



Dossiê de Evidências Econômicas –

Análise de Custo-Efetividade

Medicamentos Biológicos para o Tratamento de Pacientes Adultos
com Retocolite Ulcerativa Moderada a Grave

Desenvolvido por: Janssen-Cilag Farmacêutica

Submetido para: Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS)

Submetido em: 02 de Maio de 2019

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| 1. Objetivo | 5 |
| 2. População alvo | 5 |
| 3. Horizonte temporal | 5 |
| 4. Perspectiva da análise..... | 5 |
| 5. Intervenção e Comparador | 5 |
| 6. Desconto | 6 |
| 7. Desfechos..... | 6 |
| 8. Estrutura do modelo | 6 |
| 9. Mensuração de parâmetros | 8 |
| 10. Uso de recursos | 11 |
| 10.1 Custo por estado de transição..... | 14 |
| 11. Resultados | 15 |
| 11.1 Análise de sensibilidade probabilística | 16 |
| 11.2 Análise de sensibilidade determinística | 17 |
| 12. CONSIDERAÇÕES FINAIS | 19 |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 20 |
| ANEXO 1 | 22 |
| ANEXO 2..... | 23 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 1. Probabilidades de transição | 8 |
| Tabela 2. Posologia das terapias utilizadas | 11 |
| Tabela 3. Doses e administrações por ciclo - Biológicos..... | 11 |
| Tabela 4. Doses e administrações – Terapia convencional..... | 12 |
| Tabela 5. Custos de tratamento medicamentoso | 12 |
| Tabela 6. Custo por procedimento | 12 |
| Tabela 7. Quantidade de recursos por ciclo | 13 |
| Tabela 8. Gastos com recursos por estado de saúde | 13 |
| Tabela 9. Custos por procedimentos adicionais | 13 |
| Tabela 10. Custo (R\$) por ciclo para cada estado de transição | 15 |
| Tabela 11. RCEI para cirurgias evitadas..... | 16 |
| Tabela 12. Variação de DSA..... | 17 |
| Tabela 13. Resultados de DSA..... | 18 |
| Tabela 14. Índice de atividade inflamatória de RCU de acordo com os critérios de Truelove e Witts..... | 22 |
| Tabela 15. Índice de gravidade da RCU de acordo com o escore da clínica Mayo | 22 |
| Tabela 16. Microcusteio para infusão endovenosa | 23 |
| Tabela 17. Microcusteio para infusão por via port-a-cath® | 24 |
| Tabela 18. Microcusteio de hospitalização por 7 dias – <i>Flare-up</i> | 24 |

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1. Estrutura do modelo econômico..... | 7 |
| Figura 2. Plano de custo-efetividade..... | 17 |
| Figura 3. Gráfico tornado | 19 |

EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

Análise de custo-efetividade

1. OBJETIVO

Avaliar a relação de custo por unidade de eficácia (custo-efetividade) dos medicamentos biológicos para o tratamento de pacientes adultos com RCU moderada a grave.

2. POPULAÇÃO ALVO

Pacientes adultos com RCU moderada a grave atendidos no setor de saúde suplementar.

3. HORIZONTE TEMPORAL

Um horizonte temporal de 5 anos foi determinado como adequado para o estudo da doença.

4. PERSPECTIVA DA ANÁLISE

A perspectiva adotada foi a do sistema suplementar de saúde brasileiro, na qual foram incluídos os custos diretos cobertos pelo ROL de procedimentos da ANS.

5. INTERVENÇÃO E COMPARADOR

As intervenções do modelo são os medicamentos biológicos com indicação para a doença estudada: infliximabe, adalimumabe, golimumabe e vedolizumabe. O comparador utilizado foi o denominado como terapia convencional, abrangendo mesalazina, sulfassalazina, prednisona, azatioprina, mercaptopurina, hidrocortisona e ciclosporina. Mesmo não sendo coberta pelo ROL da ANS a terapia convencional foi utilizada no modelo por se apresentar no braço comparador como terapia adicional ao placebo, em alguns estudos clínicos.

6. DESCONTO

Uma taxa de desconto anual de 5% foi aplicada para custos e desfechos, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicadas pelo Ministério da Saúde (1).

7. DESFECHOS

Número de cirurgias evitadas foi o desfecho utilizado no modelo de custo-efetividade. Os custos diretos considerados no modelo foram aqueles cobertos pelo ROL da ANS, tais como custos de tratamento com as terapias selecionadas, visitas médicas e procedimentos. Custos indiretos, como aqueles relacionados à perda de produtividade do paciente por conta da patologia, não foram contemplados na análise, conforme preconizado pelas diretrizes para elaboração de avaliações econômicas em saúde publicadas pelo Ministério da Saúde (1). O resultado foi obtido através da razão de resposta pelo custo total de tratamento.

A diferença de efetividade entre intervenção e comparador foi definida através da equação de razão de custo-efetividade incremental (RCEI) descrita abaixo:

$$RCEI = \frac{CUSTO_{bio} - CUSTO_{convencional}}{Efetividade_{bio} - Efetividade_{convencional}}$$

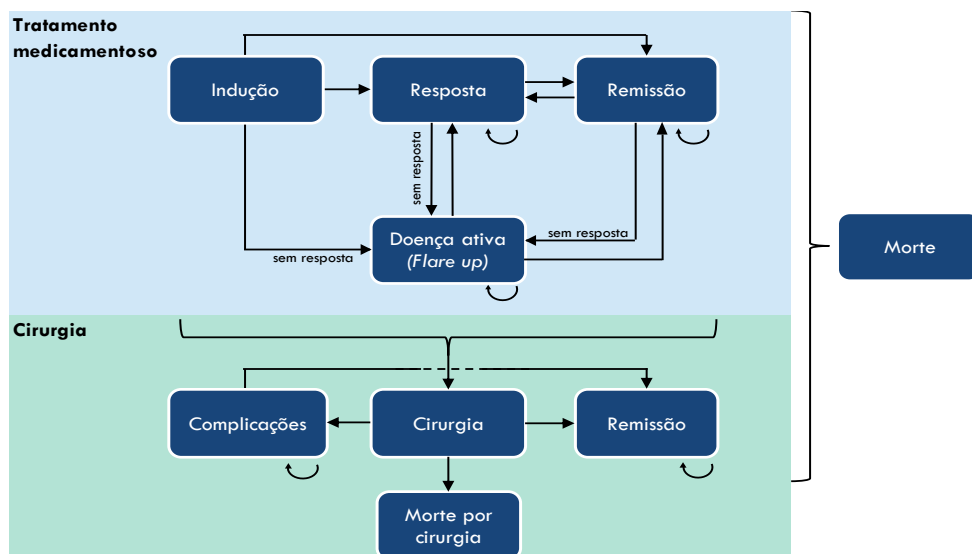
bio: medicamentos biológicos; convencional: terapia convencional

8. ESTRUTURA DO MODELO

O modelo construído para esta análise foi baseado no apresentado para o NICE ID695 de biológicos vs. terapia convencional (

Figura 1) (2). Entretanto, o último determina a utilização de biológicos em 1ª linha e de terapia convencional após falha, diferente desta análise que faz a comparação entre os tratamentos concomitantemente.

Figura 1. Estrutura do modelo econômico



A duração de cada ciclo é de oito semanas dentro do horizonte de 5 anos, totalizando 33 ciclos. As probabilidades de transição do modelo baseiam-se nos pacientes exibirem resposta, não resposta ou remissão. Os critérios de resposta e remissão estão de acordo com o escore de Mayo (Tabela 15 - ANEXO 1), definido nos estudos clínicos. Remissão foi definida como um escore ≤ 2 sem subescore individual >1 . Resposta foi definida como uma diminuição do valor basal do valor total do escore de Mayo de até 3 pontos e pelo menos 30%, juntamente com uma diminuição do subescore para de sangramento retal de pelo menos 1 ponto ou um subescore absoluto de sangramento retal de 0 ou 1. Pacientes sem resposta são aqueles que não se encaixam em nenhum dos dois critérios acima citados.

Todos os pacientes entram e ficam por um ciclo no estado de indução, podendo responder ao tratamento, apresentar remissão ou não responderem e ir para um estado agudo da doença (doença ativa ou *flare up*). A mesma situação de resposta, remissão e não resposta é mostrada neste estado de transição. Para todos estes estados existe uma probabilidade do paciente necessitar cirurgia (colectomia). Uma vez no estado de cirurgia são aplicadas probabilidades de se apresentar complicações, remissão ou morte relacionada a cirurgia. Para todos os estados de transição, exceto de morte por cirurgia, existe uma probabilidade de morte de acordo com a tábua de mortalidade geral do IBGE de 2017 (3). Foi realizado o ajuste de meio ciclo.

9. MENSURAÇÃO DE PARÂMETROS

As probabilidades de resposta e remissão do tratamento foram obtidas no relatório do NICE ID695 que avalia o tratamento de adalimumabe, golimumabe e infliximabe em pacientes com RCU moderada a grave. As probabilidades de vedolizumabe foram assumidas como as mesmas de adalimumabe. Os estados de transição foram divididos entre 1º ano e 2º e demais anos, visto que as probabilidades de transição são diferentes entre estes períodos.

Os custos foram calculados utilizando como referência a tabela CMED (4) de janeiro de 2019, SIMPRO de 2018 (5), D-TISS de 2018 (6) e CBHPM de 2016 (7).

Os dados de eficácia retratados na forma de probabilidade de transição no modelo estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Probabilidades de transição

| De/Para | Ind. | Resp | Rem | Flare up | Cir. | Compl | Rem. Cir. | Morte cir. |
|-----------------------------|------|------|------|----------|-------|-------|-----------|------------|
| Terapia convencional | | | | | | | | |
| Indução | 0 | 0,26 | 0,10 | 0,57 | 0,074 | 0 | 0 | 0 |
| Resposta (1º ano) | 0 | 0,27 | 0,21 | 0,45 | 0,074 | 0 | 0 | 0 |
| Remissão (1º ano) | 0 | 0,18 | 0,47 | 0,28 | 0,074 | 0 | 0 | 0 |
| Flare up (1º ano) | 0 | 0,10 | 0,05 | 0,78 | 0,074 | 0 | 0 | 0 |
| Cirurgia | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,20 | 0,77 | 0,03 |
| Complicações | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,20 | 0,80 | 0 |
| Remissão Cirurgia | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1,00 | 0 |
| Morte cirurgia | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1,00 |
| Resposta (2º+ ano) | 0 | 0,37 | 0,29 | 0,27 | 0,074 | 0 | 0 | 0 |
| Remissão (2º+ ano) | 0 | 0,30 | 0,54 | 0,09 | 0,074 | 0 | 0 | 0 |
| Flare up (2º+ ano) | 0 | 0,02 | 0,02 | 0,89 | 0,074 | 0 | 0 | 0 |
| Infliximabe | | | | | | | | |
| Indução | 0 | 0,35 | 0,36 | 0,25 | 0,038 | 0 | 0 | 0 |
| Resposta (1º ano) | 0 | 0,28 | 0,29 | 0,39 | 0,038 | 0 | 0 | 0 |
| Remissão (1º ano) | 0 | 0,17 | 0,51 | 0,28 | 0,038 | 0 | 0 | 0 |
| Flare up | 0 | 0,10 | 0,05 | 0,81 | 0,038 | 0 | 0 | 0 |
| Cirurgia | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,20 | 0,77 | 0,03 |
| Complicações | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,20 | 0,80 | 0 |

| De/Para | Ind. | Resp | Rem | Flare up | Cir. | Compl | Rem. Cir. | Morte cir. |
|---------------------------------|------|------|------|-------------|-------|-------|--------------|---------------|
| Remissão | | | | | | | | |
| Cirurgia | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1,00 | 0 |
| Morte cirurgia | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1,00 |
| Resposta (2º+ ano) | 0 | 0,34 | 0,41 | 0,21 | 0,038 | 0 | 0 | 0 |
| Remissão (2º+ ano) | 0 | 0,16 | 0,61 | 0,19 | 0,038 | 0 | 0 | 0 |
| Flare up (2º+ ano) | 0 | 0,02 | 0,02 | 0,92 | 0,038 | 0 | 0 | 0 |
| Adalimumabe/Vedolizumabe | | | | | | | | |
| Indução | 0 | 0,32 | 0,19 | 0,45 | 0,038 | 0 | 0 | 0 |
| Resposta (1º ano) | 0 | 0,26 | 0,23 | 0,47 | 0,038 | 0 | 0 | 0 |
| Remissão (1º ano) | 0 | 0,17 | 0,41 | 0,39 | 0,038 | 0 | 0 | 0 |
| Flare up | 0 | 0,10 | 0,05 | 0,81 | 0,038 | 0 | 0 | 0 |
| Cirurgia | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,20 | 0,77 | 0,03 |
| Complicações | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,20 | 0,80 | 0 |
| Remissão | | | | | | | | |
| Cirurgia | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1,00 | 0 |
| Morte cirurgia | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1,00 |
| Resposta (2º+ ano) | 0 | 0,33 | 0,22 | 0,41 | 0,038 | 0 | 0 | 0 |
| Remissão (2º+ ano) | 0 | 0,08 | 0,83 | 0,05 | 0,038 | 0 | 0 | 0 |
| Flare up (2º+ ano) | 0 | 0,02 | 0,02 | 0,92 | 0,038 | 0 | 0 | 0 |
| Golimumabe | | | | | | | | |
| Indução | 0 | 0,33 | 0,22 | 0,41 | 0,038 | 0 | 0 | 0 |
| Resposta (1º ano) | 0 | 0,29 | 0,31 | 0,37 | 0,038 | 0 | 0 | 0 |
| Remissão (1º ano) | 0 | 0,14 | 0,69 | 0,14 | 0,038 | 0 | 0 | 0 |
| Flare up | 0 | 0,10 | 0,05 | 0,81 | 0,038 | 0 | 0 | 0 |
| Cirurgia | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,20 | 0,77 | 0,03 |
| Complicações | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,20 | 0,80 | 0 |
| Remissão | | | | | | | | |
| Cirurgia | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1,00 | 0 |
| Morte cirurgia | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1,00 |
| Resposta (2º+ ano) | 0 | 0,35 | 0,35 | 0,26 | 0,038 | 0 | 0 | 0 |
| Remissão (2º+ ano) | 0 | 0,16 | 0,52 | 0,28 | 0,038 | 0 | 0 | 0 |
| Flare up | 0 | 0,02 | 0,02 | 0,92 | 0,038 | 0 | 0 | 0 |

| De/Para | Ind. | Resp | Rem | Flare up | Cir. | Compl | Rem. Cir. | Morte cir. |
|-----------|------|------|-----|-------------|------|-------|--------------|---------------|
| (2º+ ano) | | | | | | | | |

Ind.: indução; resp: resposta; cir.: cirurgia; compl.: complicações; rem.: remissão

A metanálise publicada por Narula et al. (2016) (8) faz a comparação de infliximabe com ciclosporina. Os resultados agrupados de probabilidade de colectomia em 12 meses para infliximabe e ciclosporina foram 20,7% e 36,8%, respectivamente. Para este modelo foi assumida uma probabilidade igual para todos os biológicos considerando o valor do estudo para infliximabe e para todos de terapia convencional o valor de ciclosporina. Para ajustar a probabilidade acumulada de 52 semanas (12 meses) para 8 semanas (duração do ciclo), primeiramente esta probabilidade foi transformada em taxa e depois em probabilidade novamente através das seguintes fórmulas:

$$Taxa = \frac{-\ln(1 - p)}{t}$$

$$Probabilidade = 1 - \exp^{(1-rt)}$$

r= taxa; t=tempo; p=probabilidade

Ajustando para 8 semanas a probabilidade de colectomia por ciclo é de 0,074 para terapia convencional e 0,038 para biológicos.

Foi estimado que 20% dos pacientes apresentariam complicações após colectomia e que 20% continuariam apresentando estas complicações de forma sistêmica durante o decorrer do tempo horizonte. O restante dos pacientes apresentaria remissão da doença.

Uma probabilidade de mortalidade estimada através da tabela de mortalidade do IBGE (2017) (3) foi aplicada a cada ciclo do modelo. A tabela com as probabilidades por idade e por ciclo estão apresentadas no ANEXO 2. Além disso foi considerada uma probabilidade de morte por cirurgia de 0,03 por ciclo retirada do relatório NICE ID695 (2).

10. USO DE RECURSOS

As posologias dos biológicos utilizados no modelo estão apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2. Posologia das terapias utilizadas

| Medicamento | Posologia | Fonte |
|--------------|---|-------|
| Infliximabe | 5mg/kg nas semanas 0, 2 e 6. Depois a cada 8 semanas | Bula |
| Adalimumabe | 160mg na semana 0. 80mg na semana 2. Após, 40mg a cada 2 semanas | Bula |
| Vedolizumabe | 300mg nas semanas 0, 2 e 6. Depois a cada 8 semanas | Bula |
| Golimumabe | 200mg na semana 0. 100mg na semana 2. Após, 50mg a cada 4 semanas | Bula |

As doses foram divididas entre indução, manutenção e crise aguda (*flare-up*). O peso médio para o cálculo das doses foi de 70kg. A Tabela 3 apresenta o total em mg de cada biológico para cada período. Visto que o período de indução do golimumabe é menor do que o tamanho do ciclo proposto no modelo, o período de indução deste medicamento agrega as doses de indução e uma de manutenção.

Tabela 3. Doses e administrações por ciclo - Biológicos

| | Indução | | Manutenção | | Flare-up | |
|--------------|-----------------|-----|-----------------|-----|-----------------|-----|
| | Dose total (mg) | Adm | Dose total (mg) | Adm | Dose total (mg) | Adm |
| Infliximabe | 1050 | 3 | 350 | 1 | 700 | 1 |
| Adalimumabe | 360 | 5 | 160 | 4 | 320 | 8 |
| Vedolizumabe | 900 | 3 | 300 | 1 | 600 | 2 |
| Golimumabe | 350 | 2 | 100 | 2 | 100 | 2 |

Adm: quantidade administrações

Como os medicamentos de terapia convencional são de administração oral não há cobertura no ROL de procedimentos. Porém os pacientes que entram no estado de *flare-up* ficam hospitalizados por 7 dias para receber hidrocortisona ou ciclosporina intravenoso, em uma proporção estimada de 70% hidrocortisona e 30% ciclosporina. A Tabela 4 mostra a dose total neste estado de transição.

Tabela 4. Doses e administrações – Terapia convencional

| Terapia convencional | Flare up (por ciclo) | |
|----------------------|----------------------|----------------|
| | Dose total (mg) | Administrações |
| Hidrocortisona | 2100 | 7 |
| Ciclosporina | 1960 | 7 |

Os custos com biológicos e terapia convencional estão apresentados na Tabela 5.

Tabela 5. Custos de tratamento medicamentoso

| | Indução (R\$) | | Manutenção (R\$) | | Flare-up (R\$) | |
|---|---------------|--------|------------------|--------|----------------|----------|
| | Aquisição | Adm | Aquisição | Adm | Aquisição | Adm |
| Biológicos | | | | | | |
| Infliximabe | 33.419,72 | 212,25 | 11.139,91 | 70,75 | 22.279,81 | 70,75 |
| Adalimumabe | 34.577,55 | 353,75 | 15.367,80 | 283,00 | 30.735,60 | 566,00 |
| Vedolizumabe | 41.767,26 | 212,25 | 13.922,42 | 70,75 | 27.844,84 | 141,50 |
| Golimumabe | 25.948,72 | 141,50 | 7.413,92 | 141,50 | 7.413,92 | 141,50 |
| Terapia convencional intravenosa (apenas hospitalização) | | | | | | |
| Hidrocortisona | - | - | - | - | 63,84 | 3.837,47 |
| Ciclosporina | - | - | - | - | 9.018,16 | 3.837,47 |

Adm: Custo de administrações

O relatório do NICE ID695 apresenta uma tabela de uso de recursos anual em diferentes estados de transição. Os recursos anuais foram transformados para representar a duração de cada ciclo, 8 semanas. Os custos por recurso utilizado estão mostrados na Tabela 6. A Tabela 7 apresenta a quantidade de recursos por ciclo e estado de transição e a

Tabela 8 os custos inferidos.

Tabela 6. Custo por procedimento

| Procedimento | Custo | Fonte |
|-----------------------------------|-----------|----------------|
| Colonoscopia de emergência | R\$439,34 | D-TISS (6) |
| Colonoscopia eletiva | R\$276,32 | D-TISS (6) |
| Visita médica | R\$73,48 | D-TISS (6) |
| PCR | R\$42,51 | CBHPM 2016 (7) |

Tabela 7. Quantidade de recursos por ciclo

| Componente | Remissão | Resposta | Sem resposta | Cirurgia - remissão | Cirurgia – complicações |
|-----------------------------------|----------|----------|--------------|---------------------|-------------------------|
| Colonoscopia de emergência | 0,000 | 0,038 | 0,115 | 0,077 | 0,020 |
| Colonoscopia eletiva | 0,031 | 0,077 | 0,307 | 0,192 | 0,100 |
| Visita médica | 0,307 | 0,690 | 0,997 | 0,230 | 0,268 |
| PCR | 0,499 | 0,598 | 0,997 | 0,230 | 0,499 |

Tabela 8. Gastos com recursos por estado de saúde

| Componente | Remissão | Resposta | Sem resposta | Cirurgia - remissão | Cirurgia – complicações |
|-----------------------------------|-----------------|------------------|------------------|---------------------|-------------------------|
| Colonoscopia de emergência | R\$- | R\$16,85 | R\$50,55 | R\$33,70 | R\$8,76 |
| Colonoscopia eletiva | R\$8,48 | R\$21,20 | R\$84,79 | R\$52,99 | R\$27,56 |
| Visita médica | R\$22,55 | R\$50,73 | R\$73,28 | R\$16,91 | R\$19,73 |
| PCR | R\$21,20 | R\$25,44 | R\$42,39 | R\$9,78 | R\$21,20 |
| TOTAL | R\$52,22 | R\$114,22 | R\$251,02 | R\$113,39 | R\$77,24 |

Outros custos utilizados no modelo estão apresentados na Tabela 9.

Tabela 9. Custos por procedimentos adicionais

| Procedimento | Custo | Fonte |
|---|--------------|--------------------------------------|
| Terapia imunobiológica subcutânea (por sessão) ambulatorial | R\$70,75 | D-TISS (6) |
| Terapia imunobiológica intravenosa (por sessão) ambulatorial | R\$344,54 | D-TISS (6) |
| Terapia intravenosa* | R\$548,21 | Estimativa com valores da SIMPRO (5) |
| Colectomia | R\$26.500,00 | Hospital Samaritano (9) |
| Complicação pós-cirurgia - Sepses | R\$38.867,60 | Barreto, 2016 (10) |
| Hospitalização para manejo de <i>flare-up</i>* | R\$6.364,63 | Estimativa com valores da SIMPRO(5) |

*Microcusteio apresentado no ANEXO 2

Dentro do estado de complicações pós colectomia existe uma probabilidade de 9,3% dos pacientes apresentarem sepse e 54,0% dos pacientes terem necessidade de realizar uma outra cirurgia relacionada a colectomia segundo o estudo de Loftus *et al.* (2009) (11).

10.1 Custo por estado de transição

Indução

Neste estado de transição foram considerados os custos de tratamento biológico de indução de acordo com as doses apresentadas.

Manutenção

Para os biológicos foram considerados os custos de tratamento de manutenção e os custos de recursos usados em resposta ao tratamento. Para a terapia convencional apenas os custos de recursos usados.

Remissão

Visto que mesmo após remissão com biológicos o paciente continua o tratamento os mesmos custos de tratamento de manutenção foram considerados, entretanto foram adicionados dos custos de recursos no estado de remissão. Apenas os custos de recursos utilizados em remissão foram considerados para terapia convencional.

Flare-up (Doença ativa)

Neste estado de transição o paciente em terapia convencional recebe os custos de internação por *flare-up* somados aos recursos de estado sem resposta. Para os biológicos são inferidos estes mesmos custos acrescidos dos custos de tratamento biológico em *flare-up*. Foi assumido que todos os pacientes, para ambos os braços de tratamentos, que entram neste estado de transição são hospitalizados para utilização de terapia sistêmica intravenosa por 7 dias.

Cirurgia

Inferido o custo de colectomia apresentado na Tabela 9.

Complicações – Pós-cirurgia

Para ambos os braços do modelo foram considerados os custos de hospitalização por sepse e de cirurgia relacionada a colectomia com a premissa de uma ocorrência de cada complicação. Os custos foram diluídos em todo o tempo horizonte neste estado de transição, respeitando a proporção do estudo Loftus, 2009. O mesmo custo de colectomia foi considerado para outras cirurgias relacionadas a colectomia. Além destes custos foram acrescentados os custos de recursos em estado de complicação por cirurgia.

Remissão – Pós-cirurgia

Neste estado foram considerados apenas os custos com recursos no estado de remissão por cirurgia.

A Tabela 10 apresenta o custo por ciclo para todos os tratamentos do modelo

Tabela 10. Custo (R\$) por ciclo para cada estado de transição

| Medicamento | Indução | Manutenção | Remissão | Flare up | Cirurgia | Comp | Remissão Cir |
|------------------|-----------|------------|-----------|-----------|-----------|--------|-----------------|
| IFX | 34.665,59 | 11.669,41 | 11.607,42 | 35.898,35 | 26.500,00 | 627,26 | 113,39 |
| ADA | 35.285,05 | 16.048,02 | 15.986,02 | 45.070,85 | 26.500,00 | 627,26 | 113,39 |
| VEDO | 42.191,76 | 14.178,14 | 14.116,14 | 41.331,09 | 26.500,00 | 627,26 | 113,39 |
| GOL | 26.231,72 | 7.811,14 | 7.749,14 | 20.900,17 | 26.500,00 | 627,26 | 113,39 |
| Ter. conv | - | 114,22 | 52,22 | 13.203,25 | 26.500,00 | 627,26 | 113,39 |

IFX: infliximabe; ADA: adalimumabe; VEDO: vedolizumabe; GOL: golimumabe; ter. conv.: terapia convencional; comp: complicação; cir: cirurgia

11. RESULTADOS

Os resultados de custo-efetividade representados através de RCEI estão apresentados na Tabela 11. Para os biológicos foi feita a média dos resultados.

Tabela 11. RCEI para cirurgias evitadas

| | Ter. conv. | BIO | IFX | ADA | VEDO | GOL |
|--|---------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Cirurgias | 811 | 613 | 613 | 613 | 613 | 613 |
| Diferença vs. Terapia convencional | - | 198 | 198 | 198 | 198 | 198 |
| Custo (R\$) | 122.969 | 526.220 | 514.918 | 650.737 | 610.656 | 328.569 |
| Diferença vs. Terapia convencional (R\$) | - | 403.251 | 391.948 | 527.767 | 487.687 | 205.600 |
| RCEI (R\$) vs. Terapia convencional | - | 2.034 | 1.977 | 2.662 | 2.460 | 1.037 |

BIO: Biológicos; IFX: infliximabe; ADA: adalimumabe; VEDO: vedolizumabe; GOL: golimumabe; ter. conv.: terapia convencional; RCEI: razão de custo-efetividade incremental

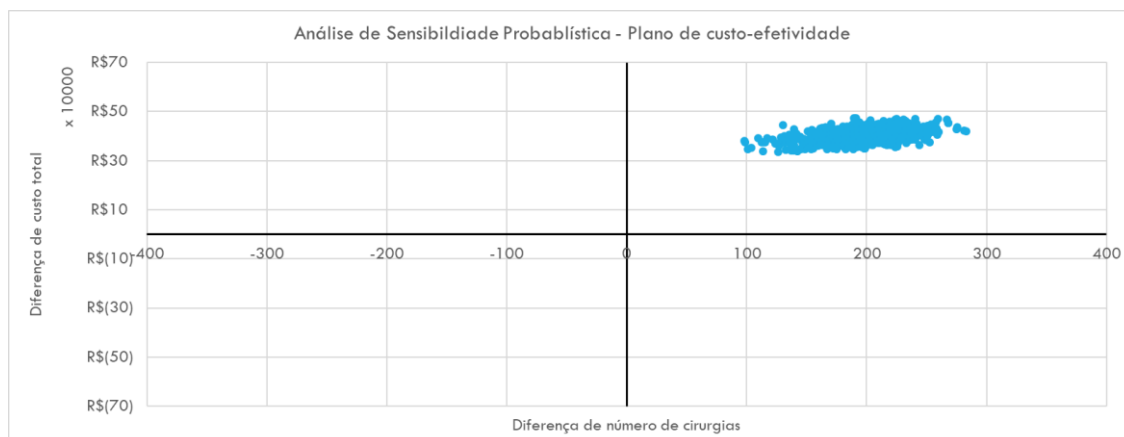
A análise de custo-efetividade demonstrou que a terapia biológica evita 198 cirurgias em 5 anos com um RCEI médio de R\$ 2.034.

11.1 Análise de sensibilidade probabilística

De forma a testar a robustez da análise econômica completa desenvolvida, foi realizada uma análise de sensibilidade probabilística. Este tipo de análise tem como objetivo investigar a probabilidade dos medicamentos biológicos serem custo-efetivos quando considerada a incerteza dos parâmetros incluídos. Como tal, para cada parâmetro mais sensível do modelo foram definidas as distribuições mais aplicáveis. No total, realizaram-se mil simulações utilizando números aleatórios gerados pelo método Monte Carlo a partir das distribuições definidas, e calcularam-se os resultados repetidos da análise de custo-efetividade. Os parâmetros foram variados em 10% e estão apresentados na seção de análise determinística.

Os resultados da análise de sensibilidade probabilística são apresentados sob forma de plano de custo-efetividade, cujo objetivo é mostrar a distribuição do custo e benefício incremental sob cenário de incerteza Figura 2.

Figura 2. Plano de custo-efetividade



11.2 Análise de sensibilidade determinística

Para avaliar quais parâmetros apresentam maior influência nos resultados de RCEI do modelo, foi realizada uma análise de sensibilidade determinística (DSA, do inglês deterministic sensitivity analysis). Todos os parâmetros do modelo foram variados em $\pm 20\%$, exceto os preços dos medicamentos que foram variados apenas para baixo. As variações dos parâmetros estão apresentadas na Tabela 12. Os resultados estão apresentados na Tabela 13 e na Figura 3.

Tabela 12. Variação de DSA

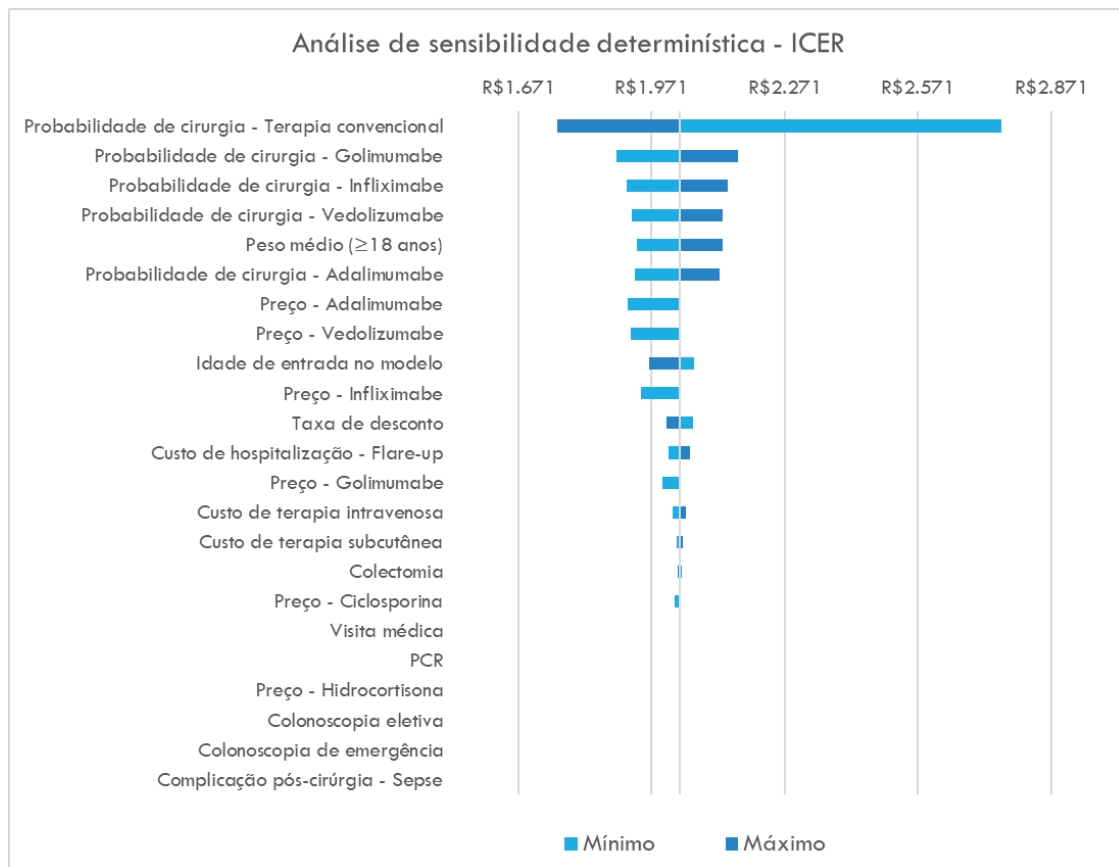
| Parâmetro | Mínimo | Base | Máximo |
|---|--------------|--------------|--------------|
| Idade de entrada no modelo | 32,0 | 40,0 | 48,0 |
| Taxa de desconto | 4,0% | 5,0% | 6,0% |
| Peso médio (≥ 18 anos) | 56,0 | 70,0 | 84,0 |
| Custo de terapia subcutânea | R\$56,60 | R\$70,75 | R\$84,90 |
| Visita médica | R\$58,78 | R\$73,48 | R\$88,18 |
| PCR | R\$34,01 | R\$42,51 | R\$51,01 |
| Colonoscopia eletiva | R\$221,06 | R\$276,32 | R\$331,58 |
| Colonoscopia de emergência | R\$351,47 | R\$439,34 | R\$527,21 |
| Colectomia | R\$21.200,00 | R\$26.500,00 | R\$31.800,00 |
| Complicação pós-cirurgia - Sepses | R\$31.094,08 | R\$38.867,60 | R\$46.641,12 |
| Custo de terapia intravenosa | R\$438,57 | R\$548,21 | R\$657,85 |
| Custo de hospitalização - <i>Flare-up</i> | R\$5.091,71 | R\$6.364,63 | R\$7.637,56 |
| Preço - Infliximabe | R\$2.546,26 | R\$3.182,83 | R\$3.182,83 |
| Preço - Adalimumabe | R\$3.073,56 | R\$3.841,95 | R\$3.841,95 |
| Preço - Vedolizumabe | R\$11.137,94 | R\$13.922,42 | R\$13.922,42 |
| Preço - Golimumabe | R\$2.965,57 | R\$3.706,96 | R\$3.706,96 |
| Preço - Hidrocortisona | R\$0,02 | R\$0,03 | R\$0,03 |

| Parâmetro | Mínimo | Base | Máximo |
|---|-----------|-----------|-----------|
| Preço - Ciclosporina | R\$368,09 | R\$460,11 | R\$460,11 |
| Probabilidade de cirurgia - Terapia convencional | 0,05890 | 0,07363 | 0,08835 |
| Probabilidade de cirurgia - Infliximabe | 0,03033 | 0,03792 | 0,04550 |
| Probabilidade de cirurgia - Adalimumabe | 0,03033 | 0,03792 | 0,04550 |
| Probabilidade de cirurgia - Vedolizumabe | 0,03033 | 0,03792 | 0,04550 |
| Probabilidade de cirurgia - Golimumabe | 0,03033 | 0,03792 | 0,04550 |

Tabela 13. Resultados de DSA

| Parâmetro | Mínimo | Máximo |
|---|-------------|-------------|
| Idade de entrada no modelo | R\$2.065,79 | R\$1.964,94 |
| Taxa de desconto | R\$2.065,35 | R\$2.004,66 |
| Peso médio (≥18 anos) | R\$1.937,19 | R\$2.131,35 |
| Custo de terapia subcutânea | R\$2.027,46 | R\$2.041,08 |
| Visita médica | R\$2.034,04 | R\$2.034,51 |
| PCR | R\$2.034,13 | R\$2.034,42 |
| Colonoscopia eletiva | R\$2.034,21 | R\$2.034,34 |
| Colonoscopia de emergência | R\$2.034,25 | R\$2.034,30 |
| Colectomia | R\$2.039,65 | R\$2.028,90 |
| Complicação pós-cirurgia - Sepse | R\$2.034,28 | R\$2.034,27 |
| Custo de terapia intravenosa | R\$2.019,57 | R\$2.048,97 |
| Custo de hospitalização - Flare-up | R\$2.009,89 | R\$2.058,66 |
| Preço - Infliximabe | R\$1.947,56 | R\$2.034,27 |
| Preço - Adalimumabe | R\$1.916,71 | R\$2.034,27 |
| Preço - Vedolizumabe | R\$1.923,83 | R\$2.034,27 |
| Preço - Golimumabe | R\$1.995,38 | R\$2.034,27 |
| Preço - Hidrocortisona | R\$2.034,10 | R\$2.034,27 |
| Preço - Ciclosporina | R\$2.023,91 | R\$2.034,27 |
| Probabilidade de cirurgia - Terapia convencional | R\$2.757,65 | R\$1.758,74 |
| Probabilidade de cirurgia - Infliximabe | R\$1.915,68 | R\$2.142,35 |
| Probabilidade de cirurgia - Adalimumabe | R\$1.932,65 | R\$2.125,16 |
| Probabilidade de cirurgia - Vedolizumabe | R\$1.926,12 | R\$2.131,87 |
| Probabilidade de cirurgia - Golimumabe | R\$1.892,77 | R\$2.166,10 |

Figura 3. Gráfico tornado



12. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente análise demonstrou que os medicamentos biológicos são eficientes no tratamento de retocolite moderada a grave, com maior capacidade de evitar cirurgias que o tratamento convencional a um RCEI de R\$2.034. Além disso, as análises de sensibilidade probabilística e determinística demonstraram consistência do resultado. Portanto, os medicamentos biológicos demonstraram custo-efetividade favorável para o tratamento de retocolite ulcerativa moderada a grave.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BRASIL. Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde. Ministério da Saúde. 2014;
2. NICE. Infliximab, adalimumab and golimumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis after the failure of conventional therapy (including a review of TA140 and TA262) [ID695]. 2014;
3. IBGE. Tábuas Completas de Mortalidade. 2017; Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas-novoportal/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html?=&t=o-que-e>
4. CMED. Listas de preços de medicamentos [Internet]. 2019. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>
5. SIMPRO. Revista SIMPRO. 2018;Outubro/18.
6. ANS. D-TISS - Detalhamento dos Dados do TISS [Internet]. 2017. Available from: <http://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-e-indicadores-do-setor/d-tiss-detalhamento-dos-dados-do-tiss>
7. CBHPM. Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos. 2016;
8. Narula N, Marshall JK, Colombel JF, Leontiadis GI, Williams JG, Muqtadir Z, et al. Systematic review and meta-analysis: Infliximab or cyclosporine as rescue therapy in patients with severe ulcerative colitis refractory to steroids. Am J Gastroenterol [Internet]. Nature Publishing Group; 2016;111(4):477–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2016.7>
9. Samaritano H. Procedimentos Médicos Gerenciados por Preço Fixo-Particular. 2015; Available from: http://www.samaritano.com.br/wp-content/uploads/2015/03/manual_pmg_final_2015.pdf
10. Barreto MFC, Dellaroza MSG, Kerbauy G, Grion CMC. Sepsis in a university hospital: a prospective study for the cost analysis of patients' hospitalization . Vol. 50, Revista da Escola de Enfermagem da USP . scielo ; 2016. p. 302–8.
11. Loftus EVJ, Friedman HS, Delgado DJ, Sandborn WJ. Colectomy subtypes, follow-up surgical procedures, postsurgical complications, and medical charges

among ulcerative colitis patients with private health insurance in the United States. Inflamm Bowel Dis. England; 2009 Apr;15(4):566–75.

ANEXO 1

Tabela 14. Índice de atividade inflamatória de RCU de acordo com os critérios de Truelove e Witts

| Características | Leve | Moderada | Grave |
|-----------------------------|--------|------------------------|--|
| Número de evacuações | 4 | 4 a 6 | ➤ 6 |
| Sangue uso nas fezes | ± | + | ++ |
| Temperatura | Normal | Valores intermediários | Temperatura média noturna > 37,5 °C em dois dias dentro de quatro dias |
| Pulso | Normal | Intermediário | > 90 bpm |
| Hemoglobina (g/dL) | > 10,5 | Intermediário | < 10,5 |
| VHS (mm/1ª hora) | < 30 | Intermediário | > 30 mm, 1ª hora |

RCU: retocolite ulcerativa; VHS: velocidade de hemossedimentação

Fonte: adaptado de GAMEDII , 2019 (17)

Tabela 15. Índice de gravidade da RCU de acordo com o escore da clínica Mayo

| Escore | N de evacuações | Sangramento retal | Achados endoscópicos | Avaliação global |
|----------|----------------------------------|--|---|------------------|
| 0 | Número habitual | Ausência | Ausência de doença ou doença inativa (cicatriz) | Normal |
| 1 | 1 a 2 vezes além do habitual | Laivos de sangue em menos da metade das evacuações | Doença leve (eritema, perda do padrão vascular leve friabilidade) | Leve |
| 2 | 3 a 4 vezes além do habitual | Sangue vivo na maioria das evacuações | Doença moderada (eritema evidente, perda do padrão vascular, erosões) | Moderada |
| 3 | 5 ou mais vezes além do habitual | Evacuações apenas com sangue | Doença grave (sangramento espontâneo, ulcerações) | Grave |

Fonte: adaptado de GAMEDII , 2019 (17)

ANEXO 2

Tabela 16. Microcusteio para infusão endovenosa

| Componente | Custo unitário (R\$) | Qtd. | Custo total (R\$) | Fonte |
|--|----------------------|------|-------------------|----------------------------------|
| Máscara para inalação descartável | 80,00 | 1 | 80,00 | SIMPRO (2018) |
| Fio guia descartável | 130,00 | 1 | 130,00 | SIMPRO (2018) |
| Frasco aspirador | 22,00 | 1 | 22,00 | SIMPRO (2018) |
| Luva cirúrgica descartável 8,0 | 5,38 | 1 | 5,38 | SIMPRO (2018) |
| Protetor ocular 3m | 5,38 | 1 | 5,38 | SIMPRO (2018) |
| Sonda de aspiração | 5,38 | 1 | 5,38 | SIMPRO (2018) |
| Agulha descartável 40x12 | 1,17 | 1 | 1,17 | SIMPRO (2018) |
| Álcool almotolia | 1,17 | 1 | 1,17 | SIMPRO (2018) |
| Cloroexidina almotolia alcoólico | 1,17 | 1 | 1,17 | SIMPRO (2018) |
| Campo operatório | 1,17 | 1 | 1,17 | SIMPRO (2018) |
| Avental descartável | 1,17 | 1 | 1,17 | SIMPRO (2018) |
| Escova de assepsia | 1,17 | 1 | 1,17 | SIMPRO (2018) |
| Curativo tegaderm 9x5 | 34,90 | 1 | 34,90 | SIMPRO (2018) |
| Cateter nasal p oxigênio no 12 | 1,30 | 1 | 1,30 | SIMPRO (2018) |
| Compressa gaze 7,5 x 7,5 cm (pacote c/10 unidades) | 0,07 | 10 | 0,70 | SIMPRO (2018) |
| Compressa cirúrgica 45 cm x 50 cm | 1,67 | 5 | 8,35 | SIMPRO (2018) |
| Eletrodo p monitorização universal | 1,10 | 1 | 1,10 | SIMPRO (2018) |
| Luva cirúrgica no 7 5 estéril 106 sensitex par | 1,85 | 2 | 3,70 | SIMPRO (2018) |
| Cateter intravenoso periférico (tipo abocath) | 6,15 | 1 | 6,15 | SIMPRO (2018) |
| Equipo simples c inj lat 59000211 | 2,00 | 1 | 2,00 | SIMPRO (2018) |
| Seringa descartável 10 ml s/ ag | 3,00 | 1 | 3,00 | SIMPRO (2018) |
| Seringa sem ag 20ml luer slip plastipak 990173 | 1,04 | 1 | 1,04 | SIMPRO (2018) |
| Seringa descartável 10 ml s/ ag | 0,81 | 1 | 0,81 | SIMPRO (2018) |
| Taxa de sala | 230,00 | 1 | 230,00 | Leoncine <i>et al.</i> (2012) |
| 2.01.04.27-8 Terapia oncológica com aplicação intra-arterial ou intravenosa de medicamentos em infusão de duração mínima de 6 | 176,71 | 1 | 176,71 | D-TISS (SET. 2016) |

| | | | | |
|---|---|---|---------------|---|
| horas – planejamento e 1º dia de tratamento | | | | |
| Custo total por ciclo | - | - | 724,94 | - |

Tabela 17. Microcusteio para infusão por via port-a-cath®

| Componente | Custo unitário (R\$) | Qtd. | Custo total (R\$) | Fonte |
|---|----------------------|------|-------------------|--------------------|
| Água p/ injeção 10 ml | 0,69 | 1 | 0,69 | SIMPRO (2018) |
| Sevorane | 1.620,21 | 1 | 1.620,21 | SIMPRO (2018) |
| Fentanil | 5,38 | 1 | 5,38 | SIMPRO (2018) |
| Propofol | 36,16 | 1 | 36,16 | SIMPRO (2018) |
| Xylestein 2% S/V 10 etj. 20 ml (SP) | 11,98 | 1 | 11,98 | SIMPRO (2018) |
| Solu-cortef 500 mg. Pó liof. Inj. Ct. 50 fa (união química) | 14,35 | 1 | 14,35 | SIMPRO (2018) |
| Dolantina 100 mg 50 mg/ml sol inj 2 ml | 3,43 | 1 | 3,43 | SIMPRO (2018) |
| Novalex (dipirona 50%) amp. 2 ml | 0,69 | 1 | 0,69 | SIMPRO (2018) |
| Metoclopramida 10 mg amp 2 ml (neo química) | 0,67 | 1 | 0,67 | SIMPRO (2018) |
| Cloreto de sódio 0,9% - sist. Fech. Bolsa 500 ml (halex istar) | 5,87 | 1 | 5,87 | SIMPRO (2018) |
| Cateter semi implantável para acesso vascular | 2.760,14 | 1 | 2.760,14 | SIMPRO (2018) |
| 30913012 - Implante de cateter venoso central por punção, para NPP, QT, Hemodepuração ou para infusão de soros/drogas | 216,05 | 1 | 216,05 | D-TISS (DEZ. 2016) |
| Custo total pelo número de ciclos de uso (10 ciclos) | - | - | 467,56 | - |
| Custo por via intravenosa | 724,92 | 1 | 724,92 | - |
| Custo total por ciclo | - | - | 1.192,48 | - |

Tabela 18. Microcusteio de hospitalização por 7 dias – Flare-up

| Componente | Quantidade | Custo | Custo total | Fonte |
|---------------------------------------|------------|-----------|-------------|------------|
| Diária em Unidade Aberta | 7 | R\$450,00 | R\$3.150,00 | SINDOHOSPE |
| Visita Hospitalar Especialista | 7 | R\$91,65 | R\$641,55 | CBHPM 2016 |

| Componente | Quantidade | Custo | Custo total | Fonte |
|---|------------|-----------|-------------|------------------|
| Conector equipo clave | 1 | R\$250,00 | R\$250,00 | SIMPRO (2018) |
| Solução de cloreto de sódio 0,9% 500ml | 3 | R\$5,63 | R\$16,89 | SIMPRO (2018) |
| Luva procedimento par | 20 | R\$0,94 | R\$18,80 | SIMPRO (2018) |
| Máscara descartavel simples | 1 | R\$0,95 | R\$0,95 | SIMPRO (2018) |
| Luva de procedimento par | 1 | R\$0,95 | R\$0,95 | SIMPRO (2018) |
| Sache alcool swab 70% | 1 | R\$2,27 | R\$2,27 | SIMPRO (2018) |
| Cateter periferico 24 G | 1 | R\$33,05 | R\$33,05 | SIMPRO (2018) |
| Curativo transparente para acesso periferico | 1 | R\$14,55 | R\$14,55 | SIMPRO (2018) |
| Seringa de 10 mL Uerlock | 20 | R\$2,50 | R\$50,00 | SIMPRO (2018) |
| Equipo para infusão multipla polifix | 1 | R\$34,93 | R\$34,93 | SIMPRO (2018) |
| Seringa de 20 mL Uerlock | 20 | R\$7,35 | R\$147,00 | SIMPRO (2018) |
| Seringa de 5 mL Uerlock | 10 | R\$1,85 | R\$18,50 | SIMPRO (2018) |
| SF 0,9% 10 mL | 50 | R\$5,45 | R\$272,50 | SIMPRO (2018) |
| SF 0,9% 250 mL | 2 | R\$4,91 | R\$9,82 | SIMPRO (2018) |
| Agulha 40X12 | 10 | R\$1,08 | R\$10,80 | SIMPRO (2018) |
| Equipo bomba | 1 | R\$793,73 | R\$793,73 | SIMPRO (2018) |
| Equipo | 3 | R\$35,00 | R\$105,00 | SIMPRO (2018) |
| Curativo pós punção | 1 | R\$0,11 | R\$0,11 | SIMPRO (2018) |

| Componente | Quantidade | Custo | Custo total | Fonte |
|------------------------------|------------|----------|--------------------|------------------|
| tira regente para glicemia | 5 | R\$32,20 | R\$161,00 | SIMPRO (2018) |
| lanceta acku safet | 5 | R\$1,26 | R\$6,30 | SIMPRO (2018) |
| alcool swab | 10 | R\$1,67 | R\$16,70 | SIMPRO (2018) |
| Custo total por ciclo | - | - | R\$5.755,40 | |