

**Razão dos testes sFlt-1:PlGF no auxílio da
exclusão da pré-eclâmpsia em mulheres
grávidas com suspeita clínica entre a 24^º e
36^º semana + 6 dias de gestação.**

Relatório de avaliação econômica: análise de
impacto orçamentário

Abril de 2019

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES	3
LISTA DE TABELAS.....	5
1. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	6
3.1. População elegível.....	6
3.2. Market penetration.....	6
3.3. Dados de Custo.....	7
3.4. Análise de impacto orçamentário	8
2. CONSIDERAÇÕES FINAIS	11
3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	13

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ALT	Alanina aminotransferase
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
AST	Aspartato aminotransferase
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
AUC	Área abaixo da curva
CBHPM	Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos
CIVD	Coagulação intravascular disseminada
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
DAPIT	<i>Diabetes and Preeclampsia Intervention Trial</i>
DP	Desvio-padrão
EAs	Evento adversos
ECLIA	Imunoensaio de eletroquimioluminescência
HELLP	H – hemólise, EL – enzimas hepáticas elevada, LP – plaquetopenia
HIF	Fatores indutores de hipóxia
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalo de confiança
IP	Índices de pulsatilidade
IR	Índices de resistência
IMC	Índice de massa corporal
IQR	Intervalo interquartil
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.
MFIU	Morte fetal <i>in útero</i>
NC	Não calculado
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PA	Pressão arterial
PAPP-A	Proteína plasmática A associada à gestação
PE	Pré-eclâmpsia
PIGF	fator de crescimento placentário
PROGNOSIS	<i>Prediction of Short-Term Outcome in Pregnant Women with Suspected Preeclampsia Study</i>
RCEI	Razão de custo-efetividade incremental
RCIU	Restrição de crescimento intrauterino
ROC	<i>Receiver-operating characteristics</i>
RR	<i>Risk ratio</i>

RV	Razão de verossimilhança
sEng	Endoglina solúvel
sFlt-1	coeficiente tirosina quinase-1 solúvel
SSS	Sistema de saúde suplementar
TDs	Taxas de detecção
TGF-β3	Fator de transformação do crescimento β 3
TFP	Taxa de falso positivo
Uta-PI	Índice de pulsatilidade das artérias uterinas
UTI	Unidade de tratamento intensivo
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular
VPP	Valor preditivo positivo
VPN	Valor preditivo negativo

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Definição da população elegível.....	6
Tabela 2. Cenário de adoção progressiva do teste.	7
Tabela 3. Resultados da comparação de custos (modelo de custo-minimização) – Cenário base.	7
Tabela 4. Resultados da comparação de custos (modelo de custo-minimização) – Cenário alternativo.	8
Tabela 5. Impacto orçamentário (em R\$).	9
Tabela 6. Impacto orçamentário (em R\$) – Cenário alternativo.	10

1. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

1.1. População elegível

Para a determinação da população elegível ao teste sFlt-1:PIGF recorreu-se a uma estimativa epidemiológica.

Para o cálculo da população elegível partiu-se do número de mulheres, entre 10 e 50 anos, com cobertura de planos de saúde (aproximadamente 15,3 milhões) (1). À estas mulheres foram aplicadas a incidência de gravidez, por 100 mil habitantes, no país (1.824 gravidez), (2) a taxa de pacientes com suspeita de PE (10%) (3). A projeção para o período entre 2020 e 2024 foi feita através da aplicação do crescimento populacional médio (0,68%) estimado pelo IBGE (Tabela 1) (4).

Tabela 1. Definição da população elegível.

	2020	2021	2022	2023	2024
Mulheres entre 10 e 50 anos (1,4)	15.562.213	15.667.321	15.773.140	15.879.673	15.986.925
Incidência de gravidez (por 100 mil habitantes) (2)	1.824	1.824	1.824	1.824	1.824
Suspeita de PE	10%	10%	10%	10%	10%
População elegível	28.383	28.575	28.768	28.962	29.158

1.2. Market penetration

Para o *market penetration* adotou-se um cenário de adoção gradual do teste ao longo dos anos após a sua incorporação, conforme apresentado na Tabela 2.

Um cenário alternativo considerou a conversão total dos pacientes para o teste imediatamente após a sua incorporação, ou seja, todas as pacientes passariam a ser testadas no SSS imediatamente após a sua incorporação. Este cenário tem o objetivo de determinar o cenário de maior impacto ao orçamento, porém, sem a pretensão de apresentar um cenário que será encontrado na prática.

Tabela 2. Cenário de adoção progressiva do teste.

<i>Market-share</i> referência	2020	2021	2022	2023	2024
Com teste	0%	0%	0%	0%	0%
Sem teste	100%	100%	100%	100%	100%
<i>Market-share</i> pós incorporação	2020	2021	2022	2023	2024
Com teste	5%	10%	20%	30%	40%
Sem teste	95%	90%	80%	70%	60%

1.3. Dados de Custo

O custo por paciente submetida ao teste sFlt-1:PIGF e aquelas não testadas foi extraído diretamente do modelo de custo-minimização apresentado no relatório de avaliação econômica, que descreve a análise de custo-minimização desenvolvida para esta submissão.

Tanto o cenário base, onde 6,5% das pacientes são submetidas a um novo teste após 2 semanas do teste inicial, quanto o cenário alternativo, onde 100% das pacientes são re-testadas, foram avaliados na análise de impacto orçamentário, analogamente a análise de custo-minimização. Desta forma, dois custos distintos foram utilizados, de acordo com o cenário avaliado.

A Tabela 3 apresenta o custo utilizado no cenário base (6,5% de re-teste), enquanto a Tabela 4 apresenta os custos relacionados ao cenário alternativo (100% de re-teste).

Tabela 3. Resultados da comparação de custos (modelo de custo-minimização) – Cenário base.

	Com teste	Sem teste	Incremental
Consulta inicial	R\$ 482,21	R\$ 482,21	R\$ 0,00
Teste	R\$ 728,92	R\$ 0,00	R\$ 728,92
Reteste	R\$ 34,17	R\$ 0,00	R\$ 34,17
Manejo da pré-PE	R\$ 2.217,82	R\$ 1.940,71	R\$ 277,10
Manejo da PE	R\$ 4.917,16	R\$ 5.195,73	-R\$ 278,57
Manejo das pacientes sem PE	R\$ 6.967,38	R\$ 12.299,16	-R\$ 5.331,78

Corticoesteróides	R\$ 7,79	R\$ 17,40	-R\$ 9,61
Custo da admissão da emergência	R\$ 26,68	R\$ 21,56	R\$ 5,13
Custo total	R\$ 15.382,13	R\$ 19.956,77	-R\$ 4.574,64

PE: pré-eclâmpsia.

Tabela 4. Resultados da comparação de custos (modelo de custo-minimização) – Cenário alternativo.

	Com teste	Sem teste	Incremental
Consulta inicial	R\$ 482,21	R\$ 482,21	R\$ 0,00
Teste	R\$ 728,92	R\$ 0,00	R\$ 728,92
Reteste	R\$ 525,70	R\$ 0,00	R\$ 525,70
Manejo da pré-PE	R\$ 2.778,71	R\$ 2.312,65	R\$ 466,07
Manejo da PE	R\$ 6.172,65	R\$ 6.191,48	-R\$ 18,83
Manejo das pacientes sem PE	R\$ 7.590,51	R\$ 11.674,67	-R\$ 4.084,16
Corticoesteróides	R\$ 10,18	R\$ 17,40	-R\$ 7,22
Custo da admissão da emergência	R\$ 30,44	R\$ 25,69	R\$ 4,75
Custo total	R\$ 18.319,33	R\$ 20.704,09	-R\$ 2.384,76

1.4. Análise de impacto orçamentário

Cenário base: adoção gradual do teste sFlt-1:PIGF

Assumiu-se uma distribuição de market share conforme apresentado na Tabela 2 para o cenário projetado e de referência. O cenário projetado considera a adoção gradual do teste em pacientes com suspeita de PE. Já o cenário referência considera a não disponibilidade do teste. Foram considerados os custos totais, anuais, relativos ao tratamento e acompanhamento dos pacientes, conforme a **Erro! Fonte de referência não encontrada..**

Os resultados da análise de impacto orçamentário podem ser vistos na Tabela 5.

Tabela 5. Impacto orçamentário (em R\$).

Impacto Orçamentário	2020	2021	2022	2023	2024	Total
Projetado	R\$ 559.943.358,09	R\$ 557.189.286,59	R\$ 547.792.354,00	R\$ 538.243.068,62	R\$ 528.539.801,14	R\$ 2.731.707.868,44
Referência	R\$ 566.435.480,81	R\$ 570.261.228,61	R\$ 574.112.815,79	R\$ 577.990.416,87	R\$ 581.894.207,57	R\$ 2.870.694.149,65
Incremental	-R\$ 6.492.122,72	-R\$ 13.071.942,02	-R\$ 26.320.461,79	-R\$ 39.747.348,25	-R\$ 53.354.406,43	-R\$ 138.986.281,21

Os resultados da análise de impacto orçamentário, no cenário base, indicam que a incorporação do teste sFlt-1:PIGF poderia proporcionar uma economia de recursos de aproximadamente R\$ 6,5 milhões no primeiro ano após a incorporação e um total acumulado de aproximadamente R\$ 139 milhões em 5 anos.

Cenário alternativo (re-teste de 100%):

Assumiu-se que o cenário referência considera a não disponibilidade do teste no SSS. Já o cenário alternativo (re-teste de 100%) considera a adoção total do teste para pacientes com sintomas de PE.

Os resultados da análise de impacto orçamentário, neste cenário, podem ser vistos na Tabela 6.

Tabela 6. Impacto orçamentário (em R\$) – Cenário alternativo.

Impacto						
Orçamentário	2020	2021	2022	2023	2024	Total
Alternativo	R\$ 584.262.552 ,19	R\$ 584.801.493 ,39	R\$ 581.890.837 ,52	R\$ 578.914.186 ,88	R\$ 575.870.782 ,77	R\$ 2.905.739.85 2,76
Referência	R\$ 587.646.905 ,99	R\$ 591.615.917 ,34	R\$ 595.611.735 ,69	R\$ 599.634.542 ,10	R\$ 603.684.518 ,85	R\$ 2.978.193.61 9,98
Incremental	-R\$ 3.384.353,8 0	-R\$ 6.814.423,9 5	-R\$ 13.720.898, 17	-R\$ 20.720.355, 22	-R\$ 27.813.736, 08	-R\$ 72.453.767,2 2

Neste cenário, a incorporação do teste sFit-1:PIGF proporcionaria uma economia de recursos de aproximadamente R\$ 3,4 milhões, no primeiro ano após a incorporação, chegando a uma economia total acumulada em 5 anos de aproximadamente R\$ 72,4 milhões. É importante ressaltar que este cenário não representa a realidade, uma vez que a porcentagem de pacientes que irão realizar o re-teste não será 100%.

2. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A acurácia do teste de sFlt-1:PIGF na exclusão da pré-eclâmpsia em gestantes com suspeita de PE entre a 24ª semana e 36ª semana + 6 dias de gestação foi avaliada por meio de uma revisão sistemática da literatura.

As evidências científicas encontradas demonstraram uma alta acurácia do teste sFlt-1:PIGF no auxílio da exclusão da PE em até 4 semanas (VPN de 94,3%) (5). O uso desses fatores angiogênicos no manejo das pacientes com suspeita de PE possibilita melhorar o cuidado clínico e evitar hospitalizações desnecessárias, o que pode representar uma economia de recursos (6).

O teste da razão sFlt-1:PIGF foi aprovado pelo *Conformité Européenne In-Vitro Diagnostics* (CE-IVD) e recomendado para o auxílio na exclusão da PE pelo *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) e pelo *Society of Cardiology* (ESC) (7–9).

Dados da literatura têm demonstrado que em torno de 80% das pacientes com suspeita de PE, não desenvolvem PE na gestação (10). O manejo adequado dessas gestantes com o teste sFlt-1:PIGF tem o potencial de reduzir mais de 55% o número de hospitalizações (11).

A análise conduzida nesse parecer estimou um número potencial de gestantes elegíveis ao teste em torno de 28.383 em 2020. De acordo com esta análise, a incorporação do teste traria uma economia global de aproximadamente R\$ 6,5 milhões em 2020, e R\$ 139 milhões acumulados em 5 anos, em um cenário de adoção gradual do teste no SSS.

Vale ressaltar que os estudos incluídos nesta revisão sistemática da literatura apresentam qualidade da evidência moderada por serem estudos observacionais. Entretanto, existem limitações referentes à elaboração de estudos de maior nível de qualidade de evidência (ex.: ensaios clínicos randomizados) pelo fato da PE ser considerada uma doença rara, o que impossibilitaria o recrutamento de tamanho amostral adequado, além dos desfechos de interesse serem de difícil avaliação no ambiente controlado dos estudos clínicos, já que consideram valores preditivos da doença, resultados que necessitam de dados de mundo real. Nestes cenários em que a realização de estudos clínicos não é viável, evidências corroboram a realização de estudos observacionais. Além disso, por serem pacientes gestantes, a elaboração de ensaios clínicos randomizados é de difícil realização.

Desta forma, é solicitada a incorporação do teste sFlt-1:PIGF na predição de PE em mulheres grávidas entre as semanas gestacionais 24 e 36+6 dias.

.

3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). ANS Tabnet. 2018.
2. Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Tabnet. 2018.
3. Bergamo AC, Sousa F, Zeiger B, Vidal D, Garcia J. Pré-eclâmpsia: Perfil epidemiológico em um hospital de referência. *Rev UNILUS Ensino e Pesqui.* 2014;11(25):75–85.
4. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeções da População. 2018.
5. Zeisler H, Llurba E, Chantraine FJ, Vatish M, Staff AC, Sennström M, et al. The sFlt-1/PIGF Ratio: ruling out pre-eclampsia for up to 4 weeks and the value of retesting. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;[Epub ahead of print].
6. Caillon H, Tardif C, Dumontet E, Winer N, Masson D. Evaluation of sFlt-1/PIGF ratio for predicting and improving clinical management of pre-eclampsia: Experience in a specialized perinatal care center. *Ann Lab Med.* 2018;38(2):95–101.
7. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). PIGF-based testing to help diagnose suspected pre-eclampsia (Triage PIGF test, Elecsys immunoassay sFlt-1/PIGF ratio, DELFIA Xpress PIGF 1-2-3 test, and BRAHMS sFlt-1 Kryptor/BRAHMS PIGF plus Kryptor PE ratio). 2016. p. 1–46.
8. Perales A, Delgado JL, de la Calle M, García-Hernández JA, Escudero AI, Campillos JM, et al. sFlt-1/PIGF for prediction of early-onset pre-eclampsia: STEPS (Study of Early Pre-eclampsia in Spain). *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(3):373–82.
9. Sotiriadis A, Hernandez-Andrade E, da Silva Costa F, Ghi T, Glanc P, Khalil A, et al. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in screening for and follow-up of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;[Epub ahead of print].
10. Milne F, Redman C, Walker J, Baker P, Black R, Blicow J, et al. Guidelines: Assessing the onset of pre-eclampsia in the hospital day unit: Summary of the pre-eclampsia guideline (PRECOG II). *BMJ.* 2009;339(7721):626–8.
11. Figueira SF, Wolf C, D’Innocenzo M, de Carvalho JPV, Barbosa MG, Zlotnik E, et al. Economic evaluation of sFlt-1/PIGF ratio test in pre-eclampsia prediction and diagnosis in two Brazilian hospitals. *Pregnancy Hypertens.* 2018;13(December 2017):30–6.

