%
TVP	0,31%	na cirurgia	0,31%
EP	0,35%	na cirurgia	0,35%
Infecção	5%	na cirurgia	5%

Para pacientes que não realizaram a artroplastia, a taxa de mortalidade considerada foi igual à da população brasileira com a mesma faixa etária. A média de idade dos pacientes analisados foi de 65 anos, e a taxa de mortalidade correspondente considerada no primeiro ano do estudo foi de 1,98%. A cada ano, uma nova taxa de mortalidade foi considerada (IBGE, 2006), de forma a incorporar o efeito do envelhecimento dos pacientes no modelo.

Dados de custos diretos

Os recursos de saúde considerados dividem-se em medicamentos, procedimentos, hospitalização e prótese. As Tabelas 3 a 6 detalham os custos de medicamentos, procedimentos, hospitalização e prótese sob a perspectiva do SUS.

Os custos foram divididos em três componentes: tratamento, cirurgia e complicações da cirurgia, esse último sendo subdividido em trombose venosa profunda (TVP), embolia pulmonar (EP) e infecções.

A conduta de tratamento considera que 100% dos pacientes recebem três doses de HS 25 mg/2,5 mL, com intervalo de uma semana entre as doses. Para a primeira aplicação, considerou-se uma consulta médica e um procedimento de punção articular. Na segunda e terceira aplicações, apenas um procedimento de punção articular para cada aplicação. Por fim, considerou-se a realização de uma radiografia de joelho no momento do diagnóstico.

Multiplicando-se a quantidade total utilizada de cada recurso pelo percentual de pacientes utilizando o recurso e pelo custo unitário do mesmo, teremos o custo total por item. A soma de todos os custos totais fornece o custo do evento. No caso do custo de tratamento, o custo calculado é semestral, sendo incorporado no modelo de Markov em dois ciclos de três meses. A Tabela 7 resume os custos por tipo de recurso, totalizando o custo final do evento.

Para o cálculo do custo de cirurgia foram considerados três períodos: antes da hospitalização, durante a hospitalização e após a alta hospitalar.

Antes da hospitalização, considerou-se a realização de uma radiografia de joelho e de avaliação de risco cirúrgico.

Durante o período de hospitalização, considerou-se o procedimento de ATJ e o custo da prótese, visto que todos os

outros custos já estão incorporados no valor do procedimento de artroplastia, pago no SUS como um pacote único.

Após a alta hospitalar, considerou-se: uma consulta ambulatorial mensal nos primeiros seis meses, uma aos nove e aos doze meses (total de oito consultas); fisioterapia, três sessões por semana durante oito semanas (total de 24 sessões); radiografia de joelho mensal até completar seis meses, uma aos nove e aos doze meses (total de oito exames).

Multiplicando-se a quantidade total utilizada de cada recurso pelo percentual de pacientes utilizando o recurso e pelo custo unitário do mesmo, teremos o custo total por item. A soma de todos esses custos fornece o custo do evento. No caso do custo da cirurgia, ele é único e acontece apenas quando o paciente faz a cirurgia. A Tabela 8 detalha os custos de cirurgia.

As complicações consideradas do procedimento de artroplastia foram TVP, EP e infecções. Para os três eventos, considerou-se a hospitalização dos pacientes. No tratamento da TVP foram acrescentados ainda os custos referentes ao acompanhamento ambulatorial dos pacientes (oito consultas), à realização de um doppler, oito exames de INR e o tratamento com varfarina 5 mg (175 doses).

Para tratamento da EP foram acrescentados custos referentes ao acompanhamento ambulatorial, ao tratamento com varfarina 5 mg (175 doses) e que 2% dos pacientes necessitariam da implantação de um filtro de veia cava.

Multiplicando-se a quantidade total utilizada de cada recurso pelo percentual de pacientes utilizando o recurso e pelo custo unitário do mesmo, teremos o custo total por item. A soma de todos os custos totais fornece o custo do evento, como apresentado nas Tabelas 9 a 11, para o tratamento da TVP, EP e infecções, respectivamente.

Resultados

No horizonte de análise estudado de três anos e considerando uma taxa de desconto de 5% ao ano para custos e desfechos, observou-se que o medicamento é dominante ou *cost-saving*, ou seja, capaz de poupar recursos financeiros.

Encontrou-se uma redução de custo de R\$1.310,09 por paciente com uma redução do número cirurgias de 72,8%. A Tabela 12 detalha os resultados encontrados.

Tabela 3. Custo unitário de medicamentos sob a perspectiva do SUS

Medicamentos	Dose/ unid	Unid/frasco	Preço fábrica	Fonte
Hialuronato de Sódio	25 mg	1	R\$ 205,67	Revista Kairos - Preço Fábrica – Suprahyal 10 mg /mL x 1 ser.
Enoxaparina	140 mg	2	R\$ 216,97	Revista Kairos - Preço Fábrica - Clexane 40 mg + 100 mg
Enoxaparina	40 mg	10	R\$ 305,52	Revista Kairos- Preço Fábrica - Clexane 40 mg x 1 ser.
Varfarina	5 mg	30	R\$ 7,70	Revista Kairos - Preço Fábrica - Varfarina 5 mg x 30 comp
Cefazolina	1 g	1	R\$ 4,32	Revista Kairos - Preço Fábrica - Cefazolina genérica 1 g x 1 FA
Alteplase	50 mg	1	R\$ 1.632,20	Revista Kairos - Preço Fábrica - Actilyse 50 mg x 1 ser.

Tabela 4. Custo unitário de procedimentos sob a perspectiva do SUS

Procedimentos	Custo unitário	Fonte
Artroplastia total primária de joelho	R\$ 3.618,40	SIH - DATASUS – 39022145 ARTROPLASTIA TOTAL PRIMÁRIA DO JOELHO
Cintilografia pulmonar	R\$ 122,90	SIA - DATASUS - 3208202-CINTILOG. PULMONAR (PERFUSÃO) - MÍN. 4 PROJEÇÕES
Coagulograma	R\$ 5,79	1104402-COAGULOGRAMA
Consulta ambulatorial	R\$ 10,04	0701226-CONSULTA EM ORTOPEDIA
Creatinina	R\$ 1,85	1101114-CREATININA
Doppler	R\$ 30,85	SIA - DATASUS - 1401501-ECOCARDIOGRAF. BI-DIMENSION.COM/SEM DOPPLER
Eletrocardiograma	R\$ 5,15	SIA - DATASUS - 1703101-ELETROCARDIOGRAMA
Ecocardiograma	R\$ 30,72	SIA - DATASUS - 1401501-ECOCARDIOGRAF. BI-DIMENSION.COM/SEM DOPPLER
Filtro de veia cava	R\$ 4.870,36	SIH - DATASUS - 0406040141 COLOCACAO PERCUTANEA DE FILTRO DE VEIA CAVA (NA TROMBOSE VENOSA PERIFÉRICA E EMBOLIA PULMONAR)
Fisioterapia	R\$ 6,05	SIGTAP – DATASUS - Atendimento fisioterapêutico em pacientes no pré e pós-operatório nas disfunções músculo-esqueléticas
Flebografia	R\$ 145,94	SIA - DATASUS -1312107-FLEBOGRAFIA DE MEMBRO
Gasometria arterial	R\$ 1,39	SIA - DATASUS - 1709110-GASOMETRIA

Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade é um estudo de como a variação de um resultado pode ser atribuída, quantitativamente, a diferentes fontes de variação nos dados de entrada de um modelo, entendendo assim a robustez do mesmo.

O horizonte de tempo é uma variável crucial do modelo, visto que o propósito do medicamento é postergar a cirurgia. Sendo assim, foi realizada uma análise de sensibilidade dos resultados do modelo em relação ao horizonte de tempo da análise.

O horizonte-base considerado foi de três anos, sendo variado de 1 a 10 anos na análise de sensibilidade, como apresentado na Tabela 13.

Podem-se observar resultados dominantes, ou seja, mais efetivos e com menor custo, até o horizonte de quatro anos.

A partir de cinco anos de análise, o custo incremental passa a ser positivo, ou seja, existe um benefício incremental em termos de cirurgias evitadas, porém também um custo incremental de implementação da nova terapia.

Impacto orçamentário

A análise de impacto orçamentário tem o objetivo de estimar, sob a perspectiva do financiador, neste caso o Sistema Único de Saúde, qual será a necessidade de comprometimento de recursos para viabilizar a incorporação do tratamento com HS 25 mg/2,5 mL. Para esse cálculo, é necessário estimar o número de pacientes elegíveis para ATJ no SUS.

O número de artroplastias totais de joelho realizadas no SUS foi extraído do DATASUS para o ano de 2007. Assumiu-se a premissa de que todos esses procedimentos seriam realizados em pacientes acima de 50 anos.

Tabela 4. Custo unitário de procedimentos sob a perspectiva do SUS (continuação)

Procedimentos	Custo unitário	Fonte
Glicose	R\$ 1,85	SIH - DATASUS -1101120-GLICOSE
Hemograma completo	R\$ 4,11	SIA - DATASUS - 1104320-HEMOGRAMA COMPLETO
Infiltração	R\$ 5,63	SIGTAP – DATASUS - cód. 030309003-0 Infiltração de substâncias em cavidade sinovial (articulação, bainha tendinosa)
Lavagem mecânico-cirúrgica (LMC)	R\$ 0,00	Incorporado no custo de hospitalização
Marcadores de necrose miocárdica	R\$ 11,48	SIA - DATASUS - 1101313-CREATINOFOSFOQUINASE-FRAÇÃO MB + 1101312-CREATINOFOSFOQUINASE (CPK) + 1101314-DESIDROGENASE LÁTICA
Plaquetas	R\$ 4,11	SIA - DATASUS - 1104320-HEMOGRAMA COMPLETO
Potássio	R\$ 1,85	SIH - DATASUS -1101127-POTÁSSIO
Radiografia de joelho	R\$ 6,78	SIH - DATASUS - 1304203-JOELHO : AP + LATERAL
Radiografia de tórax	R\$ 9,50	SIA - DATASUS - 1305203-TÓRAX : PA E PERFIL
Ressonância magnética tórax	R\$ 268,75	SIA - DATASUS -3101117
Sódio	R\$ 1,85	SIH - DATASUS -1101133-SÓDIO
Tipagem sangüínea	R\$ 2,73	SIH - DATASUS - 1104206-TIPAGEM SANG.-GR.ABO FAT.Rh
Tomografia computadorizada tórax	R\$ 136,41	SIA - DATASUS - 3501201-TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DO TÓRAX
Uréia	R\$ 1,85	SIA - DATASUS 1101138-UREIA
VHS	R\$ 0,00	Incorporado no custo de hospitalização
PCR	R\$ 0,00	Incorporado no custo de hospitalização
Cultura	R\$ 0,00	Incorporado no custo de hospitalização
Antibiograma	R\$ 0,00	Incorporado no custo de hospitalização

Tabela 5. Custo unitário de hospitalização sob a perspectiva do SUS

Hospitalização	Custo unitário	Fonte
Hospitalização por TVP	R\$391,02	SIH - DATASUS - 0303060298 TRATAMENTO DE TROMBOSE VENOSA PROFUNDA - Média de hospitalização = 7 dias
Hospitalização por EP	R\$1.235,87	SIH - DATASUS - 0303060140 TRATAMENTO DE EMBOLIA PULMONAR - Média de hospitalização = 10,4 dias
Hospitalização por infecção	R\$1.507,54	SIH - DATASUS (2 LMC + 14 dias de permanência maior)
Visitas médicas hospitalares	R\$0,00	Incorporado no custo de hospitalização

Tabela 6. - Custo unitário de prótese sob a perspectiva do SUS

Prótese	Custo unitário	Custo total Prótese	Fonte
Cimento sem antibiótico	R\$44,00	R\$2.369,00	SIGTAP - DATASUS
Componente femoral primário cimentado/ fixação biológica	R\$1.350,00		SIGTAP - DATASUS - cód. 702030228 Componente femoral primário cimentado
Componente tibial primário metálico cimentado / fixação biológica	R\$690,00		SIGTAP - DATASUS - cód. 702030287 Componente tibial primário metálico cimentado
Componente tibial primário de polietileno	R\$285,00		SIGTAP - DATASUS - cód. 702030279 Componente tibial primário de polietileno

Tabela 7. Custo de tratamento com HS 25 mg/ 2,5 mL

Medicamentos/ procedimentos	Custo/unidade	Quantidade	Custo total por item	Custo por evento
Hialuronato de sódio	R\$ 205,67	3	R\$ 617,01	R\$ 650,72
Consulta ambulatorial	R\$ 10,04	1	R\$ 10,04	
Radiografia de joelho	R\$ 6,78	1	R\$ 6,78	
Infiltração	R\$ 5,63	3	R\$ 16,89	

Tabela 8. Custo da artroplastia total de joelho

Medicamentos/procedimentos	Custo/unidade	Quantidade	Custo total por item	Custo por evento
Antes da hospitalização				
Radiografia de joelho	R\$ 6,78	1	R\$ 6,78	R\$ 63,39
Coagulograma	R\$ 5,79	1	R\$ 5,79	
Hemograma completo	R\$ 4,11	1	R\$ 4,11	
Glicose	R\$ 1,85	1	R\$ 1,85	
Uréia	R\$ 1,85	1	R\$ 1,85	
Creatinina	R\$ 1,85	1	R\$ 1,85	
Sódio	R\$ 1,85	1	R\$ 1,85	
Potássio	R\$ 1,85	1	R\$ 1,85	
Eletrocardiograma	R\$ 5,15	1	R\$ 5,15	
Radiografia de tórax	R\$ 9,50	1	R\$ 9,50	
Tipagem sanguínea	R\$ 2,73	1	R\$ 2,73	
Consulta ambulatorial	R\$ 10,04	2	R\$ 20,07	
Durante o período de hospitalização				
Artroplastia total primária de joelho	R\$ 3.618,49	1	R\$ 3.618,49	R\$ 5.987,49
Prótese	R\$ 2.369,00	1	R\$ 2.369,00	
Após a alta hospitalar				
Consulta ambulatorial	R\$ 10,04	8	R\$ 80,29	R\$ 279,76
Fisioterapia	R\$ 6,05	24	R\$ 145,20	
Radiografia de joelho	R\$ 6,78	8	R\$ 54,27	

Considerando uma população total estimada acima de 50 anos de 33.483.045 pessoas em 2007, e que 75% desses seriam atendidos pelo SUS, chegou-se a uma população total estimada de 25.112.284 pessoas acima de 50 anos atendidas pelo SUS em 2007. Considerando-se a realização de 3.708 artroplastias de joelho em 2007 no SUS, chegou-se a uma incidência estimada de 0,0148% para artroplastias de joelho na população brasileira acima de 50 anos.

Os valores projetados para o ano de 2009 estão descritos na Tabela 14, sob a perspectiva do SUS.

Multiplicando-se a população elegível pelo custo anual por paciente, obteve-se o custo anual total. O mesmo racional foi repetido para o braço do estudo com HS 25 mg/2,5 mL e para o braço sem HS 25 mg/2,5 mL (tratamento cirúrgico). A

diferença entre esses custos representa o impacto orçamentário da incorporação do HS 25 mg/2,5 mL. Esse impacto foi calculado considerando a população elegível para ATJ sob a perspectiva do SUS. A Tabela 15 detalha esses resultados.

Discussão

A necessidade de realização de artroplastia total é considerada um desfecho específico de falha do tratamento da OA. Nos Estados Unidos, cerca de 244 mil pacientes são submetidos a artroplastia total de joelho em decorrência da OA, apesar de haver 5.661.000 indivíduos com seu diagnóstico (Faloppa & Belloti, 2006). As artroplastias são procedimentos efetivos no alívio da dor e melhora da qualidade de vida, mas podem não

Tabela 9. Custo total para tratamento da TVP (por evento)

Medicamentos / procedimentos	Custo/ unidade	Quantidade	Custo total por item	Custo por evento
Hospitalização por TVP	R\$ 391,02	1	R\$ 391,02	R\$ 593,11
Consultas médicas ambulatoriais	R\$ 10,00	8	R\$ 80,00	
Doppler	R\$ 30,85	1	R\$ 30,85	
Varfarina	R\$ 0,26	5mg x 175 doses	R\$ 44,92	
INR	R\$ 5,79	8	R\$ 46,32	

Tabela 10. Custo total para tratamento da EP (por evento)

Medicamentos / procedimentos	Custo/ unidade	Quantidade	Custo total por item	Custo por evento
Hospitalização por EP	R\$ 1.235,87	1	R\$ 1.235,87	R\$ 1.458,19
Consultas médicas ambulatoriais	R\$ 10,00	8	R\$ 80,00	
Varfarina	R\$ 0,26	5 mg x 175 doses	R\$ 44,92	
Filtro de veia cava	R\$ 4.870,36		R\$ 97,41	

Tabela 11. Custo total para tratamento de infecções (por evento)

Medicamentos / procedimentos	Custo/ unidade	Quantidade	Custo total por item	Custo por evento
Hospitalização por infecção	R\$ 1.507,54	1	R\$ 1.507,54	R\$ 1.507,54

Tabela 12. Resultados de custo em 3 anos

Custo	Com HS 25 mg/2,5 mL	Sem HS 25 mg/2,5 mL	Incremental
Tratamento	R\$ 3.161,35	R\$ 0,00	R\$ 3.161,35
Cirurgia	R\$ 1.640,43	R\$ 6.050,88	-R\$ 4.410,45
TVP	R\$ 0,47	R\$ 1,82	-R\$ 1,35
EP	R\$ 1,33	R\$ 5,12	-R\$ 3,79
Infecção	R\$ 19,53	R\$ 75,38	-R\$ 55,84
Total	R\$4.823,11	R\$6.133,20	-R\$1.310,09

ser desejáveis para muitos pacientes por razões clínicas (idade avançada, doenças cardiovasculares, diabetes, doenças pulmonares, obesidade ou outras comorbidades). Além disso, esses procedimentos apresentam complicações pós-operatórias como infecção (Segawa *et al.*, 1999), embolia pulmonar, trombose venosa profunda, embolia gordurosa (Ginsberg *et al.*, 2000), hemartrose (Ohdera *et al.*, 2004), fratura de patela (Ortiguera & Berry, 2002), rigidez articular (Dalury & Jiranek, 2004; Bong & Di Cesare, 2004), lesões nervosas (Idusuyi & Morrey, 1996) e vasculares (Da Silva & Sobel, 1996; Langkamer, 2001). Há ainda a preocupação em relação à durabilidade da prótese. A artroplastia apresenta, além dos riscos, alto custo, que corresponde ao procedimento e à prótese utilizada. Nos Estados Unidos, cada procedimento de artroplastia primária de joelho foi estimado em US\$24,045 por paciente.

O uso do HS intra-articular, conhecido como viscosuplementação, surge como uma opção terapêutica para pacientes que não obtiveram alívio da dor com uso de analgésicos ou anti-inflamatórios não hormonais (AINH) orais, exercícios e fisioterapia. Pacientes com contraindicação ao uso de AINH ou analgésicos orais também constituem uma indicação.

Para a obtenção dos dados de eficácia, uma revisão bibliográfica foi realizada, respeitando-se a hierarquia da evidência. Diversos ensaios clínicos foram desenvolvidos para demonstrar sua eficácia e segurança, e duas revisões sistemáticas demonstram seus benefícios (Divine *et al.*, 2007; Bellamy *et al.*, 2008). Os dados de custo foram retirados de fontes oficiais e reproduzíveis. Em 2007, Mazières e cols. desenvolveram o estudo econômico MESSAGE (Mazières *et al.*, 2007). Foram analisados os custos diretos médicos e não-médicos em dois períodos: 3 meses antes e 6 meses após a utilização de três injeções intra-articulares de hialuronato de sódio. O custo total do tratamento da OA de joelho diminuiu de €334 no período pré-tratamento para €295 nos meses 1-3 pós-tratamento e €233 nos meses 4-6. No mesmo ano, Turajane e cols. desenvolveram uma análise de custos em pacientes que falharam ao tratamento conservador da OA de joelho (Turajane *et al.*, 2007). Cento e oitenta e três pacientes com OA de joelho (208 joelhos) que não obtiveram resposta ao tratamento conservador foram tratados com pelo menos um ciclo de três injeções semanais de hialuronato de sódio e seguidos por período mínimo de 2 anos. Os 146 pacientes que responderam

Tabela 13. Análise de sensibilidade sobre o horizonte de tempo da análise

Anos	Número de cirurgias com HS 25 mg/2,5 mL	Número de cirurgias sem HS 25 mg/2,5 mL	Número de cirurgias evitadas	Custo com HS 25 mg/2,5 mL	Custo sem HS 25 mg/2,5 mL	Custo incremental	Razão de custo efetividade incremental
1	8%	100%	92%	R\$1.801,74	R\$6.133,20	- R\$4.331,47	Dominante
2	18%	100%	82%	R\$3.455,32	R\$6.133,20	- R\$2.677,89	Dominante
3	27%	100%	73%	R\$4.823,11	R\$6.133,20	- R\$1.310,09	Dominante
4	35%	100%	65%	R\$5.952,53	R\$6.133,20	- R\$180,67	Dominante
5	41%	100%	59%	R\$6.883,26	R\$6.133,20	R\$750,05	R\$1.277,14
6	47%	100%	53%	R\$7.648,53	R\$6.133,20	R\$1.515,33	R\$2.854,18
7	52%	100%	48%	R\$8.276,27	R\$6.133,20	R\$2.143,07	R\$4.442,94
8	56%	100%	44%	R\$8.789,86	R\$6.133,20	R\$2.656,66	R\$6.029,34
9	60%	100%	40%	R\$9.208,93	R\$6.133,20	R\$3.075,73	R\$7.596,95
10	63%	100%	37%	R\$9.549,85	R\$6.133,20	R\$3.416,65	R\$9.127,85

Tabela 14. População elegível para artroplastia primária total do joelho em 2009

População	Total	Fonte
População total brasileira ≥ 50 anos projetada (2009)	36.038.431	IBGE 2004
População total brasileira ≥ 50 anos coberta pelo SUS (75%)	27.028.823	ANS 2007
Incidência anual de artroplastia total de joelho – população ≥ 50 anos	0,01%	DATASUS 2007
População elegível para o tratamento com hialuronato de sódio	3.991	—

ao tratamento (164 joelhos) foram classificados como grupo responsivo e submetidos a outros ciclos de tratamento (83 pacientes realizaram o segundo ciclo e 14 realizaram o terceiro). O grupo não-responsivo incluiu pacientes sem melhora no score do WOMAC (*Western Ontario McMaster Universities Index*) após 1 mês de tratamento (37 pacientes/44 joelhos receberam indicação de tratamento cirúrgico). Os custos médicos diretos foram avaliados. Quando considerado no grupo resposta, o tratamento com hialuronato de sódio foi *cost-saving* (dominante) em decorrência do adiamento ou cancelamento de procedimentos cirúrgicos em 63,26% dos casos.

Uma possível limitação deste estudo se relaciona às condutas utilizadas no modelo. Elas foram retiradas de diretrizes nacionais (Coimbra *et al.*, 2009) e de opinião de especialistas, não representando o topo da hierarquia da evidência. Porém, todo esforço foi feito no sentido de se retratar de forma fiel o cenário de tratamento desses pacientes no SUS.

Os resultados da avaliação econômica demonstraram um benefício clínico em termos de cirurgias evitadas, e econômico em termos de redução de custos em 3 anos. A análise de sensibilidade sobre o horizonte de tempo da análise demonstrou, no entanto, que a partir de 5 anos passam a haver custos incrementais com a introdução da nova terapêutica, sendo mantidos benefícios clínicos de mais longo prazo.

Tabela 15. Impacto orçamentário da incorporação do hialuronato de sódio 25 mg/2,5 mL em 1 ano

Alternativas	Custo anual/paciente	Custo anual total
Com hialuronato de sódio	R\$1.801,74	R\$7.190.728,00
Sem hialuronato de sódio	R\$6.133,20	R\$24.477.604,86
Impacto orçamentário	—	-R\$17.286.876,86

Conclusões

A viscosuplementação com hialuronato de sódio (HS) 25 mg/2,5 mL demonstrou ser uma medida efetiva para alívio da dor e melhora da função articular em pacientes com OA de joelho graus II e III, sendo capaz de levar ao adiamento ou cancelamento da cirurgia, poupando recursos financeiros, diminuindo o número de pacientes elegíveis à artroplastia, melhorando a qualidade de vida dos pacientes e evitando as complicações graves associadas à ATJ.

No horizonte de tempo de 3 anos, a comparação do uso de HS 25 mg/2,5 mL com o tratamento cirúrgico mostrou um resultado *cost-saving* em favor do HS 25 mg/2,5 mL.

O impacto orçamentário foi positivo, prevendo uma redução da despesa de R\$17.286.876,86 para o SUS.

Referências bibliográficas

- Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee (Cochrane Review). The Cochrane Library 2008; Issue 2.
- Bhattacharyya T, Iorio R, Healy WL. Rate of and Risk Factors for Acute Inpatient Mortality After Orthopaedic Surgery. *J Bone Joint Surg.* 2002; 84(4):562-72.
- Bong MR, Di Cesare PE. Stiffness after total knee arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg.* 2004; 12:164-71.
- Coimbra IB, Pastor EH, Greve JMD, Puccinelli MLC, Fuller R, Cavalcanti FS et al. Osteoartrite (Artrose): Tratamento. Projeto Diretrizes. Disponível em: www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/077.pdf. Acesso em: 13/05/09.
- Coimbra IB, Pastor EH, Greve JMD, Puccinelli MLC, Fuller R, Cavalcanti FS et al. Consenso brasileiro para o tratamento da osteoartrite. *Rev Bras Reumatol.* 2002; 42(6):371-4.
- Da Silva MS, Sobel M, The Surgeons of the Southern Association of Vascular Surgery. Popliteal vascular injury during total knee arthroplasty. *J Surg Res.* 2003; 109:170-4.
- Dalury DF, Jiranek WA. The incidence of heterotopic ossification after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2004; 19(suppl 1):447-52.
- Divine JG, Zazulak BT, Hewett TE. Viscosupplementation for knee osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res.* 2007; 455:113-22.
- Faloppa F, Belloti JC. Tratamento clínico da osteoartrose: evidências atuais. *Rev Bras Ortop.* 2006; 41(3):47-53.
- Felson DT, Zhang Y. An update on the epidemiology of knee and hip osteoarthritis with a view to prevention. *Arthritis Rheum.* 1998; 41(8):1343-55.
- Gill GS, Mills D, Joshi AB. Mortality Following Primary Total Knee Arthroplasty. *J Bone Joint Surg.* 2003; 85(3):432-5.
- Ginsberg JS, Turkstra F, Buller HR, Mackinnon B, Magier D, Hirsh J. Postthrombotic syndrome after hip or knee arthroplasty: a cross-sectional study. *Arch Intern Med.* 2000; 160:669-72.
- IBGE 2006 (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística). Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/tabuadevida/2006/default.shtm>. Acesso em: 28/08/2008.
- Idusuyi OB, Morrey BF. Peroneal nerve palsy after total knee arthroplasty. Assessment of predisposing and prognostic factors. *J Bone Joint Surg Am.* 1996; 78-A:177-84.
- Jackson DW, Simon TM, Aberman HM. Symptomatic articular cartilage degeneration. The impact in the new millennium. *Clin Orthop Relat Res.* 2001; 391S:S14-S25.
- Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1957; 16:494-502.
- Kim YH. Incidence of fat embolism syndrome after cemented or cementless bilateral simultaneous and unilateral total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2001; 16:730-39.
- Kobelt G. Health Economics: an introduction to economic evaluation. London: Office of Health Economics; 2002.
- Langkamer VG. Local vascular complications after knee replacement: a review with illustrative case reports. *Knee* 2001; 8:259-64.
- Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, Deyo RA, Felson DT, Giannini EH et al. Estimates of the prevalence of osteoarthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum.* 1998; 41(5):778-99.
- Mazières B, Bard H, Ligier M, Bru I, d'Orsay GG, Le Pen C. Medicoeconomic evaluation of hyaluronic acid for knee osteoarthritis in everyday practice: the MESSAGE study. *Joint Bone Spine* 2007; 74:453-60.
- Ohdera T, Tokunaga M, Hiroshima S, Yoshimoto E, Matsuda S. Recurrent hemarthrosis after knee joint arthroplasty: etiology and treatment. *J Arthroplasty* 2004; 19:157-61.
- Ortiguera CJ, Berry DJ. Patellar fracture after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2002; 84-A:532-40.
- Parvizi J, Sullivan TA, Trousdale RT, Lewallen DG. Thirty-Day Mortality After Total Knee Arthroplasty. *J Bone Joint Surg.* 2001; 83(8):1157-61.
- Segawa H, Tsukayama DT, Kyle RF, Becker DA, Gustilo RB. Infection after total knee arthroplasty. A retrospective study of the treatment of eighty-one infections. *J Bone Joint Surg Am.* 1999; 81-A:1434-45.
- Senna ER, Barros ALP, Silva EO, Costa IF, Pereira LVB, Ciconelli RM et al. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. *J Rheumatol.* 2004; 31:594-7.
- Stahl JE. Modelling methods for pharmacoeconomics and health technology assessment: an overview and guide. *Pharmacoeconomics* 2008; 26(2):131-48.
- Turajane T, Labpiboonpong V, Maungsiri S. Cost analysis of intra-articular sodium hyaluronate treatment in knee osteoarthritis patients who failed conservative treatment. *J Med Assoc Thai.* 2007; 90(9):1839-44.

Análise farmacoeconômica do cloridrato de hidromorfona OROS® no tratamento da dor oncológica, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde

Análise farmacoeconômica do tratamento da dor oncológica

Pharmacoeconomic analysis of OROS hydromorphone for the treatment of chronic cancer pain under the Brazilian public health care system perspective

Pharmacoeconomic analysis of oncologic pain treatment

Maíra Libertad Soligo Takemoto¹, Roberta Arinelli Fernandes¹,
Roberta Benitez de Passos Freitas¹, Fábio Guerra¹, Maria Lúcia Pereira², André Morais²

Palavras-chave:

dor, hidromorfona,
analgésicos opioides,
avaliação de custo-efetividade

Keywords:

pain, hydromorphone,
analgesics, opioid,
cost-effectiveness
evaluation

RESUMO

Objetivo: Realizar análise de custo-efetividade e impacto orçamentário da hidromorfona OROS versus morfina CR e oxicodona CR no tratamento da dor oncológica moderada a severa sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde. **Métodos:** A análise foi conduzida utilizando uma árvore de decisão seguida por um Modelo de Markov em horizonte de 12 meses. O desfecho considerado foi o alcance de nível de dor leve (escores de pior dor < 4). O cálculo do impacto orçamentário previu uma substituição de 10% do uso atual de morfina CR por hidromorfona OROS, sendo utilizado o mesmo racional para o cenário hipotético de incorporação da oxicodona CR. **Resultados:** A razão de custo-efetividade incremental foi de R\$689 por mês adicional em dor leve por paciente ao ano, quando hidromorfona OROS foi comparada à morfina CR. Comparada à oxicodona CR, a hidromorfona OROS foi mais efetiva e resultou em menores custos, mostrando-se *cost-saving* ou dominante (RCEI: R\$1.634). A incorporação de hidromorfona OROS resultaria em um gasto total de R\$818.121 ao ano, considerando a substituição de 10% das cápsulas de morfina por cápsulas equivalentes de hidromorfona OROS, gerando um investimento adicional de R\$118.722. A incorporação de oxicodona CR geraria um gasto total para o tratamento da dor moderada a intensa no SUS de R\$1.049.694 ao final do primeiro ano. **Conclusões:** Hidromorfona OROS mostrou-se uma alternativa terapêutica eficaz e economicamente viável, sendo custo-efetiva quando comparada à morfina, padrão de tratamento no SUS, e *cost-saving* quando comparada à oxicodona, além de apresentar um menor impacto orçamentário.

ABSTRACT

Objective: To develop cost-effectiveness and budget impact analysis of OROS hydromorphone versus CR morphine and CR oxycodone in moderate to severe cancer pain treatment under the Brazilian public health care system perspective. **Methods:** A decision tree followed by a Markov Model was developed for a 12 month time horizon. The achievement of mild pain (worst pain scores < 4) was considered as outcome. For the budget impact analysis 10% of CR morphine current utilization was substituted for equivalent OROS hydromorphone. The same rational was adopted for CR oxycodone analysis. **Results:** The incremental cost-effectiveness ratio was 689 BRL per additional month in mild pain per patient per year, when OROS hydromorphone was compared to CR morphine. Versus CR oxycodone, OROS hydromorphone was more effective and showed lower costs, being cost saving (ICER: 1,634 BRL). The coverage of OROS hydromorphone results in a total cost of 818,121 BRL per year considering 10% of CR morphine substitution for OROS hydromorphone, leading to an additional cost of 118,722 BRL. CR oxycodone for moderate to severe pain treatment shows a total cost of 1,049,694 BRL in one year. **Conclusion:** OROS hydromorphone is an effective and economically feasible therapeutic option – cost-effective when compared to CR morphine and cost saving when compared to CR oxycodone, with a lower budget impact.

Recebido em: 31/05/2010 Aprovado para publicação em: 13/07/2010

1. ANOVA Consultoria em Saúde, Rio de Janeiro, Brasil; 2. Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda., São Paulo, Brasil

Este estudo foi executado por ANOVA Consultoria em Saúde e financiado por Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda., Brasil

Endereço para correspondência: Rua General Polidoro, 154/03 – Botafogo – Rio de Janeiro – RJ – Brasil – CEP 22280-005. E-mail: mairatakemoto@anova.org.br

Introdução

As doenças crônicas são a principal causa de incapacidade, a maior razão para a demanda aos serviços de saúde e respondem por parte considerável dos gastos efetuados no setor (SBED, 2010). Em um inquérito realizado na Europa, a dor crônica esteve presente em 1 a cada 5 indivíduos (Breivik *et al.*, 2006). Em países em desenvolvimento, estimou-se, em 2002, uma prevalência média ponderada de 35,5% para dor crônica, segundo a definição da *International Association for the Study of Pain* (IASP, 2003). Um estudo epidemiológico realizado na cidade de São Paulo revelou que a prevalência de dor crônica na cidade é de 28,7%. Cerca de 1/3 dos indivíduos avaliados que apresentavam dor crônica não fazia uso de medicamentos para o tratamento da dor, e menos da metade utilizava medicamentos prescritos por profissionais da saúde. A automedicação foi relatada em 15,5% dos indivíduos (Dias *et al.*, 2009). Kreling lembra que a dor crônica tem sido considerada um problema de saúde pública no Brasil e que é escasso o conhecimento de sua dimensão sobre a população nacional não vinculada a serviços de saúde (Kreling, 2000). No Brasil, a Portaria GM/MS nº 19 de 03 de janeiro de 2002, que instituiu o Programa Nacional de Assistência à Dor e Cuidados Paliativos no âmbito do SUS, refere que a dor está presente em 30% dos que se encontram sob tratamento oncológico e em 60%-90% daqueles com câncer avançado (Brasil, Ministério da Saúde, 2002). Esses pacientes relatam um impacto significativo da dor na vida diária, com redução da capacidade para realizar as atividades rotineiras, sociais, de lazer e trabalho (WHO, 1990; EPIC, 2010). As elevadas taxas de retorno aos profissionais de saúde sugerem que os tratamentos analgésicos disponíveis são geralmente inadequados.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda três patamares no tratamento da dor crônica, sendo o terceiro patamar representado pelos opioides fortes para o manejo da dor moderada a intensa (Gabriel, 1996). Em caso de não resposta a um opioide em particular ou na presença de efeitos colaterais limitantes, é recomendada a troca para outro opioide (rodízio de opioides), visando controle da dor ou diminuição dos eventos adversos (Quigley, 2004). Atualmente, morfina e metadona são os únicos opioides disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS), no Brasil.

Hidromorfona OROS é um analgésico opioide forte de liberação controlada para o tratamento da dor crônica moderada a severa, que utiliza o sistema de liberação osmoticamente ativo OROS *Push-Pull*™, administrado por via oral, para liberar a hidromorfona de maneira constante, durante 24 horas, com administração única diária. Os estudos clínicos desenvolvidos demonstraram sua eficácia superior quando comparada à morfina de liberação lenta com relação ao alívio da dor crônica de etiologia oncológica no parâmetro de avaliação da pior dor pelo escore *Brief Pain Inventory* (BPI),

além de benefícios importantes relacionados à qualidade de vida, diminuição nos casos de abusos de opioides e maior adesão ao tratamento.

Este estudo teve como objetivo realizar a avaliação de custo-efetividade e impacto orçamentário da hidromorfona OROS no tratamento da dor oncológica moderada a severa sob a perspectiva do SUS, quando comparada à morfina de liberação prolongada (morfina CR) e oxicodona de liberação prolongada (oxicodona CR), considerando a necessidade de rodízio de opioides no tratamento da dor crônica.

Métodos

Modelo de decisão

Uma análise de custo-efetividade foi conduzida utilizando uma árvore de decisão combinada com um Modelo de Markov para simular o tratamento da dor com uma das três estratégias em análise: a ocorrência de eventos adversos, a descontinuação do tratamento e diferentes níveis de controle da dor. A árvore de decisão (Figura 1) representa o comportamento dos pacientes nos primeiros 15 dias de tratamento, construída a partir dos dados da fase de liberação prolongada do estudo fase III Hanna 2008 (Hanna & Thipphawong, 2008), e o Modelo de Markov (Figura 2) retrata o *follow-up* dos pacientes após os primeiros 15 dias, pelos 12 meses subsequentes, a partir dos dados da extensão aberta do estudo Hanna 2008 (Hanna & Thipphawong, 2009).

No modelo, três diferentes estratégias para o tratamento da dor moderada a severa associada ao câncer foram comparadas: hidromorfona de liberação prolongada com tecnologia OROS, morfina de liberação prolongada (morfina CR) e oxicodona de liberação prolongada (oxicodona CR). Foram considerados elegíveis ao tratamento pacientes adultos, com dor moderada a severa associada ao câncer. Não foram feitas restrições quanto à doença de base, estadiamento ou populações especificamente em cuidados paliativos.

Foram contabilizados, pela duração do horizonte temporal de 12 meses, os pacientes/mês em dor leve a cada ciclo e esses resultados foram convertidos em meses adicionais em dor leve por paciente ao longo de um ano.

A partir de cada nó terminal da árvore de decisão, inicia-se um processo de Markov, ou seja, o percentual de pacientes que descontinuou o tratamento nos primeiros 15 dias entra no modelo no estado de saúde "Descontinuação". Nenhum paciente inicia o modelo no estado óbito, e os demais pacientes, vivos e em tratamento, distribuem-se nos estados de saúde que representam os níveis de controle da dor a partir dos estados em que se encontravam ao final da árvore de decisão. A partir daí, os pacientes são distribuídos entre

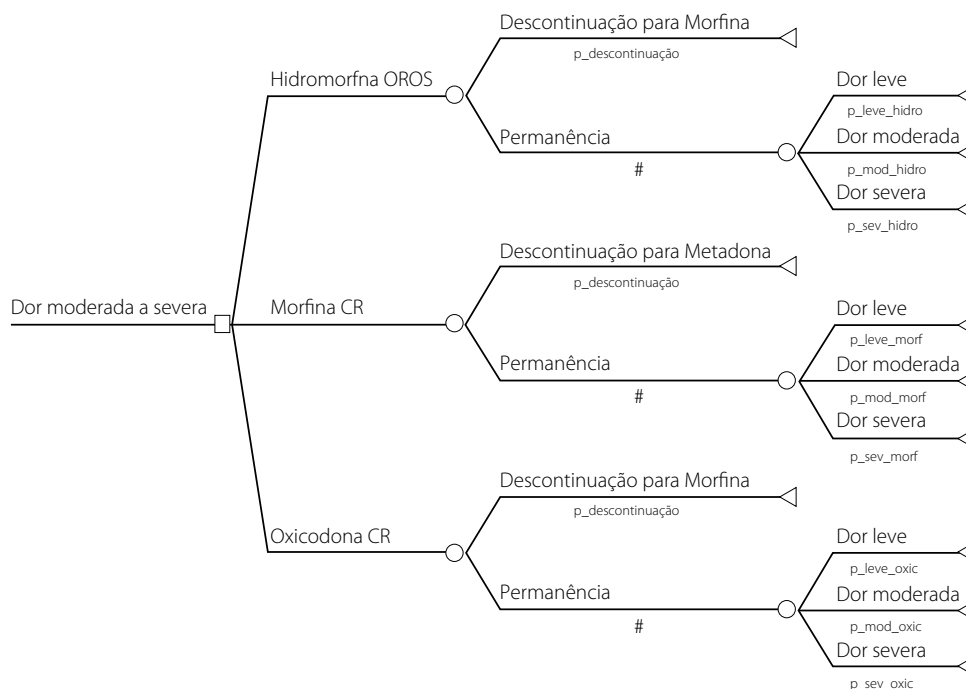


Figura 1. Árvore de decisão

Tabela 1. Dados de entrada do Modelo de Markov

Parâmetro	Valor	Fonte
Descontinuação de opioides fortes em 12 meses	0,25	Hanna, 2009
Taxa de mortalidade/progressão em 12 meses	0,43	Hanna, 2009

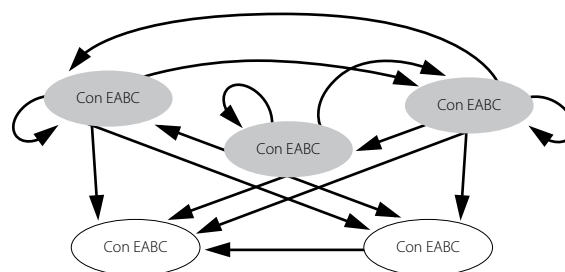


Figura 2. Processo de Markov

os três níveis de controle da dor e, a cada ciclo mensal do modelo, eles poderiam morrer, atingir um dos três níveis de controle da dor ou ainda descontinuar o tratamento.

Dados de eficácia

O desfecho considerado para essa análise foi relacionado à obtenção de melhores níveis de controle da dor como medida de resultado. O alívio da dor foi definido como o alcance de nível de dor leve, caracterizado por escores de pior dor inferiores a 4, segundo o *Brief Pain Inventory* (BPI-WP) (Brasil, Ministério da Saúde, 2001).

Considerou-se equivalência de eficácia entre a morfina CR e a oxicodona CR, uma vez que os ensaios clínicos avaliando a comparação entre essas medicações apontaram ausência de diferença de efeito (Heiskanen & Kalso, 1997; Bruera *et al.*, 1998; Mucci-Lorusso *et al.*, 1998; Lauretti *et al.*, 2003; Reid *et al.*, 2006). A distribuição dos pacientes nos diferentes níveis

de controle da dor durante os primeiros 15 dias foi estimada a partir do escore médio de pior dor nos grupos de tratamento com hidromorfona OROS e morfina CR no ensaio fase III.

A probabilidade mensal de atingir cada nível de controle da dor no Modelo de Markov foi derivada através de um método que combinou o escore médio dos pacientes em cada grupo ao final dos primeiros 15 dias de tratamento (3,5; 4,3 e 4,3, para hidromorfona OROS, morfina CR e oxicodona CR, respectivamente) e a alteração incremental mensal no escore de dor ao longo dos 12 meses de *follow-up* dos pacientes tratados com hidromorfona OROS no estudo Hanna 2009.

As taxas de descontinuação e óbito foram extraídas do estudo Hanna 2008 e sua extensão aberta (Hanna & Thipphawong, 2009) e foram consideradas iguais para os três grupos de comparação (Cherny *et al.*, 2001), tendo como referência os dados reportados para o grupo tratado com hidromorfona OROS (Tabela 1). Os pacientes que desconti-

Tabela 2. Incidência de eventos adversos segundo opioide forte administrado

	Hidromorfona OROS*	Morfina CR*	Oxicodona CR†	Metadona*
Constipação	0,39	0,22	0,21	0,22
Náusea	0,2	0,29	0,13	0,29
Vômito	0,09	0,22	0,13	0,22
TOTAL	0,68	0,73	0,47	0,73

*(Hanna; Thipphawong, 2008)

†(Bruera *et al.*, 1998)‡Dados retirados de Hanna 2008 (Hanna; Thipphawong, 2008) para morfina, através da premissa de que não há diferença entre os eventos adversos entre morfina e metadona (Mercadante *et al.*, 2008).

nuaram o tratamento no modelo passaram a receber outro opioide forte (morfina CR após descontinuação de hidromorfona OROS e oxicodona CR; metadona após descontinuação de morfina CR). Uma vez que as taxas de descontinuação são iguais e o perfil de eficácia e segurança da metadona é considerado similar ao da morfina (Mercadante *et al.*, 2001), não foram computados ganhos de eficácia após descontinuação, sendo que os tratamentos posteriores foram utilizados somente para a definição de custo.

Não foi considerada probabilidade de óbito para os primeiros 15 dias de tratamento e a descontinuação foi computada, na árvore de decisão, ao final dos 15 dias, ou seja, os custos de tratamento com cada um dos opioides, pelos 15 dias, foram considerados mesmo para os pacientes que descontinuaram o tratamento. Os óbitos ocorridos referiram-se à doença de base, não sendo considerados óbitos em decorrência do tratamento.

Eventos adversos foram considerados para cálculo do custo total de tratamento. Os dados de ocorrência de eventos adversos foram retirados de ensaios clínicos controlados para cada medicação (hidromorfona OROS, morfina CR, oxicodona CR e metadona – utilizada como tratamento alternativo após descontinuação para os pacientes que iniciam o modelo tratados com morfina CR) e estão apresentados na Tabela 2.

Dados de custo

A Tabela 3 apresenta as diferentes dosagens consideradas para hidromorfona OROS e morfina CR, bem como as proporções de pacientes recebendo cada uma das dosagens, de acordo com os dados apresentados em Hanna 2008 (Hanna & Thipphawong, 2008). Para estabelecer as dosagens recebidas de oxicodona CR e de metadona (pós-descontinuação da morfina CR), foi utilizada a tabela de conversão de opioides fortes disponibilizada no Manual de Controle da Dor do INCA (Brasil, Ministério da Saúde, 2001), que indica as proporções 1:2 e 1:10, respectivamente. Para cada uma das apresentações

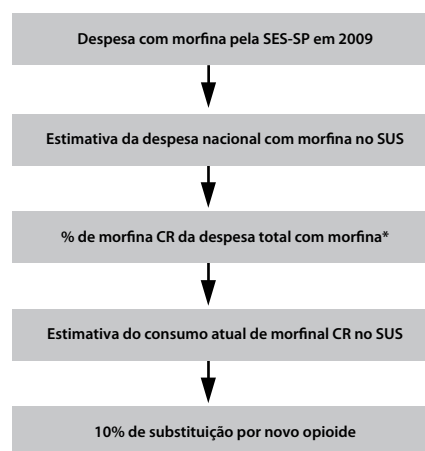
e dosagens, bem como para a dose média utilizada, foi calculado o custo diário e mensal de tratamento.

Foram contabilizados custos médicos diretos relacionados ao cuidado prestado aos pacientes com dor moderada a intensa. Os custos de tratamento foram baseados nos valores de reembolso pagos pelo SUS para os diferentes recursos utilizados, conforme apresentados no Sistema de Gerenciamento da Tabela SUS (SIGTAP), competência janeiro de 2010. O valor utilizado para os opioides hidromorfona OROS e oxicodona CR se refere ao Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG), aplicando-se o Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) de 22,82 sobre o Preço Fábrica, conforme a Lista de Conformidade da CMED. Os valores atribuídos à morfina CR e metadona foram aqueles disponíveis no Banco de Preços em Saúde em março de 2010 (Tabela 4).

Dado o horizonte de um ano, não foram aplicadas taxas de desconto para custos ou benefícios em saúde. 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 suscetíveis a incertezas.

Impacto orçamentário

Para calcular o impacto orçamentário da incorporação de hidromorfona OROS no SUS, foi previsto uma substituição de 10% do uso atual de morfina CR por hidromorfona OROS. Dados sobre o consumo atual de morfina CR no SUS não estão disponíveis na literatura ou bases de dados oficiais. Para estimar o cenário atual de utilização de morfina CR no SUS, foram utilizados os dados de compra do medicamento pela Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo no ano de 2009 e assumiu-se como premissa que o consumo de medicamentos no Estado representa 45,77% do consumo

**Figura 3.** Processo de Markov

*A partir dos dados de reembolso de morfina (todas as apresentações) no ano de 2009, São Paulo, Brasil (DATASUS/TABNET)

Tabela 3. Distribuição dos pacientes por dose recebida de hidromorfona OROS e morfina CR

Doses diárias	% em uso	Custo diário (R\$)	Custo mensal (R\$)
Hidromorfona OROS 16 mg	0,29	R\$3,93	R\$117,87
Hidromorfona OROS 24 mg	0,18	R\$6,43	R\$193,01
Hidromorfona OROS 32 mg	0,23	R\$6,94	R\$208,31
Hidromorfona OROS 48 mg	0,13	R\$10,87	R\$326,18
Hidromorfona OROS 72 mg	0,07	R\$16,39	R\$491,76
Hidromorfona OROS 96 mg	0,1	R\$20,83	R\$624,93
DOSE MÉDIA HIDROMORFONA OROS = 37 mg		R\$ 8,56	R\$ 256,94
Morfina CR 30 mg 2 vezes ao dia	0,29	R\$2,22	R\$66,60
Morfina CR 60 mg 2 vezes ao dia	0,27	R\$3,16	R\$94,80
Morfina CR 90 mg 2 vezes ao dia	0,17	R\$5,38	R\$161,40
Morfina CR 120 mg 2 vezes ao dia	0,15	R\$6,32	R\$189,60
Morfina CR 180 mg 2 vezes ao dia	0,09	R\$9,48	R\$284,40
Morfina CR 260 mg 2 vezes ao dia	0,02	R\$9,68	R\$290,40
DOSE MÉDIA MORFINA CR = 162 mg		R\$ 4,48	R\$ 134,53
Oxicodona CR 20 mg 2 vezes ao dia	0,291	R\$11,37	R\$341,20
Oxicodona 30 mg 2 vezes ao dia	0,27	R\$17,72	R\$531,58
Oxicodona 50 mg 2 vezes ao dia	0,17	R\$25,70	R\$770,94
Oxicodona 60 mg 2 vezes ao dia	0,15	R\$30,73	R\$921,76
Oxicodona 90 mg 2 vezes ao dia	0,09	R\$45,05	R\$1.351,50
Oxicodona 130 mg 2 vezes ao dia	0,02	R\$64,40	R\$1.932,06
DOSE MÉDIA OXICODONA CR = 80mg		R\$22,82	R\$ 684,68
Metadona 5 mg	0,56	R\$0,54	R\$16,20
Metadona 10 mg	0,17	R\$0,98	R\$29,40
Metadona 15 mg	0,15	R\$1,52	R\$45,60
Metadona 20 mg	0,09	R\$1,96	R\$58,80
Metadona 25 mg	0,02	R\$2,50	R\$75,00
DOSE MEDIA METADONA = 18,5mg		R\$ 0,94	R\$ 28,23

nacional, a partir de dados de repasse financeiro do Governo Federal para a aquisição de medicamentos excepcionais pelos Estados no primeiro trimestre de 2010 (Brasil, Ministério da Saúde, 2010). O mesmo racional foi utilizado para o cenário hipotético de incorporação da oxicodona CR no SUS (Figura 3).

Resultados

Três diferentes estratégias de tratamento foram avaliadas: hidromorfona OROS, morfina CR e oxicodona CR. Após a descontinuação por falta de eficácia ou eventos adversos intoleráveis, os pacientes nos três grupos de comparação

passaram por rodízio para outro opioide forte (morfina CR ou metadona).

Os resultados comparativos das estratégias de tratamento foram mensurados através da Razão de Custo-Efetividade Incremental, definida como a razão entre o custo adicional de tratamento e os resultados em saúde adicionais alcançados. Esse benefício foi expresso em termos de custo incremental para obter um mês adicional em dor leve por paciente. Os resultados foram calculados para o horizonte de tempo de um ano, em valores em reais referentes ao ano de 2010.

Resultados de eficácia

A efetividade considerada para essa análise foi definida como o alcance de nível de dor leve, caracterizado por escores de

Tabela 4. Preços unitários utilizados no modelo

Produtos	Preço Fábrica*	Preço Fábrica (sem tributos)	PMVG†	Preço BPS 2008‡
Lista negativa (18% ICMS e 12% PIS/COFINS)				
Hidromorfona OROS 8 mg 30 cap	R\$139,09	R\$97,36	R\$75,14	—
Hidromorfona OROS 16 mg 30 cap	R\$218,18	R\$152,73	R\$117,87	—
Hidromorfona OROS 32 mg 30 cap	R\$385,57	R\$ 269,90	R\$208,31	—
Lista positiva (18% ICMS 0% PIS/COFINS)				
Oxicodona CR 10 mg 30 cap	R\$150,41	R\$123,34	R\$95,19	—
Oxicodona CR 20 mg 30 cap	R\$269,57	R\$221,05	R\$170,60	—
Oxicodona CR 40 mg 30 cap	R\$458,67	R\$376,11	R\$290,28	—
Medicamentos disponíveis na Tabela de Procedimentos do SUS				
Morfina CR 30 mg	—	—	—	R\$1,11
Morfina CR 60 mg	—	—	—	R\$ 1,58
Morfina CR 100 mg	—	—	—	R\$1,63
Metadona 5 mg	—	—	—	R\$0,27
Metadona 10 mg	—	—	—	R\$0,49

*Preço fábrica como publicado pela CMED atualizado 10/03/2010 no site da ANVISA, Jurnista (Hidromorfona OROS) e Oxycontin (Oxicodona CR).

†Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) calculado de acordo com o Coeficiente de Adequação de Preços - CAP para o ano de 2010.

‡Valores médios reportados no Banco de Preços em Saúde, versão 2008, consultados em janeiro de 2010.

pior dor inferiores a 4, segundo o *Brief Pain Inventory* (BPI-WP). Foi demonstrada a efetividade do grupo que recebeu hidromorfona OROS de 3,67 meses em dor leve por paciente ao ano e, para os grupos tratados com os demais opioides, de 2,01 meses (foram assumidas eficácias similares para morfina CR e oxicodona CR). Por conseguinte, a efetividade incremental medida em termos de meses adicionais em dor leve por paciente, ao final de um ano, foi de 1,66 nos dois cenários de comparação.

As Figuras 4 e 5 ilustram o comportamento das coortes hipotéticas em tratamento com hidromorfona OROS e com morfina CR ou oxicodona CR, respectivamente, resultante do modelo empregado. Como se pode observar nos gráficos, mais pacientes em uso de hidromorfona OROS permanecem com dor leve durante o seguimento e por mais tempo, quando comparados aos pacientes tratados com morfina ou oxicodona CR.

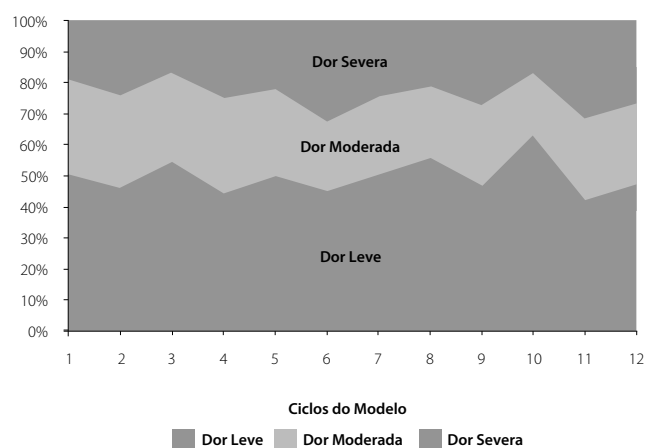
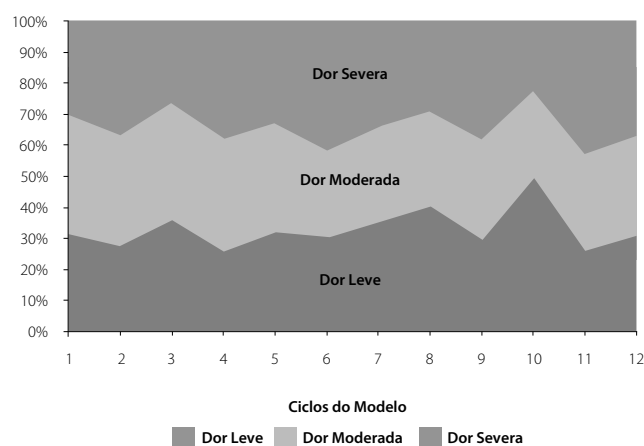
**Figura 4.** Proporção de pacientes tratados com hidromorfona OROS em cada nível de dor**Figura 5.** Proporção de pacientes tratados com morfina CR/oxicodona CR em cada nível de dor

Tabela 5. Custos anuais de tratamento e custo incremental

	Morfina CR	Hidromorfona OROS	Oxicodona CR
Medicamento	R\$826,27	R\$1.615,73	R\$4.305,43
Manejo de eventos adversos	R\$143,07	R\$118,41	R\$99,46
Tratamento pós-descontinuação	R\$286,72	R\$666,95	R\$709,42
Custos anuais totais	R\$1.256,06	R\$2.401,09	R\$5.114,31
Custo Incremental versus morfina	—	R\$1.145,03	R\$3.858,25
Custo Incremental versus oxicodona	-R\$3.858,25	-R\$2.713,22	—

Resultados de custo

Os custos anuais de tratamento com cada um dos opioides, segmentados por categoria, bem como o custo incremental calculado para cada cenário (hidromorfona OROS *versus* morfina CR, hidromorfona OROS *versus* oxicodona CR e morfina *versus* oxicodona), estão apresentados na Tabela 5 e na Figura 6.

Os custos apresentados após descontinuação da hidromorfona OROS e oxicodona foram superiores aos custos após descontinuação da morfina. Isso se deve ao fato de que, no cenário atual do SUS, pacientes que descontinuaram o tratamento com hidromorfona OROS ou oxicodona passaram a utilizar morfina, enquanto pacientes que descontinuaram morfina tiveram metadona como única opção de analgesia, que apresenta menor custo de tratamento.

Razão de custo-efetividade incremental

Conforme mencionado anteriormente, a razão de custo-efetividade incremental foi expressa em termos de custo incremental para obter um mês adicional em dor leve por paciente. A partir do custo incremental e da efetividade incremental estimados, para cada uma das comparações calculou-se uma RCEI de R\$689,81 por mês adicional em dor leve por paciente ao ano, quando a hidromorfona OROS foi comparada à morfina CR. Na análise comparativa *versus* oxicodona CR, a hidromor-

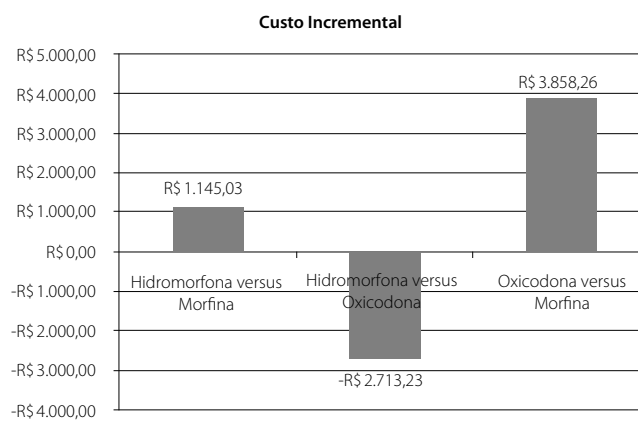


Figura 6. Custo incremental das estratégias de tratamento

fona OROS foi mais efetiva (1,66 mês adicional em dor leve) e resultou em menores custos (-R\$2.713,23), mostrando-se *cost-saving* ou dominante (RCEI -R\$1.634,54), conforme Tabela 6.

Impacto orçamentário

Estimou-se que o gasto total do SUS com morfina CR para o ano de 2009 foi de R\$699.399, para um consumo total de 583.662 cápsulas. A incorporação de hidromorfona OROS resultaria em um gasto total de R\$818.121 ao ano, considerando a substituição de 10% das cápsulas de morfina por cápsulas equivalentes de hidromorfona OROS, gerando um investimento adicional de R\$118.722, o que representa 15% do gasto atual do SUS com opioides fortes.

O cenário hipotético que contempla a incorporação de oxicodona CR geraria um gasto total para o tratamento da dor moderada a intensa no SUS de R\$1.049.694 ao final do primeiro ano, ou seja, um aumento de R\$347.295 ou 33% em relação ao gasto atual.

Discussão

Hidromorfona OROS demonstrou, através de ensaios clínicos, sua eficácia no controle da dor crônica moderada a severa,

Tabela 6. Indicadores, custo incremental, efetividade incremental e razão de custo-efetividade incremental das estratégias de tratamento

Indicadores	Morfina CR	Hidromorfona OROS	Oxicodona CR
Efetividade*	2,01†	3,67	2,01†
Custo	R\$1.256,06	R\$2.401,09	R\$5.114,31
Comparação	Custo incremental	Efetividade incremental	RCEI
Hidromorfona OROS <i>versus</i> Morfina CR	RS 1.145,03	1,66	R\$ 689,81
Hidromorfona OROS <i>versus</i> Oxicodona CR	-R\$ 2.713,23	1,66	Cost saving

*meses em dor leve por paciente ao final de um ano

†Premissa: mesma eficácia

oncológica e não oncológica, com administração única diária e níveis plasmáticos constantes. A prática do rodízio de opioides é aceita e estabelecida como conduta, sendo importante opção no tratamento dos pacientes com dor crônica moderada a severa. Sabe-se que de 10% a 30% desses pacientes necessitam descontinuar seus tratamentos por apresentarem eventos adversos intoleráveis ou controle inadequado da dor. Atualmente, os dois únicos opioides fortes disponíveis no SUS são morfina e metadona. Após o paciente apresentar falha na resposta analgésica ou eventos adversos à morfina intoleráveis, a única opção disponível é a metadona que, por apresentar uma meia-vida de eliminação muito lenta, pode levar à toxicidade tardia (De Conno *et al.*, 1996), requerendo cuidados adicionais aos pacientes que a utilizam, principalmente idosos.

De acordo com os resultados dessa análise econômica, a RCEI encontrada, considerando a comparação com a morfina, foi de R\$689,81 para obtenção de um mês adicional em dor leve para pacientes com dor moderada a severa associada ao câncer. Quando comparada à oxycodona CR, hidromorfona OROS foi mais eficaz e apresentou um custo total de tratamento inferior, demonstrando-se *cost-saving* nesse cenário.

A análise comparativa da oxycodona CR em relação à morfina CR demonstrou um custo total maior e um perfil de eficácia similar, conforme indicam as evidências atualmente disponíveis sobre as duas medicações no subgrupo de pacientes com dor oncológica. O custo mais alto e a eficácia similar resultaram em uma razão de custo-efetividade incremental superior àquela estimada para a hidromorfona OROS. Esses resultados demonstram que a hidromorfona OROS representa uma estratégia custo-efetiva, quando comparada à morfina CR, e *cost-saving*, quando comparada à oxycodona CR, no cenário do SUS.

A análise de impacto orçamentário indica que a incorporação da hidromorfona OROS resulta em um investimento incremental reduzido, considerando-se os benefícios clínicos obtidos com a medicação e a necessidade de disponibilização de uma alternativa terapêutica adicional para o rodízio de opioides no tratamento da dor. A análise comparativa com o impacto da incorporação da oxycodona CR, opioide forte também indisponível no SUS, demonstrou um impacto orçamentário mais elevado, representado por um aumento relativo das despesas com opioides fortes de 30%.

Conclusão

Considerando-se a necessidade clínica de mais opções de analgesia no SUS para o tratamento da dor moderada a intensa, oncológica e não oncológica, para a viabilização do rodízio de opioides, a hidromorfona OROS mostrou-se uma alternativa terapêutica eficaz e economicamente viável, sendo custo-efetiva quando comparada à morfina,

padrão de tratamento no SUS, *cost-saving* quando comparada à oxycodona, além de apresentar um menor impacto orçamentário.

Referências bibliográficas

- Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Cuidados paliativos oncológicos: controle da dor. Rio de Janeiro: INCA, 2001.
- Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 1.319 de 23 de julho de 2002, 2002.
- Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 245, de 29 de Janeiro de 2010, 2010.
- Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *European Journal of Pain* 2006; 10(4):287-333.
- Bruera E, Belzile M, Pituskin E et al. Randomized, double-blind, cross-over trial comparing safety and efficacy of oral controlled-release oxycodone with controlled-release morphine in patients with cancer pain. *Journal of Clinical Oncology* 1998; 16(10):3222-9.
- Cherry N, Ripamonti C, Pereira J et al. Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: an evidence-based report. *Journal of Clinical Oncology* 2001; 19(9):2542-54.
- De Conno F, Groff L, Brunelli C et al. Clinical experience with oral methadone administration in the treatment of pain in 196 advanced cancer patients. *Journal of Clinical Oncology* 1996; 14(10):2836-42.
- Dias T, Latorre M, Appolinario J. The prevalence of Chronic pain in São Paulo (Brazil): A population based study using telephone interview. *Pain Practice* 2009; 9(1).
- EPIC. Pain in Europe: A report. Disponível em: <http://www.painineurope.com>. Acesso em 24/03/2010.
- Gabriel SE. Cancer Pain Relief: with a Guide to Opioid Availability. 2. ed. Geneva: World Health Organization; 1996.
- Hanna M, Thipphawong J. A randomized, double-blind comparison of OROS(R) hydromorphone and controlled-release morphine for the control of chronic cancer pain. *BMC Palliative Care* 2008; 7:17.
- Hanna M, Tuca A, Thipphawong J. An open-label, 1-year extension study of the long-term safety and efficacy of once-daily OROS(R) hydromorphone in patients with chronic cancer pain. *BMC Palliative Care* 2009; 8:14.
- Heiskanen T, Kalso E. Controlled-release oxycodone and morphine in cancer related pain. *Pain* 1997; 73(1):37-45.
- IASP. International Association for the Study of Pain. How prevalent is chronic pain? *Pain Clin Updates* 2003; XII(2):1-4.
- Kreling M. Prevalência de dor crônica em adultos trabalhadores. Tese apresentada a Universidade de São Paulo, Escola de Enfermagem, para obtenção do grau de Mestre, 2000.
- Lauretti GR, Oliveira GM, Pereira NL. Comparison of sustained-release morphine with sustained-release oxycodone in advanced cancer patients. *British Journal of Cancer* 2003; 89(11):2027-30.
- Mercadante S, Casuccio A, Fulfaro F et al. Switching from morphine to methadone to improve analgesia and tolerability in cancer patients: a prospective study. *Journal of Clinical Oncology* 2001; 19(11):2898-904.
- Mercadante S, Porzio G, Ferrera P et al. Sustained-release oral morphine versus transdermal fentanyl and oral methadone in cancer pain management. *European Journal of Pain* 2008; 12(8):040-6.
- Mucci-Lorusso P, Berman BS, Silberstein PT et al. Controlled-release oxycodone compared with controlled-release morphine in the treatment

- of cancer pain: a randomized, double-blind, parallel-group study. *European Journal of Pain* 1998; 2(3):239-49.
- Quigley C. Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability. *Cochrane database of systematic reviews*, n. 3, p. CD004847, 2004.
- Reid CM, Martin RM, Sterne JA, Davies AN, Hanks GW. Oxycodone for cancer-related pain: meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of Internal Medicine* 2006; 166(8):837-43.
- SBED. Projeto "Controle da dor no Brasil" — Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor (SBED) — Capítulo brasileiro da International Association for the Study of Pain (IASP). Disponível em: http://www.dor.org.br/profissionais/s_projeto.asp. Acesso em 24/03/2010.
- WHO. Expert Committee on Cancer Pain Relief and Active Supportive Care. Cancer pain relief and palliative care. World Health Organization, 1990. World Health Organization technical report series: 804, 1990.

Costo-efectividad de la profilaxis y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en pacientes sometidos a cirugía de cadera en México

Custo-efetividade da profilaxia e tratamento da doença tromboembólica venosa (DTV) em pacientes submetidos à cirurgia de quadril no México

Cost-effectiveness of prophylaxis and treatment of venous thromboembolic disease (VTE) in patients undergoing hip surgery in Mexico

Hector Arreola-Ornelas¹, Alfonso Rosado-Buzzo², Lourdes García-Mollinedo³, Javier Dorantes-Aguilar⁴, Emilio Muciño-Ortega⁵, Joaquín Federico Mould-Quevedo⁶

RESUMEN

Palabras clave:

dalteparina, costo-efectividad, tromboprofilaxis, enfermedad tromboembólica venosa, cirugía de cadera, México

Objetivo: La cirugía de cadera es factor de riesgo para desarrollar enfermedad tromboembólica venosa (ETV). El propósito de este estudio fue estimar el costo-efectividad de prevenir y tratar ETV en pacientes sometidos a cirugía de cadera, desde la perspectiva institucional mexicana. **Métodos:** Se realizó un modelo Markov para estimar consecuencias de salud y económicas a un año (ciclos semanales). Las medidas de efectividad (ME) fueron: reducción de eventos incidentes de trombo-sis venosa profunda (TVP) y tromboembolismo pulmonar (TEP), así como admisiones hospitalarias (AH) y muertes evitadas. Las dosis profilácticas de los comparadores fueron: warfarina (5mg/día, referencia); acenocumarol (4mg/día); dalteparina (5,000IU/día); enoxaparina (40mg/día); nadroparina (5,700IU/día); heparina no fraccionada (HNF)+warfarina (10,000IU/día+5mg/día), fondaparinux (2.5mg/día) y no-profilaxis. El uso de recursos y costos fueron obtenidos de bases de datos del Instituto Mexicano del Seguro Social. Se construyeron curvas de aceptabilidad. **Resultados:** Debido a sus pobres resultados en salud, la no-profilaxis es la alternativa que representa mayor carga financiera para la institución. Acenocumarol, enoxaparina, nadroparina y HNF mostraron mayor costo y menores resultados que warfarina en al menos una ME. Aunque dalteparina y fondaparinux presentaron mejores resultados que warfarina en todas las ME, dalteparina mostró menores razones de costo-efectividad incrementales que fondaparinux: US\$33,000 vs US\$47,800, US\$45,900 vs US\$151,200, US\$66,300 vs US\$272,200 y US\$31,400 vs US\$54,400 (por TVP, TEP, muerte y AH adicionales evitados, respectivamente). Las curvas de aceptabilidad mostraron que dalteparina es más costo-efectiva que enoxaparina. **Conclusiones:** Respecto de la reducción de eventos relacionados con ETV, dalteparina representa la alternativa más costo-efectiva entre otras terapias farmacológicas en pacientes mexicanos sometidos a cirugía de cadera.

RESUMO

Palavras-chave:

dalteparina, a relação custo-efetividade, tromboprofilaxia, doença tromboembólica venosa, cirurgia de quadril, México

Objetivo: A cirurgia de quadril é um fator de risco para o desenvolvimento de tromboembolismo venoso (TEV). O objetivo deste estudo foi estimar o custo-efetividade da prevenção e tratamento do TEV em pacientes submetidos à cirurgia de quadril, considerando a perspectiva institucional Mexicana. **Métodos:** Um modelo de Markov foi realizado para estimar a saúde e as consequências econômicas de um ano (ciclos semanais). As medidas de eficácia (ME) foram: redução de eventos de trombose venosa profunda (TVP) e tromboembolismo pulmonar (TEP), bem como internações hospitalares

Recibido en: 26/01/2010 / Aprobado para publicación en: 03/05/2010

1. Programa Competitividad y Salud, Fundación Mexicana para la Salud; 2. Diretor Geral, Links and Links S.A. de C.V.; 3. Diretor Geral Anexado, Links and Links S.A. de C.V.; 4. Gerente de información, Links and Links S.A. de C.V.; 5. Coordinador de farmacoeconomía, Pfizer S.A. de C.V.; 6. Gerente de farmacoeconomía, Pfizer S.A. de C.V.

Autor para correspondência: Mould-Quevedo JF. PhD. Pfizer S.A. de C.V. Paseo de los Tamarindos 40, Col. Bosques de las Lomas. Del. Cuajimalpa. C.P. 05120, México D.F. México. jfmq@alu.ua.es

Fuentes de financiación: Esta investigación se realizó con el apoyo financiero de Pfizer México, sin que esto generara algún tipo de compromiso legal y/o sobre los resultados de la misma. Este manuscrito se refiere a 5 tablas y 2 figuras.

Conflicto de intereses: Al momento de la realización del estudio, Joaquín Mould-Quevedo y Emilio Muciño-Ortega eran empleados de Pfizer S.A. de C.V.

(IH) e muertes evitadas. Doses profiláticas de comparadores foram: warfarina (5mg/dia, referência), acenocumarol (4mg/dia), dalteparina (5.000UI/dia), enoxaparina (40mg/dia), nadroparina (5.700UI/dia); heparina não fracionada (HNF) + warfarina (10.000UI/dia+5mg/dia), fondaparinux (2,5mg/dia) e não-profilaxia. A utilização dos recursos e os custos foram obtidos a partir de bases de dados do Instituto Mexicano de Seguro Social. Curvas de aceitabilidade foram construídas. **Resultados:** Devido a seus pobres resultados na saúde, a não-profilaxia é a alternativa que representa a carga financeira maior para a instituição. Acenocumarol, enoxaparina, nadroparina e heparina não fracionada apresentaram maior custo e resultados inferiores a warfarina em pelo menos uma ME. Embora dalteparina e fondaparinux apresentassem resultados melhores do que warfarina em todos os ME, dalteparina apresentou menor custo-efetividade incremental do que fondaparinux: US\$33.000 vs. US\$47.800, US\$45.900 vs. US\$151.200, US\$66.300 vs. US\$272.200 e US\$31.400 vs. US\$54.400 (para TVP, TEP, morte e IH adicionais evitadas, respectivamente). A curva de aceitabilidade mostrou que dalteparina é mais rentável do que a enoxaparina. **Conclusões:** Em relação à redução dos eventos relacionados com a TEV, dalteparina representa a alternativa mais custo-efetiva entre outras terapias farmacológicas em pacientes mexicanos submetidos à cirurgia de quadril.

Keywords:

dalteparin, cost-effectiveness, thromboprophylaxis, venous thromboembolism, hip surgery, Mexico

ABSTRACT

Objective: Hip surgery is a risk factor to develop venous thromboembolism (VTE). The purpose of this study was to estimate the cost-effectiveness of VTE prevention and treatment in patients having undergone hip surgery from the Mexican institutional perspective. **Methods:** A Markov model was performed to estimate one-year health and economic consequences (one-week cycles). Effectiveness measures (EM) were: number of incident deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary thromboembolism (PE) events reduction, as well as hospital admissions (HA) and deaths avoided. Prophylactic doses of comparators were: warfarin (5 mg/day, reference alternative); acenocoumarol (4 mg/day); dalteparin (5,000 IU/day); enoxaparin (40 mg/day); nadroparin (5,700 IU/day); unfractionated heparin plus warfarin (10,000 IU/day + 5 mg/day), fondaparinux (2.5 mg/day) and no-prophylaxis. Resource use and costs were obtained from databases from the Social Security Mexican Institute. Acceptability curves were constructed. **Results:** Due to poor health outcomes, no-prophylaxis is the alternative that represents the greatest financial burden to the institution. Acenocoumarol, enoxaparin, nadroparin and unfractionated heparin showed higher cost and lower outcomes than warfarin in at least one EM. Although both, dalteparin and fondaparinux presented better outcomes than warfarin in all EM, dalteparin showed lower incremental cost-effectiveness ratios than fondaparinux: US\$33,000 vs. US\$47,800, US\$45,900 vs. US\$151,200, US\$66,300 vs. US\$272,200 and US\$31,400 vs. US\$54,400 (per additional DVT, PE, death and HA avoided, respectively). Acceptability curves showed that dalteparin is more cost-effective than enoxaparin. **Conclusion:** Regarding the reduction of VTE related events, dalteparin represents the most cost-effective alternative among other current pharmacological therapies in Mexican patients having undergone hip surgery.

Introducción

La enfermedad tromboembólica (ETV) es una condición grave que se caracteriza por la formación de trombos en el interior del sistema venoso, los cuales pueden aumentar de tamaño, fragmentarse y desplazarse en el torrente sanguíneo. La ETV se manifiesta como trombosis venosa profunda (TVP) cuando el trombo se asienta en el sistema venoso profundo de las extremidades inferiores y como tromboembolismo pulmonar (TEP) cuando los fragmentos del trombo ascienden y obstruyen el flujo sanguíneo en los pulmones. Se ha estimado que la incidencia de ETV en los Estados Unidos de América (EUA) es de 100 casos por 100,000 (White, 2003), mientras que en Europa se reportan hasta 148 casos de TEP y 95 casos de TVP por 100,000 (Cohen *et al.*, 2007).

La ETV constituye una importante causa de mortalidad entre los pacientes que la presentan: en EUA, la mortalidad hospitalaria en población ≥ 65 años es de 3% para TVP y 21% para TEP, proporciones que aumentan al año de la presenta-

ción del episodio de ETV hasta alcanzar el 21% y 39%, respectivamente (Kniffin *et al.*, 1994).

La mayoría de los estudios acerca de la ETV en México se han realizado en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), institución pública que brinda servicios de salud a 46 millones de personas en el país (IMSS, 2009). En un estudio realizado en el Hospital de Gineco-obstetricia del Centro Médico Nacional de Occidente del IMSS, se estimó que la incidencia de TEP es de 5 casos por 10,000 atenciones (Angulo-Vázquez *et al.*, 2004). En el Hospital de Cardiología y Neumología Luis Méndez del IMSS se identificó que el 6.5% y el 26% de pacientes hospitalizados con enfermedad pulmonar no sometidos a profilaxis desarrollaron TEP y TVP, respectivamente (Ibarra-Pérez *et al.*, 1988). En el Hospital General del Centro Médico del IMSS se identificó TEP en el 15% de las necropsias realizadas en un periodo de 10 años (Sigler *et al.*, 1996). La mortalidad por ETV en México a finales de los 90's fue de 1.44 por 100,000 habitantes,

de acuerdo a información asentada en certificados de defunción (Sigler-Morales *et al.*, 2002).

La cirugía de cadera representa uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de ETV (Rosendaal, 1999; Heit *et al.*, 2002; Anderson & Spencer, 2003). En un análisis de estudios clínicos publicados entre 1980 y 2002, se encontró que las prevalencias de TVP y TEP en pacientes sometidos a cirugía de cadera van del 41% al 85% y del 1.5% al 10%, respectivamente en pacientes no sometidos a profilaxis (Geerts *et al.*, 2004). Este riesgo se ha reconocido y abordado en las guías de práctica clínica para la prevención y manejo de ETV del American College of Chest Physicians (Geerts *et al.*, 2004; Geerts *et al.*, 2008), consenso internacional (Nicolaidis *et al.*, 2006) y expertos mexicanos (Villagómez *et al.*, 2006).

Entre los agentes farmacológicos mencionados en las guías de práctica clínica para la profilaxis y manejo de ETV en pacientes sometidos a cirugía de cadera se encuentran la heparina no fraccionada (HNF), las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), el fondaparinux y los antagonistas de la vitamina K, entre otros.

La HNF inhibe indirectamente la función de los factores de coagulación como la trombina y el factor Xa (entre otros). Las HBPM y el fondaparinux presentan una mayor selectividad sobre el factor Xa que sobre la trombina, lo que les confiere una respuesta anticoagulante más predecible que la obtenida con HNF, aunque específica de cada HBPM. Como resultado de una mejor biodisponibilidad y mayor tiempo de permanencia en plasma, las HBPM y el fondaparinux no requieren un tiempo prolongado de infusión (como la HNF), sino sólo de una inyección subcutánea. En cuanto al perfil de seguridad, la tasa de complicaciones hemorrágicas con HBPM y fondaparinux no es mayor que la observada en HNF (Arizamendi *et al.*, 2006). La warfarina y el acenocumarol se encuentran dentro del grupo de antagonista de la vitamina K que inhiben la síntesis de factores de coagulación dependiente de vitamina K. Una limitante para el uso de los antagonistas de la vitamina K es su alto potencial de interacción con medicamentos (e incluso ciertos alimentos) y la necesidad de la realización de pruebas de sangre periódicas para determinar si se está administrando al paciente una dosis segura de anticoagulante oral (Ansell *et al.*, 2004).

Actualmente, no existe evidencia de las consecuencias económicas que tiene la aplicación o no de tromboprofilaxis farmacológica en pacientes adultos sometidos a cirugía de cadera en el contexto mexicano. Ante este escenario se hace evidente la necesidad de contar con información acerca del beneficio clínico y los costos que esta intervención tendría en el contexto de una institución representativa del sistema de salud en México, como es el IMSS.

El objetivo de éste estudio fue estimar la razón de costo-efectividad de la profilaxis y el tratamiento de TVP y TEP con acenocumarol, dalteparina, enoxaparina, heparina no frac-

cionada (HNF), nadroparina y fondaparinux, considerando a warfarina como agente anticoagulante de referencia, en una población de pacientes adultos sometidos a cirugía de cadera, en un horizonte temporal de un año y desde la perspectiva del IMSS.

Métodos

Descripción del modelo

Se desarrolló un modelo de Markov para evaluar las razones de costo-efectividad de la profilaxis y el manejo de ETV asociado a diversas alternativas farmacológicas antitrombóticas en pacientes de ambos sexos ≥ 18 años sometidos a cirugía de cadera. El modelo considera la perspectiva del IMSS al estimar el costo médico directo (el agregado del costo de adquisición de medicamentos, consultas médicas, hospitalización, pruebas de diagnóstico, estudios de gabinete y manejo de eventos adversos) en el que incurre esta institución durante un periodo de doce meses al implementar tromboprofilaxis y atender eventos de ETV en pacientes sometidos a cirugía de cadera.

Alternativas

Se compararon las alternativas farmacológicas antitrombóticas que cuentan con clave en el Cuadro Básico Interinstitucional de Medicamentos de la Secretaría de Salud de México (Consejo de Salubridad General, 2009): acenocumarol, enoxaparina, fondaparinux, HNF, nadroparina y warfarina (alternativa de referencia). Esta última opción también ha sido empleada como alternativa de referencia en una proporción significativa de evaluaciones económicas de tromboprofilaxis en cirugía ortopédica mayor (Sullivan *et al.*, 2003). Las alternativas consideradas en este estudio también se incluyen en las recomendaciones de la Unión Internacional de Angiología (Nicolaidis *et al.*, 2006), expertos mexicanos (Villagómez *et al.*, 2006) y el Colegio Americano de Tórax (Geerts *et al.*, 2004; Geerts *et al.*, 2008; Kearon *et al.*, 2008) para la prevención y manejo de ETV en pacientes sometidos a cirugía de cadera.

Se incluyeron dos alternativas más en el análisis: dalteparina (una HBPM nueva en el contexto mexicano) y la opción de no aplicar terapia farmacológica para la prevención de eventos de ETV (que constituye la práctica representativa del contexto mexicano), identificada en éste estudio como: *Sin profilaxis* (Pérez-García & Briones-Pérez, 2004).

La tabla 1 muestra las dosis de las alternativas antitrombóticas consideradas en éste estudio, las cuales fueron identificadas en una revisión de las guías de práctica clínica (Nicolaidis *et al.*, 2006; Villagómez *et al.*, 2006; Geerts *et al.*, 2004; Geerts *et al.*, 2008; Kearon *et al.*, 2008) y el Cuadro Básico Interinstitucional de Medicamentos de la Secretaría de Salud de México Consejo de Salubridad General, 2009).

Tabla 1. Posología de las alternativas farmacológicas empleadas en la profilaxis y manejo de ETV en pacientes sometidos a cirugía de cadera.

Alternativa	Dosis en profilaxis	Dosis en tratamiento
Acenocumarol	12 mg día 1, 8 mg día 2, 4 mg a partir del día 3 hasta alcanzar 30 días.	12 mg día 1, 8 mg día 2, 4 mg a partir del día 3 hasta alcanzar 90 días.
Enoxaparina	40 mg por día por 30 días.	1.5 mg/kg/día por 90 días.
Dalteparina	5,000 UI/día por 30 días.	200 UI/kg/día por 90 días.
Fondaparinux	2.5 mg por día por 30 días.	7.5 mg por día por 90 días.
HNF	10,000 UI/día por 10 días, 5 mg/día de warfarina por 20 días al término de la administración de HNF.	TVP: 30,000 UI/día por 6 días, 5 mg/día de warfarina por 84 días al término de la administración de HNF. TEP: 42,000 UI/día por 6 días, 5 mg/día de warfarina por 84 días al término de la administración de HNF.
Nadroparina	5,700 UI/día por 30 días.	7,159 UI/día por 90 días.
Warfarina	10 mg día 1, 5 mg/día por 29 días.	5 mg/día por 90 días.

Estructura del modelo de evaluación

El modelo se desarrolló en Excel® (Microsoft Corp. Redmon, WA, Estados Unidos de América) para reflejar los posibles estados de salud por los que transita una cohorte de 1,000 pacientes adultos con postoperatorio de cadera sometidos a tromboprofilaxis con cada una de las alternativas consideradas en el análisis (Figura 1).

Se consideró que las transiciones entre los seis estados de salud mutuamente excluyentes mostrados en la Figura 1 (no desarrolla ETV, desarrolla TVP asintomática, desarrolla TVP sintomática, desarrolla TEP, sobrevivencia a ETV y muerte) describen adecuada y comprensivamente las rutas que puede seguir un paciente sometido a cirugía de cadera. El estado *no desarrolla ETV* corresponde a los pacientes que no desarrollan ETV, siendo o no sujetos a tromboprofilaxis; en el

estado *desarrolla TVP asintomática* se encuentran pacientes que presentan manifestaciones clínicas de ETV detectables sólo con pruebas de diagnóstico dímero D) o imagenología (ecografía-Doppler, flebografía); el estado *desarrolla TVP sintomática* comprende a los pacientes con sintomatología característica de ETV (dolor, inflamación y enrojecimiento en miembro inferior); al estado *desarrolla TEP* se integran pacientes que evolucionan de TVP a TEP; el estado de salud *sobrevivencia a ETV* corresponde a los pacientes sometidos a tratamiento antitrombótico que desarrollaron ETV pero que no fallecieron como consecuencia de ello; el estado absorbente *muerte* concentra a aquellos pacientes que fallecieron únicamente como consecuencia de TEP (es decir, no consideran otras causas de muerte).

Las transiciones entre estados de salud se dan a lo largo de 52 ciclos semanales (un año), en función de la capacidad específica de cada alternativa antitrombótica para prevenir y tratar eventos relacionados con ETV. Se especificó un año como horizonte de análisis ya que es durante este periodo en el que se presenta el mayor riesgo de recurrencia después de un evento inicial de ETV y por lo tanto representa una ventana temporal adecuada para capturar las consecuencias relevantes asociadas al empleo de una alternativa antitrombótica específica (Heit *et al.*, 2000).

Por otro lado, el diseño del modelo no considera la posibilidad de cambios de agente farmacológico durante el curso de la tromboprofilaxis y el tratamiento antitrombótico. El modelo considera la probabilidad de que los pacientes sometidos a tromboprofilaxis o tratamiento antitrombótico presenten eventos adversos asociados a la terapia anticoagulante, tales como hemorragia mayor y trombocitopenia inducida. Esta probabilidad es específica para cada alternativa antitrombótica.

En la estimación de las salidas del modelo no se consideraron el impacto en salud ni los costos asociados a comor-

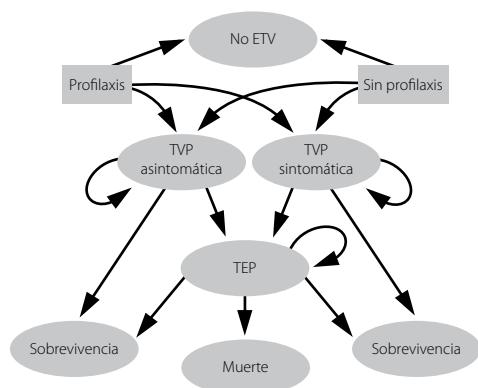


Figura 1. Diagrama de Markov

ETV: Enfermedad Tromboembólica Venosa; TVP: Trombosis Venosa Profunda; TEP: Tromboembolismo Pulmonar. Estados de salud posibles en pacientes con riesgo de desarrollar ETV debido a cirugía de cadera.

bilidades propias de la cirugía de cadera tales como infección, descontrol metabólico, reacciones adversas al material protésico o de osteosíntesis y complicaciones propias de la cirugía.

Se consideró una tasa de apego del 80% a la tromboprofilaxis y tratamiento tromboembólico para todas las alternativas. Finalmente, se asumió que el perfil de recurrencia de ETV a los 7, 30, 180 y 365 días (acumulado) es el mismo para todas las alternativas (1.6%, 5.2%, 10.1% y 12.9%, respectivamente). (Heit *et al.*, 2000).

Fuentes de efectividad

Se realizó una búsqueda sistemática de literatura publicada entre 1974 y 2008 en las siguientes bases de datos electrónicas: Medline, Health Star, Psycinfo, Embase, Cochrane Library Database e Inbiomed. Los términos clave empleados en la búsqueda fueron: cirugía de cadera, riesgo de enfermedad tromboembólica, TVP, TEP, ETV, TEP fatal, eventos adversos, complicaciones, éxito terapéutico, fracaso terapéutico, profilaxis, tratamiento de TVP, tratamiento de TEP, mortalidad, efectos iatrogénicos, trombocitopenia, hemorragia mayor, pérdida sanguínea y pérdida hemática. Los anteriores términos se cruzaron con dalteparina, enoxaparina, nadroparina, heparina no fraccionada, fondaparinux, warfarina, acenocumarol, HBPM, HNF, cumarínicos y antagonistas de la vitamina K. La búsqueda se realizó con los términos anteriores tanto en idioma español como en inglés.

Se seleccionaron para este estudio los documentos publicados que consideran a pacientes ≥ 18 años, con cirugía de cadera, con una duración de profilaxis y tratamiento ≥ 7 días y ≥ 90 días, respectivamente, que especificaran la incidencia de eventos de TVP, eventos adversos y muertes asociadas a las alternativas consideradas en éste estudio y con una calificación ≥ 3 en la escala de Jadad (Jadad *et al.*, 1996). Los documentos seleccionados se muestran en la Tabla 2. Se realizó un meta-análisis completo de las publicaciones seleccionadas, tanto por el método de efectos fijos como por el de efectos aleatorios, para determinar los riesgos relativos, absolutos y diferenciales de la presentación de eventos de ETV asociados a cada alternativa antitrombótica incluida en el presente estudio. Se realizaron análisis de heterogeneidad (Q , I^2) y de sesgo de selección por el método de "funnel plot" (estándar y de precisión). En general, se determinó la presencia de una heterogeneidad moderada y la no existencia de sesgo de publicación relevante.

Costos y uso de recursos

Para determinar el perfil de uso de recursos empleados en la profilaxis y manejo de ETV en pacientes sometidos a cirugía de cadera se analizaron las cohortes de pacientes sometidos a cirugía de cadera y la de pacientes con diagnóstico de ETV (CIE 10 126.0, 126.9, 180.1 – 182.9) en el IMSS durante

2006. Estas cohortes se extrajeron de las bases de datos del Sistema de Información Médico-Operativa (SIMO) y el Sistema Único de Información (SUI), subsistemas 27 y 13 del IMSS (IMSS, 2006a, 2006b).

El modelo considera el costo de adquisición de los anti-trombóticos, procedimientos médicos para el manejo de hemorragia mayor y trombocitopenia, pruebas de laboratorio y estudios de gabinete, hospitalización, consulta externa con médico general/familiar y consulta externa con médico especialista. Los costos de adquisición de los antitrombóticos se extrajeron del portal de transparencia del IMSS (IMSS, 2007) y del sistema electrónico de contrataciones del gobierno de México (Secretaría de la Función Pública, 2007), a excepción del de dalteparina, cuyo precio institucional fue proporcionado por Pfizer S.A. de C.V. El costo unitario de los procedimientos y otros insumos médicos empleados en la profilaxis y manejo de ETV en pacientes adultos sometidos a cirugía de cadera corresponden a los reportados para el tercer nivel de atención en el IMSS, a excepción del de la consulta ambulatoria de medicina general, correspondiente al segundo nivel de atención (IMSS, 2005). El costo unitario de cada concepto considerado en el modelo, así como el perfil de uso de recursos se especifican en la Tabla 3.

Todos los costos fueron actualizados de acuerdo a la inflación acumulada en México del año base correspondiente a septiembre de 2009 (enero de 2005 para procedimientos e insumos médicos y diciembre de 2007 para medicamentos; (Banco de México, 2009) y se encuentran expresados en US\$, considerando una tasa de cambio de MX\$ 13.7/US\$, correspondiente al promedio observado entre el 01 de enero y el 31 de septiembre de 2009 (Secretaría de Hacienda y Crédito Público, 2009).

Medidas de efectividad y costos estimados

El estudio considera como medidas de efectividad la reducción en el número de casos incidentes de TVP y TEP, así como el número de hospitalizaciones y muertes evitadas correspondientes a cada alternativa. La reducción en el número de eventos se determinó respecto de los casos estimados para warfarina y se expresa como el número de eventos evitados por cada 1,000 pacientes.

El costo estimado por el modelo corresponde al monto promedio de la inversión institucional requerida por paciente. Los resultados del análisis se expresan en términos de la razón de costo-efectividad incremental (RCEI), correspondiente a cada medida de efectividad y alternativa antitrombótica. Las RCEI's se calcularon como la diferencia entre el costo promedio estimado por paciente correspondiente a cada alternativa y el costo promedio estimado por paciente tratado con warfarina, dividido por el número de eventos evitados correspondiente a cada alternativa respecto del número de eventos estimado para el tratamiento con war-

Tabla 2. Riesgos absolutos de la presentación de eventos de ETV en pacientes de cirugía de cadera sometidos a tromboprofilaxis y tratamiento antitrombótico.

Eventos incidentes	Acenocumarol		Enoxaparina		Dalteparina		Fondaparinux		HNF		Nadroparina		Warfarina	
	Fuentes		Fuentes		Fuentes		Fuentes		Fuentes		Fuentes		Fuentes	
TVP	0.108		0.100		0.097		0.051		0.290		0.145		0.092	
	Samana <i>et al.</i> , 2002		Eriksson <i>et al.</i> , 2001		Hull <i>et al.</i> , 2000a, 2000b		Eriksson <i>et al.</i> , 2001		Leyvraz <i>et al.</i> , 1991		Leyvraz <i>et al.</i> , 1991		Hull <i>et al.</i> , 2000a, 2000b	
	Hamulyak <i>et al.</i> , 1995		Eriksson <i>et al.</i> , 1997		Krottenberg <i>et al.</i> , 2001		Eriksson & Lassen, 2003		Harris <i>et al.</i> , 1974		Hamulyak <i>et al.</i> , 1995		Harris <i>et al.</i> , 1974	
			Krottenberg <i>et al.</i> , 2001		Eriksson <i>et al.</i> , 1991		Turpie <i>et al.</i> , 2002		Eriksson <i>et al.</i> , 1991				Francis <i>et al.</i> , 1997	
			Comp <i>et al.</i> , 2001		Eriksson <i>et al.</i> , 2002		Lassen <i>et al.</i> , 2002						Coldwell <i>et al.</i> , 1999	
			Planes <i>et al.</i> , 1996		Lassen <i>et al.</i> , 1998								Hamulyak <i>et al.</i> , 1995	
			Planes <i>et al.</i> , 1998		Francis <i>et al.</i> , 1997									
			Bergqvist <i>et al.</i> , 1996		Torholm <i>et al.</i> , 1991									
			Turpie <i>et al.</i> , 2002		Dahl <i>et al.</i> , 1997									
			Coldwell <i>et al.</i> , 1999											
			Lassen <i>et al.</i> , 2002											
TEP	0.016		0.010		0.009		0.006		0.086		0.008		0.006	
	Samana <i>et al.</i> , 2002		Eriksson <i>et al.</i> , 2001		Eriksson <i>et al.</i> , 1991		Eriksson <i>et al.</i> , 2001		Leyvraz <i>et al.</i> , 1991		Leyvraz <i>et al.</i> , 1991		Harris <i>et al.</i> , 1974	
			Eriksson <i>et al.</i> , 1997		Eriksson <i>et al.</i> , 2002		Eriksson & Lassen, 2003		Harris <i>et al.</i> , 1974				Francis <i>et al.</i> , 1997	
			Comp <i>et al.</i> , 2001		Lassen <i>et al.</i> , 1998		Turpie <i>et al.</i> , 2002		Eriksson <i>et al.</i> , 1991				Coldwell <i>et al.</i> , 1999	
			Bergqvist <i>et al.</i> , 1996		Torholm <i>et al.</i> , 1991		Lassen <i>et al.</i> , 2002							
			Turpie <i>et al.</i> , 2002		Dahl <i>et al.</i> , 1997									
			Coldwell <i>et al.</i> , 1999											
			Lassen <i>et al.</i> , 2002											
Hemorragia mayor	0.041		0.026		0.022		0.019		0.063		0.013		0.020	
	Samana <i>et al.</i> , 2002		Eriksson <i>et al.</i> , 2001		Hull <i>et al.</i> , 2000a		Eriksson <i>et al.</i> , 2001		Leyvraz <i>et al.</i> , 1991		Leyvraz <i>et al.</i> , 1991		Hull <i>et al.</i> , 2000a	
	Hamulyak <i>et al.</i> , 1995		Eriksson <i>et al.</i> , 1997		Krottenberg <i>et al.</i> , 2001		Eriksson & Lassen, 2003		Harris <i>et al.</i> , 1974		Hamulyak <i>et al.</i> , 1995		Harris <i>et al.</i> , 1974	
			Krottenberg <i>et al.</i> , 2001		Eriksson <i>et al.</i> , 2002		Turpie <i>et al.</i> , 2002						Francis <i>et al.</i> , 1997	
			Planes <i>et al.</i> , 1996		Lassen <i>et al.</i> , 1998		Lassen <i>et al.</i> , 2002						Coldwell <i>et al.</i> , 1999	
			Planes <i>et al.</i> , 1998		Francis <i>et al.</i> , 1997								Hamulyak <i>et al.</i> , 1995	
			Bergqvist <i>et al.</i> , 1996		Dahl <i>et al.</i> , 1997									
			Turpie <i>et al.</i> , 2002											
			Coldwell <i>et al.</i> , 1999											
			Lassen <i>et al.</i> , 2002											
Trombocitopenia	0.029													
	ND*		ND		ND		ND		ND		ND		ND	

*ND: No disponible.

Tabla 3. Costos unitarios y perfil de consumo de recursos en la profilaxis y manejo de ETV en pacientes con postoperatorio de cadera en el IMSS.

	Perfil de uso			Costo unitario (US\$)
	Profilaxis	Tratamiento		
		TVP	TEP	
Fármacos	Unidades totales requeridas			
Dalteparina (jeringas con 0.2 ml equivalentes a 5,000 UI)	30	268.2		8.43
Enoxaparina (jeringas con 0.4 ml equivalentes a 40 mg)	30	254.3		12.04
Nadroparina (jeringas con 0.3 ml equivalentes a 2,850 UI)	60	226.1		7.21
HNF (frascos ampula con 5 ml equivalentes a 25,000 UI)	4	7.2	2.14	29.3
+ warfarina (tabletas 5 mg)	20	84		0.04
Warfarina (tabletas 5 mg)	31	90		0.04
Fondaparinux (jeringas con 0.5 ml equivalentes a 2.5 mg)	30	270		12.19
Acenocumarina (tabletas 4 mg)	33	93		0.08
Recursos médicos	Unidades requeridas por ocurrencia de evento			
Consulta ambulatoria de medicina general	1	1		25.83
Consulta ambulatoria de especialidad	1	1		65.14
Día de hospitalización	6.6	6.6		231.93
Otros costos (aplica para HNF)	10	6		0.03
Estudios de laboratorio	NA*	11		8.09
Estudios de laboratorio para warfarina	1.33	4		8.09
Estudios de laboratorio para acenocumarina	1.33	4		8.09
Estudios de laboratorio para HNF+warfarina	2	6		8.09
Ultrasonografía	NA	3		201.41
Flebografía lateral	NA	0.2		199.66
Gammagrafía pulmonar	NA	2		408.18
Rayos X (tórax)	NA	2		11.23
Eventos adversos				
Perdidas sanguíneas mayores	NA	0.03		371.09

*NA: No aplica.

farina. Las RCEI's se encuentran expresadas en US\$/evento evitado adicional x1,000.

Análisis de sensibilidad

Para probar la consistencia de los resultados estimados por el modelo ante variaciones en los parámetros de entrada, se llevó a cabo un análisis de sensibilidad probabilístico empleando bootstrapping, con simulaciones de 250 iteraciones y un tamaño de muestra de 50 para cada iteración. En dicho análisis se modificaron los costos promedio por paciente, las tasas de respuesta clínica, el costo de adquisición de dalteparina, el número de estudios de gabinete y la tasa de hospita-

lización. No se consideraron variaciones en el costo de adquisición de las restantes alternativas antitrombóticas debido a que estos se fijan en los contratos de adquisición de bienes terapéuticos establecidos entre las instituciones públicas de salud en México y sus proveedores. Se asume que las tasas de respuesta clínica de las alternativas en comparación y las probabilidades de presentación de eventos de ETV en la opción *Sin profilaxis* siguen una distribución tipo beta, mientras que los costos de los insumos y procedimientos médicos siguen una distribución tipo gamma.

Se generaron curvas de aceptabilidad correspondientes a la reducción de eventos incidentes de TVP y TEP. Este análisis

contempla la comparación de dalteparina 5,000 UI/día y enoxaparina 40 mg/día; dalteparina 2,500 UI/día y enoxaparina 20 mg/día y por último dalteparina 7,500 UI/día y enoxaparina 60 mg/día respecto de warfarina. Adicionalmente, se generaron las curvas de aceptabilidad correspondientes a un incremento y un decremento en el costo de adquisición de dalteparina equivalente al 30% del costo empleado en el análisis basal, manteniendo fijos los costos de enoxaparina y warfarina.

Resultados

En la Tabla 4 se muestran los resultados de la simulación de las 7 cohortes de 1,000 pacientes sometidos a tromboprofilaxis y la de la cohorte no sujeta a esta intervención. Entre las alternativas analizadas, *Sin profilaxis* es la que presenta la mayor frecuencia de presentación de eventos de ETV: incidencia de TVP: 212.0 [IC95% 208.0 – 216.0], incidencia de TEP: 35.0 [IC95% 34.0 – 36.0], muertes: 13.0 [IC95% 12.5 – 13.3], hospitalizaciones totales: 199.0 [IC95% 196.0 – 202.0], así como el mayor costo promedio por paciente para la institución: US\$ 3,401.6 [IC 95%: US\$ 3,341.7 - US\$ 3,461.5], equivalente a prácticamente dos veces el costo estimado para la profilaxis con warfarina (US\$ 1,735.9). Después de la *No profilaxis*, la tromboprofilaxis con, fondaparinux, enoxaparina, HNF, nadroparina, dalteparina y acenocumarol obtuvieron una diferencia de costo sobre la profilaxis con warfarina de US\$ 1,361.0 (+78.4%), US\$ 1,242.1 (+71.6%), US\$ 1,176.4 (+67.7%), US\$ 809.3 (+46.6%), US\$ 596.6 (+34.6%) y US\$ 132.9 (+7.7%), respectivamente.

Cuando se consideran todas las medidas de efectividad, se observa que los pacientes sometidos a tromboprofilaxis con dalteparina o fondaparinux observan mayores beneficios en salud respecto de los pacientes tratados con warfarina, alternativa a la que se asociaron una incidencia de TVP de 61.0 [IC95% 60.0 – 62.0], una incidencia de TEP de 20.0 [IC95% 20.0 – 20.0], así como 11.0 [IC95% 11.0 – 11.0] muertes y 50.0 [IC95% 49.0 – 51.0] hospitalizaciones. Se estimó que la profilaxis con warfarina tuvo mejores respuestas que las restantes alternativas en al menos una de las medidas de efectividad evaluadas.

La tromboprofilaxis con fondaparinux exhibe la mayor reducción en la incidencia de TVP y hospitalizaciones, con 28.5 y 25 menos eventos, respectivamente, equivalentes a una reducción de alrededor del 50% respecto de las estimaciones correspondientes para la profilaxis con warfarina. Se estimó que la prevención de ETV con dalteparina, enoxaparina y nadroparina llevan a la mayor reducción en el número de muertes (9 eventos menos, equivalente a 82% de reducción). Estas mismas alternativas presentan un perfil de reducción de TEP muy similar (70% menos eventos).

Se estimó que enoxaparina y nadroparina presentan un menor desempeño que warfarina en hospitalizaciones

Tabla 4. Estimaciones de efectividad y costos asociados a cada alternativa.

Profilaxis	Acenocumarol	Dalteparina	Enoxaparina	Fondaparinux	HNF	Nadroparina	No profilaxis	Warfarina
TVP	80 (78 - 82)	43 (42 - 44)	57 (56 - 58)	33 (32 - 33)	205 (201 - 208)	66 (65 - 67)	212 (208 - 216)	61 (60 - 62)
TEP	24 (24 - 24)	7 (7 - 7)	5 (5 - 5)	11 (11 - 11)	16 (16 - 17)	6 (6 - 6)	35 (34 - 36)	20 (20 - 20)
Hospitalizaciones	74 (73 - 75)	31 (31 - 31)	55 (54 - 56)	25 (25 - 25)	242 (237 - 247)	64 (63 - 65)	199 (196 - 202)	50 (49 - 51)
Muertes	6 (6 - 6)	2 (2 - 2)	2 (2 - 2)	6 (6 - 6)	24 (24 - 24)	2 (2 - 2)	13 (13 - 13)	11 (11 - 11)
Costo (US\$)	1,868.8 (1,853.5 - 1,884.2)	2,336.6 (2,315.2 - 2,357.9)	2,978.0 (2,943.5 - 3,012.5)	3,097.0 (3,070.8 - 3,123.2)	2,911.1 (2,875.3 - 2,946.9)	2,545.3 (2,518.0 - 2,572.6)	3,401.6 (3,341.7 - 3,461.5)	1,735.9 (1,722.8 - 1,749.2)

Nota: Los eventos se expresan como número estimado de eventos en 1,000 pacientes. Los costos se expresan en US\$ por paciente.

(5 eventos más) e incidencia de TEP (14 eventos más), respectivamente, lo que equivale a aproximadamente al 10% y 28% adicional de las estimaciones correspondientes para la profilaxis con warfarina. Adicionalmente, nadroparina también presenta una mayor incidencia de eventos de TVP (5 eventos más, 8.2%) que la profilaxis con warfarina. Asimismo, la tromboprofilaxis con acenocumarol y HNF exhiben una mejor respuesta que la profilaxis con warfarina sólo en una de las 4 medidas de efectividad consideradas: a acenocumarol se asocian 5 muertes menos (-45%) y a HNF 3.6 eventos incidentes menos de TEP (-18%) respecto de los eventos correspondientes a la profilaxis con warfarina.

Análisis Incremental

De manera consistente, al ser una alternativa que representa un mayor costo para la institución y una menor efectividad que la alternativa de referencia, la *No profilaxis* es dominada en las cuatro medidas de efectividad consideradas en el análisis. Por otro lado, la tromboprofilaxis con dalteparina y con fondaparinux, constituyen alternativas que no fueron dominadas por la profilaxis con warfarina en ninguna de las medidas de efectividad. La profilaxis con dalteparina presentó menores RCEI's que las que se estimaron para fondaparinux: US\$ 33,000 vs US\$ 47,800 por caso reducido adicional de TVP; US\$ 45,900 vs US\$ 151,200 por caso reducido adicional de TEP; US\$ 66,300 vs US\$ 272,200 por muerte evitada adicional y US\$ 31,400 vs US\$ 54,400 por hospitalización evitada adicional. La tromboprofilaxis con enoxaparina fue dominada por warfarina en las hospitalizaciones evitadas, la intervención con nadroparina fue dominada en la reducción de hospitalizaciones y casos incidentes de TVP, mientras que la profilaxis con HNF y acenocumarol no fueron dominadas solamente en la reducción de casos de TEP y muertes evitadas, respectivamente (Tabla 5).

Análisis de sensibilidad

Las curvas de aceptabilidad para casos incidentes de TVP muestran que la tromboprofilaxis con dalteparina (5,000 UI/día) presenta una mayor probabilidad de ser costo-efectiva en comparación con la estrategia basada en enoxaparina (40 mg/día), hasta una disponibilidad a pagar (DAP) de alrededor de US\$ 390,000, umbral en el que ambas terapias presentan la máxima probabilidad de ser intervenciones costo-efectivas respecto a la alternativa de referencia (Figura 2, panel A). Respecto de la reducción de eventos de TEP, se mantiene la tendencia observada en la curva de aceptabilidad de la reducción de eventos de TVP (Figura 2, panel B): enoxaparina presenta una menor probabilidad de ser una intervención costo efectiva que la que presenta dalteparina a una DAP de alrededor de US\$ 78,000. Estos resultados fueron robustos a variaciones en las dosis y en el precio de dalteparina (2,500 UI/día a 7,500 UI/día y $\pm$ 30%, respectivamente, datos no mostrados).

Discusión

En este análisis se estimaron los potenciales beneficios clínicos y económicos de la profilaxis y el manejo de eventos de ETV con diversos agentes farmacológicos en pacientes sometidos a cirugía de cadera desde la perspectiva del IMSS. Los resultados del análisis muestran que la *No profilaxis* en pacientes sometidos a cirugía de cadera es la práctica que representaría el mayor costo para la institución, por lo que la implementación de un programa de tromboprofilaxis con los agentes farmacológicos considerados en ésta investigación se constituye como una alternativa que generaría ahorros institucionales al reducir la incidencia de eventos asociados a ETV y por lo tanto el uso de recursos destinado a su manejo.

El hecho de que la tromboprofilaxis se constituya como una alternativa costo-efectiva sobre la no profilaxis e incluso sobre programas de vigilancia, particularmente en grupos de pacientes con alto riesgo de desarrollar ETV (como aquellos sometidos a cirugía de cadera), ya ha sido señalado anteriormente (Mätzsch, 2000). Razón por la cual, en éste punto de análisis la pregunta relevante ya no es si la tromboprofilaxis representa ventajas económicas para el proveedor de servicios de salud y la salud misma de los pacientes sometidos a cirugía de cadera, sino cuál agente antitrombótico es el que presenta el perfil farmacoeconómico más favorable.

De acuerdo a las estimaciones del modelo, dalteparina presenta las menores RCEI's de entre las dos alternativas que no fueron dominadas (dalteparina y fondaparinux) por el tratamiento de referencia en ninguna de las cuatro medidas de efectividad consideradas en el análisis. Resalta el hecho de que los límites superiores de los IC 95% de las RCEI's estimadas para dalteparina en las 4 medidas de efectividad no se superponen con los correspondientes límites inferiores de los IC 95% de las RCEI's estimadas para la alternativa que presentó el segundo mejor perfil farmacoeconómico: fondaparinux.

A excepción de un 10% más de admisiones hospitalarias, se estimó que enoxaparina presenta mejores resultados clínicos respecto de warfarina en la reducción del número de eventos incidentes de TVP, TEP y muertes evitadas. Cabe mencionar que la profilaxis con nadroparina, HNF y acenocumarol presentan un perfil farmacoeconómico cada vez menos favorable al resultar alternativas más costosas y menos efectivas que warfarina para la indicación de cirugía de cadera en al menos dos de las cuatro medidas de efectividad consideradas en el análisis.

Las curvas de aceptabilidad derivadas del análisis de sensibilidad probabilístico mostraron la robustez de los resultados: la probabilidad de que la profilaxis con enoxaparina 40 mg/día sea una intervención costo efectiva es apenas mayor que cero hasta antes de una DAP de US\$ 270,000 por evento de TVP evitado adicional, mientras que dalteparina (5,000

Tabla 5. Análisis de Costo-Efectividad Incremental.

Eventos	Acenocumarol	Dalteparina	Enoxaparina	Fondaparinux	HNF	Nadroparina	No profilaxis
TVP	-19.0 (-19.4 – -18.6)	18.1 (17.8 – 18.4)	4 (3.9 – 4.1)	28.5 (27.9 – 29.0)	-143.6 (-146.3 – -140.9)	-5 (-5.1 – -4.9)	-151 (-153.9 – -148.1)
TEP	-4.0 (-4.1 – -3.9)	13 (12.8 – 13.2)	15 (14.7 – 15.2)	9 (8.8 – 9.2)	3.6 (3.6 – 3.7)	14 (13.7 – 14.3)	-15 (-15.3 – -14.7)
Muertes	5.0 (4.9 – 5.1)	9 (8.8 – 9.2)	9 (8.8 – 9.2)	5 (4.9 – 5.1)	-13 (-13.2 – -12.8)	9 (8.8 – 9.2)	-2 (-2.0 – -2.0)
Hospitalizaciones	-24.0 (-24.5 – -23.5)	19 (18.6 – 19.4)	-5 (-5.1 – -4.9)	25 (24.5 – 25.5)	-192 (-195.7 – -188.3)	9 (8.8 – 9.2)	-149 (-151.8 – -146.2)
Costo (US\$)	132.9 (130.3 – 135.4)	596.6 (585.2 – 607.9)	1,242.1 (1,218.5 – 1,265.7)	1,361.0 (1,335.2 – 1,386.9)	1,176.4 (1,154.1 – 1,198.8)	809.3 (793.9 – 824.7)	1,663.3 (1,634.0 – 1,697.3)
RCEI TVP evitado	Dominada	33.0 (32.3 – 33.6)	310.5 (304.6 – 316.4)	47.8 (46.9 – 48.7)	Dominada	Dominada	Dominada
RCEI TEP evitado	Dominada	45.9 (45.0 – 46.8)	83.1 (81.5 – 84.7)	151.2 (148.4 – 154.1)	324.5 (318.4 – 330.7)	57.8 (56.7 – 58.9)	Dominada
RCEI Muerte evitada	26.6 (26.1 – 27.1)	66.3 (65.0 – 67.5)	138.0 (135.4 – 140.6)	272.2 (267.0 – 277.4)	Dominada	89.9 (88.2 – 91.6)	Dominada
RCEI hospitalización evitada	Dominada	31.4 (30.8 – 32.0)	Dominada	54.4 (53.4 – 55.5)	Dominada	Dominada	Dominada

TVP: Trombosis Venosa Profunda, TEP: Tromboembolismo Pulmonar.

Nota: Los resultados de efectividad se expresan como reducción de eventos en 1,000 pacientes respecto de warfarina. Los costos incrementales se expresan por paciente. La RCEI se expresa en US\$ / evento reducido adicional x 1,000.

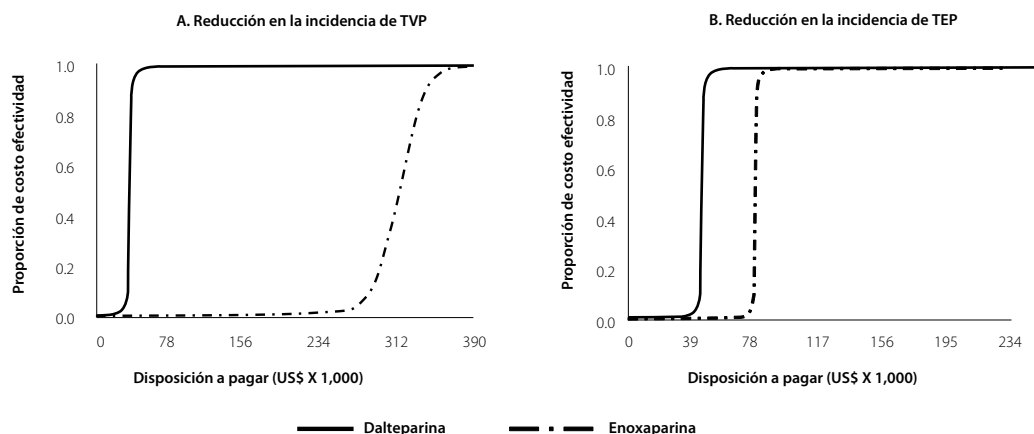


Figura 2. Curvas de aceptabilidad de dalteparina (5000 UI/día) y enoxaparina (40 mg/día) vs warfarina (5 mg/día) en tromboprofilaxis de pacientes sometidos a cirugía de cadera.

TVP: Trombosis venosa profunda; TEP: Tromboembolismo Pulmonar.

UI/día) alcanza la máxima probabilidad de ser costo efectiva respecto de la profilaxis con warfarina a una DAP menor a US\$ 40,000. En el caso del análisis de casos de TEP evitados la diferencia se mantiene aunque no es tan grande como en el caso anterior: la DAP a la que enoxaparina 40 mg/día deja de tener una probabilidad despreciable de ser un intervención costo efectiva es alrededor de los US\$ 78,000, mientras que la profilaxis con dalteparina 5,000 UI/día alcanza ese mismo nivel de probabilidad de ser costo efectiva aproximadamente a la mitad de esta DAP.

En las evaluaciones económicas par a par de enoxaparina en comparación con warfarina (Botteman *et al.*, 2002; Saunders & Grant, 1998; O'Brien *et al.*, 1994) y de dalteparina respecto de warfarina (Dahl & Pleil, 2003), se estimó que la profilaxis con estas HBPM constituyen intervenciones costo efectivas en pacientes sometidos a cirugía de cadera. Se identificaron en la literatura publicada otras comparaciones par a par entre algunas de las alternativas antitrombóticas incluidas en el presente estudio: enoxaparina vs dalteparina (Krotenberg *et al.*, 2001; Dranitsaris *et al.*, 2009), fondaparinux vs enoxaparina (Dranitsaris *et al.*, 2004; Lundkvist *et al.*, 2007; Gordoís *et al.*, 2003; Szucs *et al.*, 2005) y heparina no fraccionada vs enoxaparina (Hawkins *et al.*, 1997). De la revisión de los resultados de estos estudios se desprende que dalteparina y fondaparinux presentan un mejor perfil farmacoeconómico con respecto a enoxaparina y sólo en la comparación con HNF enoxaparina presenta un perfil farmacoeconómico favorable.

A pesar de que no es posible realizar una comparación directa entre los resultados reportados en la literatura internacional y las estimaciones del presente estudio debido a las diferencias entre los diseños de cada uno de ellos (Mätzsch, 2000), el perfil farmacoeconómico de la profilaxis con dalteparina respecto de la profilaxis con warfarina o enoxaparina

obtenido en este estudio es consistente con el estimado en otros trabajos (Krotenberg *et al.*, 2001; Dranitsaris *et al.*, 2009; Dahl & Pleil, 2003). Esta consistencia constituye un resultado muy importante para los clínicos y tomadores de decisiones mexicanos al brindarles certidumbre ante las diversas alternativas antitrombóticas de las cuales disponen y la ausencia de evidencia del impacto económico y el bienestar que estas alternativas tendrían para las instituciones de salud y pacientes mexicanos, respectivamente.

Una limitación del presente estudio, la cual es inherente al diseño del mismo, la constituye la comparación indirecta entre las alternativas, dada la ausencia de publicaciones en la literatura internacional acerca de la comparación par a par entre varias de ellas. El mayor riesgo de este abordaje es la heterogeneidad existente entre las poblaciones y el diseño particular de cada uno de los estudios clínicos a partir de los cuales se determinó la eficacia clínica de cada alternativa. La meta-análisis realizada permitió identificar y valorar la presencia de esta heterogeneidad en la literatura seleccionada, lo que permite dar certidumbre a la comparación indirecta entre las alternativas consideradas.

Otra limitación la constituyen las diferencias entre las fases de observación activa de los estudios clínicos empleados en el meta-análisis (30 y 90 días para profilaxis y manejo de casos de ETV, respectivamente) y el horizonte temporal del presente estudio (un año), lo que llevó a considerar que las tasas de efectividad en la reducción de eventos de ETV, mortalidad por TEP e incidencia de hemorragias mayores y trombocitopenia inducida estimadas a partir del meta-análisis se mantienen a lo largo del horizonte de análisis del presente estudio.

En conclusión, dado su conocido perfil de efectividad y seguridad, así como un aceptable nivel adicional de inversión, la tromboprofilaxis y el manejo de eventos de ETV con

dalteparina (5,000 UI/día por 30 días y 200 UI/kg/día por 90 días, respectivamente), constituyen alternativas con un perfil farmacoeconómico adecuado en pacientes sometidos a cirugía de cadera en el contexto de una institución representativa del sistema de salud mexicano, como es el IMSS.

Referencias

- Ansell J, Hirsh J, Poller L et al. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126 (3 Suppl):204S–33S.
- Anderson FA, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107:19–116.
- Angulo Vázquez J, Ramírez García A, Torres Gómez LG et al. Tromboembolia pulmonar en obstetricia. *Ginecol Obstet Méx* 2004; 72: 400–6.
- Arzamendi D, Freixa X, Puig M et al. Mecanismo de acción de los fármacos antitrombóticos. *Rev Esp Cardiol Supl* 2006; 6:2H-10H.
- Banco de México. Índices de precios al consumidor y UDIS. Inflación. Disponible en: <http://www.banxico.org.mx/polmoneinflacion/estadisticas/indicesPrecios/indicesPreciosConsumidor.html> [consultado el 23Oct2009].
- Bergqvist D, Göran P, Björgell O et al. Low-molecular-weight heparin (enoxaparin) as prophylaxis against venous thromboembolism after total hip replacement. *N Engl J Med* 1996; 335:696–700.
- Botteman MF, Caprini J, Stephens JM et al. Results of an economic model to assess the cost-effectiveness of enoxaparin, a low-molecular-weight heparin, versus warfarin for the prophylaxis of deep vein thrombosis and associated long-term complications in total hip replacement surgery in the United States. *Clin Ther* 2002; 24 (11):1960–86.
- Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA et al. VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007; 98(4):756–64.
- Coldwell CW, Collis DK, Paulson R et al. Comparison of enoxaparin and warfarin for the prevention of venous thromboembolic disease after total hip arthroplasty. Evaluation during hospitalization and three months after discharge. *J. Bone Joint Surg Am* 1999; 81:932–40.
- Comp PC, Spiro TE, Friedman RJ et al. Prolonged enoxaparin therapy to prevent venous thromboembolism after primary hip or knee replacement. *J Bone Joint Surg Am* 2001; 83:336–45.
- Consejo de Salubridad General (México). Cuadro básico de medicamentos, Grupo 10: Hematología. Disponible en: http://www.csg.salud.gob.mx/descargas/pdfs/cuadro_basico/medicamentos/10.-_MED_HEMATOLOGIA.pdf [Consultado el 17ago2009].
- Dahl OE, Andreassen G, Aspelin T et al. Prolonged thromboprophylaxis following hip replacement surgery—results of a double-blind, prospective, randomised, placebo-controlled study with dalteparin (fragmin). *Thromb Haemost*. 1997; 77(1):26–31.
- Dahl OE, Pleil AM. Investment in prolonged thromboprophylaxis with dalteparin improves clinical outcomes after hip replacement. *J Thromb Haemost*. 2003 May; 1(5):896–906.
- Dranitsaris G, Stumpo C, Smith R et al. Extended dalteparin prophylaxis for venous thromboembolic events: cost-utility analysis in patients undergoing major orthopedic surgery. *Am J Cardiovasc Drugs* 2009;9(1):45–58.
- Eriksson BI, Wille-Jørgensen P, Kälebo P et al. Comparison of recombinant hirudin with a low-molecular-weight heparin to prevent thromboembolic complications after total hip replacement. *N Engl J Med* 1997; 337:1329–35.
- Eriksson BI, Bauer KA, Lassen MR, et al. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery. *N Engl J Med* 2001; 344:1298–1304.
- Eriksson BI, Kälebo P, Anthymyr BA et al. Prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after total hip replacement. *J Bone Joint Surg Am* 1991; 73:484–93.
- Eriksson BI, Kälebo P, Bergqvist D et al. Ximelagatran and melagatran compared with dalteparin for prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement: the METHRO II randomised trial. *Lancet* 2002; 360(9): 1441–7.
- Eriksson BI, Lassen MR. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with fondaparinux after hip fracture surgery. *Arch Intern Med* 2003; 163:1337–42.
- Francis CW, Pellegrini VD, Totterman S et al. Prevention of deep vein thrombosis after total hip arthroplasty. Comparison of warfarin and dalteparin. *J Bone Joint Surg Am* 1997; 79:1365–72.
- Geerts W, Berg Q, Bist D et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians evidence-based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133(6): 381–453.
- Geerts WH, Pineo GF, Heit JA et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 338S–400S.
- Gordois A, Posnett J, Borris L et al. The cost-effectiveness of fondaparinux compared with enoxaparin as prophylaxis against thromboembolism following major orthopedic surgery. *J Thromb Haemost* 2003;1(10):2167–74.
- Hamulyak K, Lensing AW, Van Der Meer J et al. Subcutaneous low molecular weight heparin for oral anticoagulants for the prevention of deep vein thrombosis in elective hip and knee replacement? *Thromb Haemost* 1995; 74: 1428–31.
- Harris WH, Salzman EW, Athanasoulis C et al. Comparison of warfarin, low molecular weight dextran, aspirin, and subcutaneous heparin in prevention of venous thromboembolism following total hip replacement. *J Bone Joint Surg Am* 1974; 56:1552–62.
- Hawkins DW, Langley PC, Krueger KP. Pharmacoeconomic model of enoxaparin versus heparin for prevention of deep vein thrombosis after total hip replacement. *Am J Health Syst Pharm* 1997; 54(10):1185–90.
- Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD et al. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2000; 160(6):761–8.
- Hull RD, Pineo GF, Francis Ch, et al. Low-molecular-weight heparin prophylaxis using dalteparin extended out-of-hospital vs. in-hospital warfarin/out-of-hospital placebo in hip arthroplasty patients: a double-blind, randomized comparison. North American Fragmin Trial Investigators. *Arch Intern Med*. 2000; 160(14): 2208–15.
- Hull RD, Pineo GF, Francis Ch et al. Low-molecular-weight heparin prophylaxis using dalteparin in close proximity to surgery vs warfarin in hip arthroplasty patients. A double-blind, randomized comparison. *Arch Intern Med* 2000; 160:2199–2207.
- Ibarra-Pérez C, Lau-Cortés E, Colmenero-Zubiate S et al. Prevalence and prevention of deep venous thrombosis of the lower extremities in high-risk pulmonary patients. *Angiology* 1988; 39(6):505–13.
- Instituto Mexicano del Seguro Social. Dirección de planeación y finanzas. Boletín de información oportuna Enero 2005; IX (1).
- Instituto Mexicano del Seguro Social. Estadísticas Médicas del Sistema Único de Información (SUI). Subsistema de Información 13 (SUI-13), Egresos hospitalarios. Sistema de Información Médico Operativa (SIMO), IMSS, México DF, 2006.

- Instituto Mexicano del Seguro Social. Estadísticas Médicas del Sistema Único de Información (SUI). Subsistema de Información 27 (SUI-27), Consulta Externa. Sistema de Información Médico Operativa (SIMO), IMSS, México DF, 2006.
- Instituto Mexicano del Seguro Social. Portal de transparencia. Compra de bienes terapéuticos. Disponible en: http://transparencia.imss.gob.mx/cns_trnsp/ncompro.aspx?c=1 [consultado el 12dic2007].
- Instituto Mexicano del Seguro Social. Población derechohabiente de Enero a Agosto de 2009. Disponible en: http://www.imss.gob.mx/dpm/dis/Tabla.aspx?ID=SCRS04_0020_01&OPC=opc04&SRV=M00-1. [Consultado el 12oct2009].
- Jadad AR, Moore RA, Carroll D et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Cont Clin Trials* 1996; 17:1-12.
- Kearon C, Kahn SR, Agnelli G et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2008; 133:454S-545S.
- Kniffin WD, Baron JA, Barrett J et al. The epidemiology of diagnosed pulmonary embolism and deep venous thrombosis in the elderly. *Arch Intern Med* 1994; 154(8):861-6.
- Krotenberg R, Adler U, Pomeranz B et al. Dalteparin vs. enoxaparin as prophylaxis for deep- vein thrombosis after total hip or knee arthroplasty. *Am J Phys Med Rehabil* 2001; 80(12):889-95.
- Lassen MR, Bauer K, Eriksson BI et al. Postoperative fondaparinux vs. preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip replacement surgery: a randomized double blind comparison. *The Lancet* 2002; 359:1715-20.
- Lassen MR, Borris LC, Anderson BS et al. Efficacy and safety of prolonged thromboprophylaxis with a low molecular weight heparin (dalteparin) after total hip arthroplasty. The Danish Prolonged Prophylaxis (DaPP) study. *Thromb Res* 1998; 89: 281-7.
- Leyvraz PF, Bachmann F, Hoek J et al. Prevention of deep vein thrombosis after hip replacement: randomised comparison between unfractionated heparin and low molecular weight heparin. *Br Med J* 1991; 303:543-8.
- Lundkvist J, Bergqvist D, Jönsson B. Cost-effectiveness of extended prophylaxis with fondaparinux compared with low molecular weight heparin against venous thromboembolism in patients undergoing hip fracture surgery. *Eur J Health Econ* 2007; 8(4):131-23.
- Mätzsch T. Thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin: economic considerations. *Haemostasis* 2000;30(suppl 2):141-5.
- Nicolaides AN, Fareed J, Kakkar AK et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism international consensus statement (Guidelines according to scientific evidence). *Int Angiol* 2006; 25(2): 101-61.
- O'Brien BJ, Anderson DR, Goeree R. Cost-effectiveness of enoxaparin versus warfarin prophylaxis against deep-vein thrombosis after total hip replacement. *Can Med Assoc J* 1994;150(7):1083-10.
- Pérez-García A, Briones-Pérez B. Tromboprolifaxis en pacientes postquirúrgicos: revisión de 1,500 casos. *Cir Ciruj* 2004;72:287-91.
- Planes A, Vochelle N, Darmon JY et al. Out of hospital prophylaxis with low molecular weight heparin in hip surgery: the French study-venographic outcome at 35 days. *Chest* 1998;114(2S): 125S-9S.
- Planes A, Vochelle N, Darmon JY et al. Risk of deep venous thrombosis after hospital discharge in patients having undergone total hip replacement: double-blind randomized comparison of enoxaparin vs. placebo. *The Lancet* 1996; 348: 224-8.
- Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1999; 82:610-9.
- Samama Ch, Muriel M, Barre J, et al. Extended venous thromboembolism prophylaxis after total hip replacement. A comparison of low-molecular-weight heparin with oral anticoagulant. *Arch Intern Med*. 2002; 162:2191-6.
- Saunders ME, Grant RE. Cost effectiveness of low-molecular weight heparin versus warfarin following hip replacement surgery. *J Natl Med Assoc* 1998;90 (11):677-80.
- Secretaría de Hacienda y Crédito Público (México). Servicio de Administración Tributaria. Tipo de cambio del dólar americano. Disponible en: http://www.sat.gob.mx/sitio_internet/asistencia_contribuyente/informacion_frecuente/tipo_cambio/ [consultado el 30nov2009].
- Secretaría de la Función Pública (México). Fallos de adquisición de bienes a nivel federal y estatal. Disponible en: www.compranet.gob.mx [consultado el 12dic 2007].
- Sigler L, Romero T, Meillon LA et al. Tromboembolia pulmonar en un período de 10 años. *Rev Med IMSS* 1996;34:7-11.
- Sigler-Morales L, Castañeda-Gaxiola R, Vázquez V et al. Mortalidad por enfermedad tromboembólica venosa en México durante 1997. *Rev Mex Angiol* 2002; 30:125-8.
- Sullivan SD, Kahn SR, Davidson BL et al. Measuring the outcomes and pharmacoeconomic consequences of venous thromboembolism prophylaxis in major orthopaedic surgery. *Pharmacoeconomics* 2003; 21 (7): 477-96.
- Szucs TD, Kaiser WE, Mahler F et al. Thromboembolic prophylaxis with fondaparinux in major orthopaedic surgery: outcomes and costs. *Heart Drug* 2005;5:121-30.
- Torholm C, Broeng L, Jorgensen PS et al. Thromboprophylaxis by low molecular weight heparin elective hip surgery. A placebo controlled study. *J Bone Joint Surg Br* 1991;73:434-8.
- Turpie A, Bauer KA, Eriksson BI et al. Postoperative fondaparinux vs. postoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after elective hip-replacement surgery : a randomized double blind trial. *The Lancet* 2002; 359:1721-6.
- Villagómez AJ, Carrillo-Esper R, Alcántar-Luna E et al. Guías para el diagnóstico, prevención y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa. *Rev Mex Anest* 2006;29 (supl 2): s303-34.
- White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:14-18.

Há diferenças entre avaliação de tecnologias em saúde de dispositivos médicos e de medicamentos?

Are there differences between healthcare technology assessment for devices and for drugs?

Mario Giorgio Saggia

Introdução

Nos últimos anos o campo de avaliação de tecnologias em saúde (ATS) no Brasil tem se tornado bastante ativo e vem ganhado espaço. Tivemos o lançamento do Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias e Saúde – BRATS (ANVISA, 2006), a criação da Comissão para Incorporação de Tecnologias – CITEC pelo Ministério da Saúde (Ministério da Saúde, 2006), o lançamento da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (REBRATS, 2007), a publicação das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias para o Ministério da Saúde (Brasil, 2009), o estabelecimento do Instituto de Avaliação de Tecnologias em Saúde (IATS, 2009) e, recentemente, a Resolução Normativa 211 da Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS, que formaliza a conexão nesse campo entre a ANS e a CITEC (ANS, 2010).

Como consequência, as avaliações de tecnologias em saúde têm se tornado cada vez mais frequentes e mais utilizadas pelos tomadores de decisão. Contudo, poucas avaliações de tecnologias em saúde têm focado em dispositivos médicos. Consulta ao site da CITEC indica que há 182 avaliações de tecnologias em saúde em andamento e que, desse total, aproximadamente 20% são de dispositivos médicos (CITEC, 2010).

Há diferenças?

Especialistas em Economia da Saúde afirmam que as diretrizes para avaliação de tecnologias em saúde disponíveis foram estabelecidas tendo em mente a avaliação econômica em saúde de medicamentos (Drummond *et al.*, 2009). Por essa razão, a condução de uma avaliação econômica de dispositivos médicos traz consigo desafios que não foram previstos pelas diretrizes correntes em avaliação de tecnologias em saúde (ATS).

Drummond e cols. sugerem algumas razões pelas quais dispositivos médicos são diferentes de medicamentos. Dentre elas, a dificuldade da realização de estudos clínicos aleatórios. É mais difícil realizar estudos duplo-cegos para dispositivos médicos, os pacientes podem ser relutantes em entrarem em um estudo clínico que compare um procedimento cirúrgico invasivo com um minimamente invasivo, por exemplo.

Além disso, a eficácia do dispositivo médico depende não só do dispositivo, mas também de como ele é utilizado. Há uma curva de aprendizado associada ao uso do dispositivo, particularmente aqueles utilizados em cirurgia. Portanto, um estudo clínico aleatório comparando um procedimento cirúrgico tradicional com um novo procedimento envolvendo um dispositivo médico pode, no final, demonstrar diferenças de experiência entre realizar o procedimento antigo *versus* o novo em vez das diferenças clínicas entre os procedimentos. Por outro lado, medicamentos são um exemplo de tecnologia pronta para o uso, isto é, desde que sejam dados na dose certa, a eficácia resulta somente da droga e não da pessoa que a administra.

Também consideram que a extrapolação de evidências de um dispositivo médico para outro pode, no curto prazo, parecer atrativo, mas essa redução de barreira para novos competidores pode impactar na segurança do paciente, pois a evidência de segurança de longo prazo de um produto pode não ser atribuída a todos os produtos similares. Diferentes dispositivos médicos, mesmo tendo a mesma indicação ou desfecho, podem ter diferentes propriedades físicas ou modos de ação, os quais não devem ser generalizados sem evidência clínica adequada.

Os autores sugerem também que é mais provável que os preços de dispositivos médicos mudem com o passar do tempo devido à entrada de novos produtos no mercado ou pela forma como as compras são feitas no setor saúde. Por outro

Recebido em: 05/04/2010 / Aprovado para publicação em: 10/05/2010

1. Departamento de Economia da Saúde, Johnson & Johnson Medical Brasil

Contato: Mario Giorgio Saggia – Rua Gerivatiba, 207 – 12o. andar, São Paulo – SP, 05501-900 – Tel.: 11 3030 1291 – Fax: 11 3030 1110 – E-mail: msaggia@its.jnj.com

lado, assim que o preço de uma droga é negociado, ele tende a se manter no mesmo patamar até que a patente expire. Tais fatos impactam diretamente nas avaliações de custo-efetividade dessas tecnologias.

Taylor e Iglesias (2009) indicam que, diferentemente de drogas, a verificação dos benefícios clínicos e de custo-efetividade de dispositivos médicos irá depender mais frequentemente das análises de dados de estudos observacionais. Também mencionam a curva de aprendizado do operador do dispositivo médico, e que isso pode distorcer os desfechos do estudo clínico caso a análise não considere explicitamente os efeitos do aprendizado. Segundo os autores, as diretrizes de agências de ATS atualmente não fazem distinção na abordagem utilizada para julgamento científico das evidências clínicas de drogas e de dispositivos médicos. Um importante passo seria a comunidade de ATS desenvolver métodos para incorporar as considerações de temas específicos para dispositivos médicos na sua avaliação clínica e de custo-efetividade.

Konstan e cols. (2003) afirmam que os efeitos clínicos de um dispositivo médico podem ser altamente dependentes das habilidades do médico. Assim que suas habilidades evoluem, a eficácia observada do dispositivo pode melhorar. Dispositivos médicos também apresentam desafios no desenho de estudos clínicos. Um exemplo é a dificuldade de encontrar número suficiente de pacientes para a realização de grandes estudos clínicos. Para ilustrar, os autores citam o caso de dispositivos de assistência ventricular no qual tais limitações clínicas, aliadas às restrições financeiras para o desenvolvimento desses dispositivos, levaram ao uso de inovações nos desenhos dos estudos, como a aceitação de valores de *P* maiores que 0,05. Os autores concluem que os programas de desenvolvimento clínico devem ser desenhados sob a luz dos desafios colocados pelos dispositivos médicos que são originados pela sua natureza evolutiva e as realidades de limitação de desenho de estudos.

Späth e Taboulet (2005) questionam a viabilidade de aplicar os mesmos padrões de estudos clínicos de medicamentos para dispositivos médicos, por exemplo, inadequação de uso de placebo, formato duplo-cego e dificuldade de incluir um número grande de pacientes. Outro ponto é que a efetividade do dispositivo médico depende do operador (profissional de saúde ou paciente), e pode mudar com o tempo, tão logo o operador ganhe experiência.

Conclusão

Os estudos desses autores sugerem que há diferenças na condução de avaliação de tecnologias em saúde entre dispositivos médicos e medicamentos, principalmente no julgamento científico das evidências clínicas a serem consideradas para as avaliações econômicas. Esse é um tema importante que merece amplo debate pela comunidade de ATS no Brasil, a fim de que uma abordagem local seja construída. Enquanto isso, um caminho para as atuais avaliações econômicas em saúde para dispositivos médicos seria considerar as recomendações metodológicas internacionais, a exemplo do que foi feito no Brasil para medicamentos antes da edição das diretrizes brasileiras para ATS.

Referências bibliográficas

- ANS – Agência Nacional de Saúde Suplementar. Resolução Normativa 211 da Agência Nacional de Saúde Suplementar de 11 de janeiro de 2010.
- ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias e Saúde, Ano 1 nº 1, Junho, 2006.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. Ministério da Saúde; 2009.
- CITEC. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/tecnologias_analise_03_11.pdf. Acessado em 10 de março de 2010.
- Drummond M, Griffin A, Tarricone R. Economic Evaluation for Devices and Drugs – Same or Different? *Value in Health* 2009; 12(4):402-3.
- IATS – Instituto de Avaliação de Tecnologias em Saúde. Disponível em: <http://www.iats.com.br/>. Acessado em 10 de março de 2010.
- Konstan MA, Pina I, Lindenfeld J, Packer M. A Device Is Not a Drug. *Journal of Cardiac Failure* 2003; 9(3):155-7.
- Ministério da Saúde. Portaria 3.323 de 27 de dezembro de 2006.
- REBRATS – Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde. Disponível em: <http://200.214.130.94/rebrats/index.html>. Acessado em 10 de março de 2010.
- Späth HM, Taboulet F. Economic evaluation of medical devices in France: a challenge for health economists. *Value in Health* 2005; 8(6):A71.
- Taylor RS, Iglesias CP. Assessing the Clinical and Cost-Effectiveness of Medical Devices and Drugs: Are They That Different? *Value in Health* 2009; 12(4):404-6.

Brasil sediará HTAi 2011 de 25 a 29 de junho no Hotel Intercontinental – Rio

Pela primeira vez, o encontro da Sociedade Internacional *Health Technology Assessment International* – HTAi será realizado na América Latina, em especial no Brasil, na cidade do Rio de Janeiro.

A 8ª edição do Encontro HTAi será a oportunidade para ampliar a comunidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) do Brasil. Além disso, será um espaço importante para pesquisadores, profissionais de saúde e gestores compartilharem experiências e conhecimentos

sobre as melhores práticas em ATS para o processo de decisão em saúde.

Este evento tem como objetivo apoiar o desenvolvimento, o uso e a disseminação da ATS no mundo, como meio de promover a incorporação de inovações efetivas e a alocação eficiente de recursos.

A abertura para submissão de resumos e para os painéis das seções paralelas ocorrerá em 06/09/2010.

Mais informações em: <http://www.htai2011.org/>

Simpósio Internacional de Economia da Saúde Discute a Sustentabilidade do Setor Saúde

O Centro Paulista de Economia da Saúde (Cpes) promoveu, de 27 a 29 de abril, o 9º Simpósio Internacional de Economia da Saúde, realizado na cidade de São Paulo. Reunindo pesquisadores de todas as regiões do Brasil e das mais diversas áreas de atuação (médicos, economistas, farmacêuticos, entre outros) e com a participação de palestrantes de referência nacional e internacional, o simpósio teve como foco a sustentabilidade do setor saúde.

A abertura foi realizada pelo diretor do Cpes, Dr. Marcos Ferraz, que mostrou a importância da aplicação e integra-

ção dos três pilares: ambiental, social e econômico, para que se alcance a sustentabilidade do sistema de saúde. Ferraz também destacou que os investimentos atuais no Brasil são equivalentes ao que se investia nos países desenvolvidos na década de 80 e que os indicadores sociais do nosso país são semelhantes aos indicadores que esses países apresentavam na década de 70. O diretor do Cpes lembrou os desafios a serem superados no futuro, bem como a necessidade de aumento da força produtiva em nosso país.

V JORNADA NACIONAL DE ECONOMIA DA SAÚDE II JORNADA DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE DO IMIP

15 a 17 de setembro de 2010

Financiamento e Gestão da Saúde: dois desafios, duas dimensões

IMIP – Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira, Recife, PE

A V Jornada Nacional de Economia da Saúde será realizada em conjunto com a II Jornada de Avaliação de Tecnologias de Saúde do IMIP – Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira, no Recife, PE. Fará parte das comemorações do cinquentenário da instituição. Pretende-se dar continuidade à tradicional abordagem de amplo leque temático, desta vez colocando em contraponto duas macro-questões da Economia da Saúde:

- Financiamento: economia política da saúde; alocação de recursos entre esferas de governo.
- Gestão: modelos de gestão de prestadores de serviços; papel da avaliação de tecnologias de saúde na gestão de serviços de saúde; políticas de institucionalização da inovação, avaliação e incorporação de tecnologias de saúde; instrumentos econômico-financeiros da gestão de serviços de saúde.

A programação prevê ainda a apresentação de trabalhos. Espera-se também contar com pesquisadores e conferencistas do Brasil e do exterior, capazes de propiciar a transferência de conhecimentos científicos.

Informações: www.abresbrasil.org.br

Local: Best Western Manibu Recife Hotel
Av. Conselheiro Aguiar, 919 Recife – PE

AVALIAÇÕES DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE NO BRASIL: DA TEORIA À PRÁTICA

5 - 7 de agosto de 2010

ISPOR 3rd Brazilian Chapter
AMCHAM São Paulo

Local: Câmara Americana de Comércio de São Paulo
Rua da Paz, 1.431
São Paulo - SP

XV CONGRESO INTERNACIONAL DEL CLAD SOBRE LA REFORMA DEL ESTADO Y DE LA ADMINISTRACIÓN PÚBLICA

9 - 12 de noviembre de 2010

Local: Santo Domingo, República Dominicana

Website: <http://pti.clad.org/congreso-clad>

V CONBRASS – CONGRESSO BRASILEIRO DE AUDITORIA EM SISTEMAS DE SAÚDE

21 a 23 de Outubro de 2010

O V CONBRASS – Congresso Brasileiro de Auditoria em Sistemas de Saúde contará em sua abertura oficial com a presença do Secretário Municipal de Saúde de Fortaleza-CE, Dr. Alexandre Mont'alverne e do Diretor Executivo do Hospital do Câncer do Ceará Dr. Sérgio Juaçaba, entre outros convidados.

Em sua quinta edição, o CONBRASS é um evento dirigido aos formadores de opinião e decisores da área de auditoria em saúde e este ano seu tema central será Soluções em Auditoria.

Haverá também a edição do IV Prêmio CONBRASS, que premiará os três melhores trabalhos apresentados e selecionados pela Comissão Científica, bem como entrega do troféu e de prêmios em dinheiro aos ganhadores.

Local: Hotel Praia Centro
Av. Monsenhor Tabosa, 740
Praia de Iracema – Fortaleza – CE

Website: www.conbrass.com.br

Esta revista está chegando
às suas mãos, graças ao
patrocínio institucional
das seguintes empresas:

*This journal is arriving at your hands
thanks to the following companies
institutional sponsorship:*



Inovando em saúde

