

Análise de custo-efetividade dos imunossupressores utilizados no tratamento de manutenção do transplante renal em pacientes adultos no Brasil

Cost-effectiveness analysis of immunosuppressive drugs in post-renal transplantation maintenance therapy in adult patients in Brazil

Coste-efectividad de los inmunosupresores utilizados en el tratamiento de mantenimiento por trasplante renal en pacientes adultos de Brasil

Francisco de Assis Acurcio ¹
 Luciana Tarbes Mattana Saturnino ²
 Anderson Lourenço da Silva ³
 Gustavo Laine Araújo de Oliveira ¹
 Eli Iola Gurgel Andrade ⁴
 Mariangela Leal Cherchiglia ⁴
 Maria das Graças Braga Ceccato ¹

Abstract

The aim of the study was to perform cost-effectiveness analysis of immunosuppressive drugs in post-renal transplantation maintenance therapy. A hypothetical cohort of transplanted adults was followed for 20 years, using the Markov model. The 10 evaluated therapeutic regimens contained prednisone (P). Average cost of the medicines was obtained from CMED (Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos). Other patient care costs were included in each disease stage. Costs were expressed in Brazilian reais, effectiveness was measured as years of life gained, and the study adopted a public health system perspective. At the end of follow-up, the analysis with discount showed that all the regimens were dominated by cyclosporine (CSA)+azathioprine (AZA)+P. In the remaining analyses, tacrolimus+AZA+P was not dominated, but the incremental cost-effectiveness ratio between these two regimens was R\$ 156,732.07/years of life gained, a value that exceeds the threshold of three times the Brazilian per capita GDP. In the sensitivity analysis, no qualitative change was observed and the probability of CSA+AZA+P being the most cost-effective regimen was greater than 85%.

Immunosuppressive Agents; Kidney Transplantation; Cost-Effectiveness Evaluation; Health Technology Assessment

Resumo

O objetivo do estudo foi realizar análise custo-efetividade de imunossupressores utilizados na terapia de manutenção pós-transplante renal. Coorte hipotética de adultos transplantados foi acompanhada por 20 anos, empregando-se modelo de Markov. Os 10 esquemas terapêuticos avaliados continham prednisona (P). O custo médio dos medicamentos foi obtido na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Outros custos assistenciais compuseram cada estágio da doença. O custo foi expresso em reais, a efetividade em anos de vida ganhos e adotou-se a perspectiva do sistema público de saúde. Ao fim do acompanhamento, a análise com desconto mostrou que todos os esquemas foram dominados por ciclosporina(CSA)+azatioprina(AZA)+P. Nas demais análises, tacrolimo+AZA+P não foi dominado, mas a relação custo-efetividade incremental entre estes dois esquemas foi de R\$ 156.732,07/anos de vida ganhos, na análise sem desconto, valor que ultrapassa o limiar de três vezes o PIB per capita brasileiro. Nenhuma alteração qualitativa foi demonstrada pela análise de sensibilidade e a probabilidade do esquema CSA+AZA+P ser o mais custo-efetivo é superior a 85%.

Imunossupressores; Transplante de Rim; Avaliação de Custo-Efetividade; Avaliação de Tecnologias de Saúde

¹ Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil.

² Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de São João Del Rei, Divinópolis, Brasil.

³ Superintendência de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos, Secretaria Estadual de Saúde do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil.

⁴ Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil.

Correspondência

F. A. Acurcio
 Departamento de Farmácia Social, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais.
 Av. Antonio Carlos 6627, Sala 1048, Bloco 2, Belo Horizonte, MG 31270-010, Brasil.
 acurcio@medicina.ufmg.br

Introdução

O processo de transição demográfica no Brasil caracteriza-se pelo envelhecimento da população e consequente crescimento das doenças crônico-degenerativas. Entre essas vale destacar a insuficiência renal crônica, pela perda da qualidade de vida que provoca no paciente e por seu alto impacto econômico para o sistema de saúde¹. O tratamento atualmente disponível consiste em duas modalidades de diálise (diálise peritoneal e hemodiálise) e no transplante renal. A literatura tem demonstrado ser o transplante a alternativa mais custo-efetiva, uma vez que permite a reintegração do paciente às suas atividades cotidianas e melhora tanto a expectativa quanto a qualidade de vida^{1,2}. Por sua vez, o sucesso do transplante tem sido influenciado pela evolução da terapia imunossupressora, que é essencial para a manutenção do órgão transplantado.

De acordo com as *Diretrizes Terapêuticas e Protocolos Clínicos* aprovados pelo Ministério da Saúde³, a terapia de imunossupressão para manutenção pós-transplante renal deve combinar três classes terapêuticas: um corticosteroide, geralmente a prednisona (P); um inibidor de calcineurina (CNI) representado pela ciclosporina (CsA) ou pelo tacrolimo (TAC); e um agente antiproliferativo podendo ser a azatioprina (AZA), o micofenolato mofetil (MMF) ou o micofenolato de sódio (MFS). Alternativamente, os protocolos permitem a substituição de uma dessas duas últimas classes pelos sirolimo (SIR) ou everolimo (EVE) que são inibidores da rapamicina³.

O financiamento da terapia imunossupressora no Sistema Único de Saúde (SUS) é realizado com recursos federais e estaduais, sendo os medicamentos TAC, MMF, MFS, SIR e EVE adquiridos de forma centralizada pelo Ministério da Saúde com recursos da União e os medicamentos CsA, AZA e P com aquisição e financiamento pelo tesouro estadual, conforme *Portaria GM/MS nº 2981/2009*⁴, atualizada pela *Portaria GM/MS nº 3439/2010*⁵.

Em um cenário de crescente investimento no financiamento de medicamentos, a busca de estratégias que levem a uma otimização da alocação de recursos é fundamental. O desafio é ainda maior ao se considerar que boa parte desses recursos tem sido destinada à incorporação de tecnologias pelo sistema e aos medicamentos utilizados no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica que, em sua maioria, não possuem avaliações farmacoeconômicas enfocando o contexto brasileiro. Vale ressaltar o crescimento dos gastos com esse componente de aproximadamente US\$ 368 milhões (US\$ 2,17 *per capita*) no ano 2000 para US\$ 758 milhões em

2007 (US\$ 3,98 *per capita*)⁶. Sendo assim, tais avaliações podem ser úteis para subsidiar o processo de tomada de decisão sobre fármacos que representem melhor alternativa para o sistema de saúde, contribuindo para aumentar a eficiência e a qualidade dos gastos no SUS, especialmente no que se refere à perspectiva de diversas incorporações de alternativas terapêuticas que surgem no mercado. Neste cenário, o presente trabalho realiza uma análise de custo-efetividade dos medicamentos imunossupressores utilizados na terapia de manutenção pós-transplante renal.

Métodos

Para a realização da análise farmacoeconômica foi construída uma coorte hipotética, utilizando-se o modelo de Markov, com o objetivo de simular a evolução de pacientes transplantados renais durante o uso da terapia imunossupressora de manutenção. A coorte foi criada com base nas características dos pacientes transplantados renais usuários dessa terapia no Brasil, comportando dados de indivíduos de ambos os sexos com idade média de 38 anos que receberam o primeiro enxerto de doadores cadáveres. O horizonte temporal foi representado pela sequência de transições entre estágios de saúde mutuamente excludentes, cada um definido pela condição clínica do paciente, e dividido em incrementos semelhantes de tempo (um ano cada), denominado como ciclos de Markov⁷. A duração do seguimento foi de 20 anos em função da sobrevida média dos pacientes transplantados renais relatada pela Associação Brasileira de Transplante de Órgãos⁸.

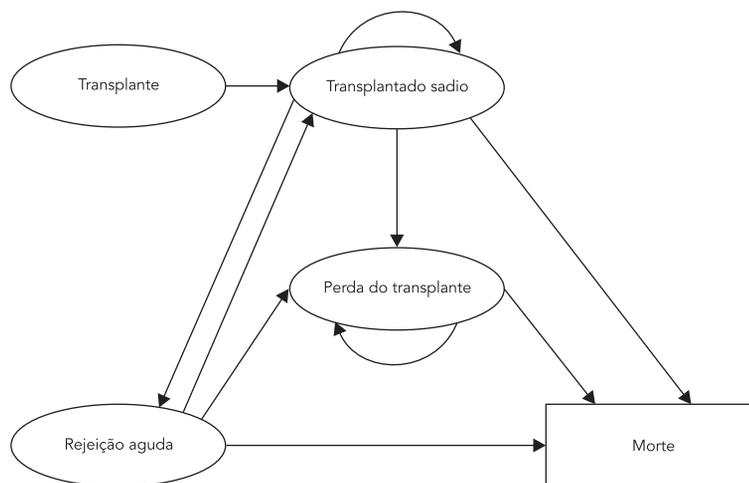
Os estágios de saúde considerados no modelo foram quatro: transplantado sadio, rejeição aguda, perda do transplante seguida de diálise e morte do paciente. Para a construção do modelo de Markov, todos os indivíduos iniciaram no estágio de transplantado sadio definido como aquele paciente que até os primeiros seis meses após o transplante renal não apresentou rejeição e/ou perda do enxerto.

O paciente transplantado que se encontra sadio pode permanecer nesse estágio, evoluir para um quadro de rejeição aguda, ou para perda do transplante ou, ainda, para a morte. O paciente que desenvolve rejeição aguda pode retornar para o estágio sadio, ou evoluir para perda do transplante ou para a morte. Os que evoluem para a perda do transplante podem permanecer na diálise ou seguir para a morte (Figura 1).

O modelo foi utilizado para estimar os benefícios clínicos em termos de anos de vida ganhos

Figura 1

Diagrama de estados de transição do modelo de Markov para evolução pós-transplante renal.



e os custos associados ao tratamento medicamentoso na perspectiva do SUS. Após cada ciclo do modelo, os pacientes podem transitar de um estado de saúde para outro, de acordo com as probabilidades de progressão. Os pacientes que permanecem vivos ao final de cada ciclo ganham um ano de vida, como medida de efetividade e têm computado o custo do tratamento referente a cada estágio da doença. Assim, ao final do número de ciclos estabelecido, determinam-se os anos de vida ganhos (efetividade) e os gastos correspondentes a cada intervenção. As simulações foram realizadas com o *software* TreeAge Pro 2009 (TreeAge Software Inc., Williamstown, Estados Unidos).

A comparação entre as alternativas de tratamento foi medida pela relação de custo-efetividade incremental, definida como a razão entre o custo adicional do tratamento e a efetividade clínica adicional comparada à alternativa de menor razão custo-efetividade. Essa razão corresponde à divisão do custo pelo efeito observado⁹. A relação de custo-efetividade incremental permite avaliar a relação de dominância entre as diferentes alternativas que estão sendo avaliadas e por isso torna-se um dos itens de maior importância a ser considerado no processo de tomada de decisão. Adotou-se como limiar de custo-efetividade o valor sugerido pela Organização Mundial da Saúde (OMS), de um a três vezes o Produto Interno Bruto (PIB) *per capita* por ano de vida ajustado por incapacidade

prevenida⁷. Assumiu-se o AVG como um *proxy*, uma vez que esse estudo não estimou o ano de vida ajustado por incapacidade. O valor do PIB utilizado foi de R\$ 21.252,00 referente ao ano de 2011.

Adicionalmente foi realizada uma avaliação do benefício líquido, com o intuito de verificar em que situação de disponibilidade de recurso cada esquema terapêutico se mostra mais efetivo.

Uma taxa de desconto de 5% no custo e no efeito foi aplicada no modelo de avaliação econômica desenvolvido, conforme recomendações do Ministério da Saúde, o que possibilita a análise dos dados no valor presente¹⁰.

Os esquemas imunossupressores de manutenção avaliados neste trabalho foram: CsA+AZA+P; CsA+MMF+P; CsA+MFS+P; CsA+SIR+P; CsA+EVE+P; TAC+AZA+P; TAC+MMF+P; TAC+MFS+P; TAC+SIR+P; SIR+MMF+P. Para a construção das probabilidades de transição ao longo do tempo, nos diferentes estágios da doença, buscaram-se informações na literatura referentes à eficácia dos medicamentos observada em ensaios clínicos randomizados e controlados. Os esquemas EVE+AZA+P; TAC+EVE+P; e EVE+MMF+P foram excluídos da análise devido à ausência dessas informações. Para a consolidação das informações e elaboração dos modelos assumiram-se alguns pressupostos:

a) As probabilidades de transição foram idênticas entre os esquemas CsA+MMF+P e CsA+MFS+P e

entre TAC+MMF+P e TAC+MFS+P, por possuírem o mesmo princípio ativo e indicação terapêutica do MMF;

b) Para os esquemas imunossupressores com dados clínicos (probabilidade de rejeição, perda e morte do paciente) disponíveis somente no primeiro ano de acompanhamento, adotaram-se os mesmos valores até o terceiro ano;

c) Para os esquemas imunossupressores com dados clínicos relativos aos dois primeiros anos de acompanhamento, os valores obtidos no segundo ano foram assumidos para o terceiro ano;

d) Do 4º ao 17º ano assumiram-se as probabilidades apresentadas no estudo de McEwan et al.¹¹, ajustadas por ano, para todos os esquemas imunossupressores. A probabilidade encontrada para o 17º ano foi extrapolada até o 20º ano;

e) Para as transições “rejeição aguda para a perda do enxerto” e “rejeição aguda para morte” foram utilizadas as probabilidades ajustadas por ano do estudo de Hamida et al.¹² para todos os esquemas imunossupressores. A partir do 11º ano assumiu-se a probabilidade anual encontrada no 10º ano.

f) As informações de Gentil et al.¹³, ajustadas por ano, foram utilizadas na transição “perda do enxerto para a morte”, para todos os esquemas imunossupressores, desde o ciclo inicial. Os valores anuais foram derivados dos dados publicados referentes a 1, 5, 10 e 15 anos. A probabilidade anual relatada para o 15º ano foi extrapolada até o 20º ano.

Inicialmente buscaram-se informações de eficácia, para cada estratégia utilizada, referente às transições de sadio para rejeição aguda, ou para perda do enxerto, ou para a morte. Entretanto, em geral os ensaios clínicos relatam resultados referentes a um curto período de tempo. A Tabela 1 apresenta as diversas probabilidades inseridas no modelo nos três primeiros anos, uma vez que esse foi o maior tempo de acompanhamento encontrado com informações específicas para cada uma das estratégias estudadas.

Devido à falta de informação específica, a partir do quarto ano pós-transplante assumiu-se a mesma probabilidade para as diferentes estratégias de tratamento (Tabela 2).

De acordo com o modelo, uma vez que o paciente evolui da condição de sadio para um dos estágios desfavoráveis, rejeição aguda ou perda do enxerto, ele poderá ainda passar pelas seguintes transições: rejeição aguda para a perda do enxerto, rejeição aguda para a morte e perda do enxerto para a morte. De maneira geral, não é comum na literatura estudos que avaliam as probabilidades dessas transições estratificadas por estratégia de imunossupressão. Assim, os dados dos estudos de Hamida et al.¹² e Gentil et al.¹³

foram utilizados indistintamente para todos os esquemas terapêuticos (Tabela 3).

Custo das terapias medicamentosas

O preço médio do medicamento foi calculado de acordo com a dose média diária utilizada por paciente adulto na terapia de manutenção. A fase de manutenção é caracterizada pela diminuição das doses dos imunossupressores com objetivo de reduzir reações adversas e manter o bom funcionamento do transplante. Entretanto, a dose mínima é recomendada em termos de concentração sérica e não necessariamente pela quantidade mínima de fármaco a ser ingerido. Para a dose média diária de cada imunossupressor utilizado durante o regime de manutenção considerou-se a Dose Diária Definida indicada pela OMS¹⁴ e pelo *Management Sciences for Health* (MSH)¹⁵. Sendo assim a dose diária definida considerada para os esquemas que utilizam a azatioprina foi de 150mg, para a ciclosporina de 250mg, para o tacrolimo 5mg, para o micofenolato mofetil 2.000mg, micofenolato de sódio 1.400mg, sirolimo 3mg; everolimo 1,5mg e prednisona 5mg.

O custo anual do tratamento de manutenção foi composto pelos preços anuais de cada um dos três medicamentos que formam o esquema imunossupressor, sendo um deles o corticoide. O custo médio do medicamento foi baseado na lista de preço máximo de venda ao governo da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) em 20 de outubro de 2012¹⁶. Para o cálculo do custo médio, considerou-se o preço do miligrama de todas as apresentações e marcas disponíveis de cada medicamento na lista da CMED com exceção das embalagens hospitalares. Para o cálculo do valor do esquema imunossupressor, somou-se o valor individual anual de cada fármaco.

Especificamente para o TAC, que passou a ser adquirido de forma centralizada pelo Ministério da Saúde e em função do acordo de transferência de tecnologia entre esse órgão, a Libbs Farmacêutica e o Instituto de Tecnologia em Fármacos, Fundação Oswaldo Cruz (Farmanguinhos/Fiocruz), considerou-se o preço máximo de venda ao governo do miligrama praticado pela Fiocruz (R\$ 3,82). O MFS, apesar de também pertencer ao grupo de aquisição centralizada do Ministério, possui patente sendo a Novartis a única fornecedora e seu preço máximo de venda ao governo não difere do disponível na CMED.

Além do valor dos medicamentos, outros custos compõem o estágio da doença (eventos). O paciente transplantado sadio gerou no modelo um custo referente ao medicamento somado ao

Tabela 1

Probabilidades de transição entre os estágios da doença para os primeiros três anos dos esquemas imunossupressores utilizados na elaboração do modelo de Markov.

| Estratégia de tratamento/Transição | Probabilidades de entrada (mínimo e máximo) | Referência |
|------------------------------------|---|---------------------------------|
| CsA + AZA + P | | |
| Sadio para rejeição aguda | | |
| Ano 1 | 0,007 (0,0063/0,0077) | Montagnino et al. ³¹ |
| Ano 2 | 0,009 (0,0081/0,0099) | Kramer et al. ³² |
| Ano 3 | 0,009 (0,0081/0,0099) | Kramer et al. ³² |
| Sadio para perda do enxerto | | |
| Ano 1 | 0,011 (0,0099/0,0121) | Montagnino et al. ³¹ |
| Ano 2 | 0,022 (0,0198/0,0242) | Kramer et al. ³² |
| Ano 3 | 0,022 (0,0198/0,0242) | Kramer et al. ³² |
| Sadio para morte do paciente | | |
| Ano 1 | 0,009 (0,0081/0,0099) | Montagnino et al. ³¹ |
| Ano 2 | 0,033 (0,0297/0,0363) | Kramer et al. ³² |
| Ano 3 | 0,033 (0,0297/0,0363) | Kramer et al. ³² |
| CsA + MMF + P e CsA+MFS+P | | |
| Sadio para rejeição aguda | | |
| Ano 1 | 0,200 (0,1800/0,2200) | Jonhson et al. ³³ |
| Ano 2 | 0,026 (0,0234/0,0286) | Jonhson et al. ³³ |
| Ano 3 | 0,027 (0,2430/0,2970) | Jonhson et al. ³³ |
| Sadio para perda do enxerto | | |
| Ano 1 | 0,040 (0,0360/0,0440) | Jonhson et al. ³³ |
| Ano 2 | 0,093 (0,0837/0,1023) | Jonhson et al. ³³ |
| Ano 3 | 0,000(0,0000/0,0000) | Jonhson et al. ³³ |
| Sadio para morte do paciente | | |
| Ano 1 | 0,022 (0,0198/0,0242) | Jonhson et al. ³³ |
| Ano 2 | 0,011 (0,0099/0,0121) | Jonhson et al. ³³ |
| Ano 3 | 0,011 (0,0099/0,0121) | Jonhson et al. ³³ |
| TAC + AZA + P | | |
| Sadio para rejeição aguda | | |
| Ano 1 | 0,210 (0,1890/0,2310) | Montagnino et al. ³¹ |
| Ano 2 | 0,008 (0,0072/0,0088) | Kramer et al. ³² |
| Ano 3 | 0,008 (0,0072/0,0088) | Kramer et al. ³² |
| Sadio para perda do enxerto | | |
| Ano 1 | 0,014 (0,0126/0,0154) | Montagnino et al. ³¹ |
| Ano 2 | 0,093 (0,0837/0,1023) | Kramer et al. ³² |
| Ano 3 | 0,093 (0,0837/0,1023) | Kramer et al. ³² |
| Sadio para morte do paciente | | |
| Ano 1 | 0,004 (0,0036/0,0044) | Montagnino et al. ³¹ |
| Ano 2 | 0,020 (0,0180/0,0220) | Kramer et al. ³² |
| Ano 3 | 0,000 (0,0000/0,0000) | Kramer et al. ³² |
| TAC + MMF + P e TAC+MFS+P | | |
| Sadio para rejeição aguda | | |
| Ano 1 | 0,162 (0,1458/0,1782) | Jonhson et al. ³³ |
| Ano 2 | 0,014 (0,0126/0,0154) | Jonhson et al. ³³ |
| Ano 3 | 0,013 (0,0117/0,0143) | Jonhson et al. ³³ |

(continua)

Tabela 1 (continuação)

| Estratégia de tratamento/Transição | Probabilidades de entrada (mínimo e máximo) | Referência |
|------------------------------------|---|---|
| TAC + MMF + P e TAC+MFS+P | | |
| Sadio para perda do enxerto | | |
| Ano 1 | 0,054 (0,0186/0,0594) | Jonhson et al. ³³ |
| Ano 2 | 0,062 (0,0558/0,0682) | Jonhson et al. ³³ |
| Ano 3 | 0,027 (0,2673/0,0297) | Jonhson et al. ³³ |
| Sadio para morte do paciente | | |
| Ano 1 | 0,010 (0,0090/0,011) | Jonhson et al. ³³ |
| Ano 2 | 0,012 (0,0108/0,0132) | Jonhson et al. ³³ |
| Ano 3 | 0,019 (0,0171/0,0209) | Jonhson et al. ³³ |
| TAC + SIR + P | | |
| Sadio para rejeição aguda | | |
| Ano 1 | 0,040 (0,0360/0,0440) | Kumar et al. ³⁴ |
| Ano 2 | 0,042 (0,0378/0,0462) | Kumar et al. ³⁴ |
| Ano 3 | 0,042 (0,0378/0,0462) | Gallon et al. ³⁵ |
| Sadio para perda do enxerto | | |
| Ano 1 | 0,060 (0,0054/0,0660) | Kumar et al. ³⁴ |
| Ano 2 | 0,042 (0,0378/0,0462) | Kumar et al. ³⁴ |
| Ano 3 | 0,066 (0,0594/0,0726) | Gallon et al. ³⁵ |
| Sadio para morte do paciente | | |
| Ano 1 | 0,030 (0,0270/0,0330) | Kumar et al. ³⁴ |
| Ano 2 | 0,030 (0,0270/0,0330) | Kumar et al. ³⁴ |
| Ano 3 | 0,073 (0,0656/0,0803) | Gallon et al. ³⁵ |
| SIR + MMF + P | | |
| Sadio para rejeição aguda | | |
| Ano 1 | 0,141 (0,1269/0,1551) | Glottz et al. ³⁶ |
| Ano 2 | 0,065 (0,0585/0,0715) | Flechner et al. ³⁷ |
| Ano 3 | 0,065 (0,0585/0,0715) | Assumido de Flechner et al. ³⁷ |
| Sadio para perda do enxerto | | |
| Ano 1 | 0,085 (0,0765/0,0935) | Glottz et al. ³⁶ |
| Ano 2 | 0,050 (0,0450/0,0550) | Flechner et al. ³⁷ |
| Ano 3 | 0,050 (0,0450/0,0550) | Assumido de Flechner et al. ³⁷ |
| Sadio para morte do paciente | | |
| Ano 1 | 0,028 (0,0252/0,0308) | Glottz et al. ³⁶ |
| Ano 2 | 0,025 (0,0225/0,0275) | Flechner et al. ³⁷ |
| Ano 3 | 0,025 (0,0225/0,0275) | Assumido de Flechner et al. ³⁷ |
| CsA + SIR + P | | |
| Sadio para rejeição aguda | | |
| Ano 1 | 0,182 (0,1638/0,2002) | Kahan et al. ³⁸ |
| Ano 2 | 0,182 (0,1638/0,2002) | Assumido de Kahan et al. ³⁸ |
| Ano 3 | 0,182 (0,1638/0,2002) | Assumido de Kahan et al. ³⁸ |
| Sadio para perda do enxerto | | |
| Ano 1 | 0,037 (0,0333/0,0407) | Kahan et al. ³⁸ |
| Ano 2 | 0,037 (0,0333/0,0407) | Assumido de Kahan et al. ³⁸ |
| Ano 3 | 0,037 (0,0333/0,0407) | Assumido de Kahan et al. ³⁸ |
| Sadio para morte do paciente | | |
| Ano 1 | 0,032 (0,0288/0,0352) | Kahan et al. ³⁸ |
| Ano 2 | 0,032 (0,0288/0,0352) | Assumido de Kahan et al. ³⁸ |
| Ano 3 | 0,032 (0,0288/0,0352) | Assumido de Kahan et al. ³⁸ |

(continua)

Tabela 1 (continuação)

| Estratégia de tratamento/Transição | Probabilidades de entrada (mínimo e máximo) | Referência |
|------------------------------------|---|---|
| CsA + EVE + P | | |
| Sadio para rejeição aguda | | |
| Ano 1 | 0,197 (0,1773/0,2167) | Vitko et al. ³⁹ |
| Ano 2 | 0,025 (0,0225/0,0275) | Assumido de Lorber et al. ⁴⁰ |
| Ano 3 | 0,025 (0,0225/0,0275) | Lorber et al. ⁴⁰ |
| Sadio para perda do enxerto | | |
| Ano 1 | 0,041 (0,0369/0,0451) | Vitko et al. ³⁹ |
| Ano 2 | 0,077 (0,0693/0,0847) | Assumido de Lorber et al. ⁴⁰ |
| Ano 3 | 0,077 (0,0693/0,0847) | Lorber et al. ⁴⁰ |
| Sadio para morte do paciente | | |
| Ano 1 | 0,036 (0,0324/0,0396) | Vitko et al. ³⁹ |
| Ano 2 | 0,067 (0,0603/0,0737) | Assumido de Lorber et al. ⁴⁰ |
| Ano 3 | 0,067 (0,0603/0,0737) | Lorber et al. ⁴⁰ |

AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; EVE: everolimo; MFS: micofenolato de sódio; MMF: micofenolato mofetil; P: prednisona; SIR: sirolimo; TAC: tacrolimo.

valor do acompanhamento clínico. Quando houve perda do enxerto, considerou-se o valor médio do custo anual da hemodiálise de R\$ 33.623,40, ajustado para outubro de 2012, baseado no estudo de Cherchiglia et al. ¹⁷.

Os custos diretos relacionados aos estágios da doença foram obtidos no estudo de Guerra Júnior et al. ¹⁸ por se tratar da análise de uma coorte histórica brasileira que aborda os gastos dos pacientes transplantados renais pelo SUS que utilizaram CsA ou TAC. Dessa forma, para as estratégias CsA+AZA+P; CsA+MMF+P; CsA+MFS+P; CsA+SIR+P; e CsA+EVE+P consideraram-se os custos diretos relacionados com a CsA ¹⁹. A rejeição aguda foi considerada um evento agudo, de curta duração, em que o paciente necessitava de hospitalização seguida de realização de exames e acompanhamento clínico para o tratamento com corticoide. Para isso os valores médios encontrados para os pacientes que utilizavam a CsA foram de R\$ 3.009,71 (1º ano); R\$ 2.751,71 (2º ano) e R\$1.998,63 (3º ao 20º ano), atualizados para 2012. Esses valores diferem durante os primeiros anos devido ao fato de que o paciente transplantado apresenta um maior gasto no primeiro ano pós-transplante ¹⁸.

Para as estratégias TAC+AZA+P; TAC+MMF+P; TAC+MFS+P e TAC+SIR+P utilizaram-se os custos diretos relacionados ao TAC ¹⁸. Para a estratégia SIR+MMF+P aplicou-se o mesmo valor referente ao TAC, devido à ausência de registro de gastos para o esquema. Os valores do tratamento da rejeição aguda para esses pacientes foram R\$ 3.3317,07 (1º ano); R\$ 3.254,49 (2º ano) e R\$ 2.356,66 (3º ao 20º ano), atualizados para 2012.

Análise de sensibilidade

Foram realizadas análises de sensibilidade de 10% a mais e a menos nos custos. Vale ressaltar que tais descontos foram aplicados nos modelos como taxas fixas anuais, de maneira a garantir a comparabilidade dos fluxos de pagamento e os benefícios associados, ou seja, a conversão de ganhos futuros em valores presentes ^{19,20}.

O impacto dos parâmetros de incerteza no modelo foi avaliado a partir de uma análise de sensibilidade com variação de 10% na probabilidade de progressão do estágio do paciente em cada ano (Tabelas 1, 2 e 3). Realizou-se ainda análise probabilística que gerou a curva de aceitabilidade, utilizando o método de simulação de Monte Carlo. Distribuição triangular foi aplicada às probabilidades das medidas de efetividade, baseada nos intervalos mínimos e máximos dos parâmetros utilizados.

Resultados

Pela análise da coorte hipotética, os pacientes transplantados que utilizaram os esquemas terapêuticos TAC+AZA+P; TAC+MMF+P; TAC+MFS+P; CsA+MMF+P; CsA+MFS+P e CsA+AZA+P foram os que tiveram, de forma decrescente, maior número de anos de vida ganhos em todas as análises, com exceção daquela com desconto de 5% no custo e no efeito (Tabela 4).

Na avaliação com desconto, as alternativas CsA+AZA+P, TAC+AZA+P, TAC+MMF+P e TAC+MFS+P apresentaram respectivamente 11,16; 10,02; 9,93 e 9,93 anos de vida ganhos.

Tabela 2

Probabilidades de transição entre os estágios da doença a partir do quarto ano para todos os esquemas imunossupressores.

| Transição | Probabilidades de entrada (mínima-máxima) | Referência |
|------------------------------|---|------------------------------|
| Sadio para rejeição aguda | | |
| Ano 4 | 0,015 (0,014/0,017) | McEwan et al. 11 |
| Ano 5 | 0,016 (0,014/0,017) | McEwan et al. 11 |
| Ano 6-9 | 0,000 (0,000/0,000) | McEwan et al. 11 |
| Ano 10 | 0,016 (0,014/0,017) | McEwan et al. 11 |
| Ano 11 | 0,000 (0,000/0,000) | McEwan et al. 11 |
| Ano 12-13 | 0,016 (0,015/0,018) | McEwan et al. 11 |
| Ano 14 | 0,000 (0,000/0,000) | McEwan et al. 11 |
| Ano 15 | 0,017 (0,015/0,018) | McEwan et al. 11 |
| Ano 16 | 0,000 (0,000/0,019) | McEwan et al. 11 |
| Ano 17-20 | 0,017 (0,015/0,019) | Assumido de McEwan et al. 11 |
| Sadio para perda do enxerto | | |
| Ano 4 | 0,037 (0,033/0,040) | McEwan et al. 11 |
| Ano 5 | 0,051 (0,046/0,056) | McEwan et al. 11 |
| Ano 6 | 0,067 (0,060/0,073) | McEwan et al. 11 |
| Ano 7 | 0,043 (0,039/0,047) | McEwan et al. 11 |
| Ano 8 | 0,075 (0,067/0,082) | McEwan et al. 11 |
| Ano 9 | 0,065 (0,058/0,071) | McEwan et al. 11 |
| Ano 10 | 0,069 (0,062/0,076) | McEwan et al. 11 |
| Ano 11 | 0,037 (0,033/0,041) | McEwan et al. 11 |
| Ano 12 | 0,038 (0,035/0,042) | McEwan et al. 11 |
| Ano 13 | 0,060 (0,054/0,066) | McEwan et al. 11 |
| Ano 14 | 0,021 (0,019/0,023) | McEwan et al. 11 |
| Ano 15 | 0,043 (0,039/0,048) | McEwan et al. 11 |
| Ano 16 | 0,068 (0,061/0,075) | McEwan et al. 11 |
| Ano 17-20 | 0,068 (0,061/0,075) | Assumido de McEwan et al. 11 |
| Sadio para morte do paciente | | |
| Ano 4 | 0,032 (0,029/0,035) | McEwan et al. 11 |
| Ano 5 | 0,033 (0,030/0,036) | McEwan et al. 11 |
| Ano 6 | 0,045 (0,041/0,050) | McEwan et al. 11 |
| Ano 7 | 0,024 (0,021/0,026) | McEwan et al. 11 |
| Ano 8 | 0,049 (0,044/0,054) | McEwan et al. 11 |
| Ano 9 | 0,051 (0,046/0,056) | McEwan et al. 11 |
| Ano 10 | 0,041 (0,036/0,045) | McEwan et al. 11 |
| Ano 11 | 0,056 (0,051/0,062) | McEwan et al. 11 |
| Ano 12 | 0,030 (0,027/0,033) | McEwan et al. 11 |
| Ano 13 | 0,046 (0,042/0,051) | McEwan et al. 11 |
| Ano 14 | 0,048 (0,044/0,053) | McEwan et al. 11 |
| Ano 15 | 0,017 (0,015/0,019) | McEwan et al. 11 |
| Ano 16 | 0,052 (0,047/0,057) | McEwan et al. 11 |
| Ano 17-20 | 0,036 (0,033/0,040) | Assumido de McEwan et al. 11 |

Tabela 3

Probabilidades de transição entre os estágios da doença para todos os esquemas imunossupressores utilizados na elaboração do modelo de Markov.

| Transição | Probabilidades de entrada (mínimo/máximo) | Referência |
|--------------------------------------|---|---|
| Rejeição aguda para perda do enxerto | | |
| Ano 1 | 0,020 (0,018/0,022) | Hamida et al. ¹² |
| Ano 2 | 0,036 (0,032/0,039) | Ajustado de Hamida et al. ¹² |
| Ano 3 | 0,037 (0,033/0,041) | Ajustado de Hamida et al. ¹² |
| Ano 4 | 0,049 (0,044/0,054) | Ajustado de Hamida et al. ¹² |
| Ano 5 | 0,052 (0,047/0,057) | Ajustado de Hamida et al. ¹² |
| Ano 6 | 0,022 (0,020/0,024) | Ajustado de Hamida et al. ¹² |
| Ano 7 | 0,022 (0,020/0,025) | Ajustado de Hamida et al. ¹² |
| Ano 8 | 0,023 (0,021/0,025) | Ajustado de Hamida et al. ¹² |
| Ano 9 | 0,023 (0,029/0,035) | Ajustado de Hamida et al. ¹² |
| Ano 10 | 0,024 (0,022/0,026) | Ajustado de Hamida et al. ¹² |
| Ano 11-20 | 0,020 (0,022/0,026) | Assumido de Hamida et al. ²⁰ |
| Rejeição aguda para morte | | |
| Ano 1 | 0,040 (0,036/0,044) | Hamida et al. ¹² |
| Ano 2 | 0,0313 (0,028/0,034) | Ajustado de Hamida et al. ¹² |
| Ano 3 | 0,0323 (0,029/0,035) | Ajustado de Hamida et al. ¹² |
| Ano 4 | 0,0278 (0,025/0,031) | Ajustado de Hamida et al. ¹² |
| Ano 5 | 0,0286 (0,026/0,031) | Ajustado de Hamida et al. ¹² |
| Ano 6 | 0,0235 (0,021/0,026) | Ajustado de Hamida et al. ¹² |
| Ano 7 | 0,0241 (0,022/0,026) | Ajustado de Hamida et al. ¹² |
| Ano 8 | 0,0247 (0,022/0,027) | Ajustado de Hamida et al. ¹² |
| Ano 9 | 0,0253 (0,023/0,028) | Ajustado de Hamida et al. ¹² |
| Ano 10 | 0,0260 (0,023/0,029) | Ajustado de Hamida et al. ¹² |
| Ano 11-20 | 0,0400 (0,023/0,029) | Assumido de Hamida et al. ¹² |
| Perda para morte do paciente | | |
| Ano 1 | 0,110 (0,099/0,121) | Gentil et al. ¹³ |
| Ano 2 | 0,048 (0,043/0,052) | Ajustado de Gentil et al. ¹³ |
| Ano 3 | 0,050 (0,045/0,055) | Ajustado de Gentil et al. ¹³ |
| Ano 4 | 0,053 (0,047/0,058) | Ajustado de Gentil et al. ¹³ |
| Ano 5 | 0,056 (0,050/0,061) | Ajustado de Gentil et al. ¹³ |
| Ano 6 | 0,058 (0,052/0,064) | Ajustado de Gentil et al. ¹³ |
| Ano 7 | 0,062 (0,056/0,068) | Ajustado de Gentil et al. ¹³ |
| Ano 8 | 0,066 (0,060/0,073) | Ajustado de Gentil et al. ¹³ |
| Ano 9 | 0,071 (0,064/0,078) | Ajustado de Gentil et al. ¹³ |
| Ano 10 | 0,076 (0,068/0,084) | Ajustado de Gentil et al. ¹³ |
| Ano 11 | 0,078 (0,071/0,086) | Ajustado de Gentil et al. ¹³ |
| Ano 12 | 0,085 (0,077/0,094) | Ajustado de Gentil et al. ¹³ |
| Ano 13 | 0,093 (0,084/0,102) | Ajustado de Gentil et al. ¹³ |
| Ano 14 | 0,102 (0,092/0,113) | Ajustado de Gentil et al. ¹³ |
| Ano 15 | 0,114 (0,103/0,126) | Ajustado de Gentil et al. ¹³ |
| Ano 16-20 | 0,114 (0,103/0,126) | Assumido de Gentil et al. ¹³ |

Tabela 4

Resultados da análise de custo-efetividade e análise de sensibilidade para pacientes transplantados renais.

| Estratégia | Custo (R\$) | Custo incremental (R\$) | Efetividade (anos de vida ganhos) | Efetividade incremental | Razão custo-efetividade (R\$) | Razão de custo-efetividade incremental (R\$) |
|-------------------------|-------------|-------------------------|-----------------------------------|-------------------------|-------------------------------|--|
| 5% no custo e no efeito | | | | | | |
| CsA+AZA+P | 129.887,99 | | 11,16 | | 11.637,19 | |
| TAC+AZA+P | 165.883,53 | 35.995,54 | 10,02 | -1,14 | 16.551,67 | Dominado |
| CsA+MMF+P | 209.906,97 | 80.018,98 | 9,88 | -1,28 | 21.240,04 | Dominado |
| CsA+EVE+P | 215.249,19 | 85.361,20 | 9,03 | -2,13 | 23.825,14 | Dominado |
| TAC+MMF+P | 227.846,44 | 97.958,45 | 9,93 | -1,23 | 22.950,69 | Dominado |
| CsA+MFS+P | 232.146,08 | 102.258,09 | 9,88 | -1,28 | 23.490,36 | Dominado |
| TAC+MFS+P | 249.967,48 | 120.079,49 | 9,93 | -1,23 | 25.178,92 | Dominado |
| CsA+SIR+P | 275.679,59 | 145.791,59 | 9,55 | -1,61 | 28.869,85 | Dominado |
| TAC+SIR+P | 283.939,05 | 154.051,06 | 9,29 | -1,88 | 30.578,09 | Dominado |
| SIR+MMF+P | 323.061,86 | 193.173,87 | 9,60 | -1,56 | 33.649,01 | Dominado |
| Sem desconto | | | | | | |
| CsA+AZA+P | 198.090,14 | | 13,83 | | 14.321,45 | |
| TAC+AZA+P | 247.737,07 | 49.646,93 | 14,15 | 0,32 | 17.509,82 | 156.732,07 |
| CsA+MMF+P | 305.423,97 | 57.686,90 | 13,96 | -0,19 | 21.875,31 | Dominado |
| CsA+EVE+P | 308.310,03 | 60.572,96 | 12,65 | -1,50 | 24.367,28 | Dominado |
| TAC+MMF+P | 329.357,07 | 81.620,00 | 14,02 | -0,13 | 23.496,11 | Dominado |
| CsA+MFS+P | 335.152,33 | 87.415,26 | 13,96 | -0,19 | 24.004,54 | Dominado |
| TAC+MFS+P | 358.890,72 | 111.153,66 | 14,02 | -0,13 | 25.603,02 | Dominado |
| CsA+SIR+P | 391.581,25 | 143.844,18 | 13,46 | -0,69 | 29.094,91 | Dominado |
| TAC+SIR+P | 400.520,17 | 152.783,10 | 13,04 | -1,11 | 30.718,01 | Dominado |
| SIR+MMF+P | 454.338,59 | 206.601,52 | 13,52 | -0,63 | 33.610,84 | Dominado |
| Efeito mínimo | | | | | | |
| CsA+AZA+P | 194.582,51 | | 13,34 | | 14.587,28 | |
| TAC+AZA+P | 243.717,08 | 49.134,57 | 13,66 | 0,32 | 17.837,52 | 151.662,24 |
| CsA+EVE+P | 296.679,52 | 52.962,44 | 12,07 | -1,60 | 24.583,65 | Dominado |
| CsA+MMF+P | 297.720,26 | 54.003,18 | 13,47 | -0,19 | 22.105,00 | Dominado |
| TAC+MMF+P | 318.703,04 | 74.985,96 | 13,56 | -0,10 | 23.500,26 | Dominado |
| CsA+MFS+P | 325.843,14 | 82.126,06 | 13,47 | -0,19 | 24.193,05 | Dominado |
| TAC+MFS+P | 347.284,62 | 103.567,54 | 13,56 | -0,10 | 25.607,78 | Dominado |
| CsA+SIR+P | 377.721,65 | 134.004,57 | 12,94 | -0,72 | 29.179,20 | Dominado |
| TAC+SIR+P | 384.885,93 | 141.168,85 | 12,52 | -1,14 | 30.731,37 | Dominado |
| SIR+MMF+P | 436.413,75 | 192.696,67 | 12,98 | -0,68 | 33.622,65 | Dominado |
| Efeito máximo | | | | | | |
| CsA+AZA+P | 205.406,77 | | 14,61 | | 14.056,83 | |
| TAC+AZA+P | 250.884,43 | 45.477,66 | 14,65 | 0,04 | 17.120,60 | 1.099.704,16 |
| CsA+MMF+P | 313.079,29 | 62.194,86 | 14,48 | -0,17 | 21.619,82 | Dominado |
| CsA+EVE+P | 319.618,16 | 68.733,73 | 13,25 | -1,41 | 24.125,45 | Dominado |
| TAC+MMF+P | 338.112,91 | 87.228,48 | 14,54 | -0,12 | 23.260,73 | Dominado |
| CsA+MFS+P | 344.560,85 | 93.676,42 | 14,48 | -0,17 | 23.793,79 | Dominado |
| TAC+MFS+P | 369.420,20 | 118.535,77 | 14,54 | -0,12 | 25.414,54 | Dominado |
| CsA+SIR+P | 405.839,08 | 154.954,65 | 14,00 | -0,65 | 28.986,23 | Dominado |
| TAC+SIR+P | 416.356,71 | 165.472,28 | 13,59 | -1,06 | 30.636,31 | Dominado |
| SIR+MMF+P | 472.519,44 | 221.635,00 | 14,06 | -0,59 | 33.598,71 | Dominado |

(continua)

Tabela 4 (continuação)

| Estratégia | Custo (R\$) | Custo incremental (R\$) | Efetividade (anos de vida ganhos) | Efetividade incremental | Razão custo-efetividade (R\$) | Razão de custo-efetividade incremental (R\$) |
|--------------|-------------|-------------------------|-----------------------------------|-------------------------|-------------------------------|--|
| Custo mínimo | | | | | | |
| CsA+AZA+P | 178.281,16 | | 13,83 | | | |
| TAC+AZA+P | 222.963,36 | 44.682,20 | 14,15 | 0,32 | | 141.058,74 |
| CsA+MMF+P | 274.811,71 | 51.848,35 | 13,96 | -0,19 | | Dominado |
| CsA+EVE+P | 277.479,10 | 54.515,74 | 12,65 | -1,50 | | Dominado |
| TAC+MMF+P | 315.440,13 | 92.476,77 | 14,02 | -0,13 | | Dominado |
| TAC+MFS+P | 320.284,82 | 97.321,46 | 14,02 | -0,13 | | Dominado |
| CsA+MFS+P | 322.405,01 | 99.441,65 | 13,96 | -0,19 | | Dominado |
| CsA+SIR+P | 352.423,22 | 129.459,86 | 13,46 | -0,69 | | Dominado |
| TAC+SIR+P | 360.468,13 | 137.504,77 | 13,04 | -1,11 | | Dominado |
| SIR+MMF+P | 408.701,58 | 185.738,22 | 13,52 | -0,63 | | Dominado |
| Custo máximo | | | | | | |
| CsA+AZA+P | 217.082,75 | | 13,83 | | | |
| TAC+AZA+P | 271.892,08 | 54.809,33 | 14,15 | 0,32 | | 173.029,43 |
| CsA+MMF+P | 335.155,73 | 63.263,64 | 13,96 | -0,19 | | Dominado |
| CsA+EVE+P | 338.440,31 | 66.548,23 | 12,65 | -1,50 | | Dominado |
| TAC+MMF+P | 361.975,67 | 90.083,59 | 14,02 | -0,13 | | Dominado |
| CsA+MFS+P | 367.856,92 | 95.964,84 | 13,96 | -0,19 | | Dominado |
| TAC+MFS+P | 394.160,81 | 122.268,73 | 14,02 | -0,13 | | Dominado |
| CsA+SIR+P | 429.927,20 | 158.035,12 | 13,46 | -0,69 | | Dominado |
| TAC+SIR+P | 440.026,04 | 168.133,95 | 13,04 | -1,11 | | Dominado |
| SIR+MMF+P | 499.187,57 | 227.295,49 | 13,52 | -0,63 | | Dominado |

Valores em reais (R\$) atualizados para 2012.

AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; EVE: everolimo; MFS: micofenolato de sódio; MMF: micofenolato mofetil; P: prednisona; SIR: sirolimo; TAC: tacrolimo.

Deve-se ressaltar que os esquemas que contêm MFS ou MMF diferem apenas no custo, uma vez que os dois medicamentos possuem o mesmo princípio ativo. A diminuição nos valores de anos de vida ganhos apresentados na análise com desconto já era prevista, pois foi aplicada ao modelo uma taxa fixa anual de 5%. Tal tendência também foi observada em outros trabalhos^{21,22}.

Outra estratégia de análise baseou-se na construção de cenários de acordo com a variação em 10%, para mais ou para menos, das probabilidades de mudança de estágio oriundas da literatura. Sendo assim, quando foi considerado o pior cenário na análise sem desconto (efeito mínimo ou probabilidade da literatura mais 10%), o esquema TAC+AZA+P apresentou 13,66 anos de vida ganhos, enquanto TAC+MMF+P e TAC+MFS+P obtiveram 13,56 anos de vida ganhos e as alternativas CsA+MMF+P; CsA+MFS+P e CsA+AZA+P apresentaram 13,47; 13,47 e 13,34 anos de vida ganhos respectivamente. Nesse mesmo sentido, quando foi considerado o melhor cenário (efeito máximo ou probabilidade da literatura menos 10%) a ordem decrescente em

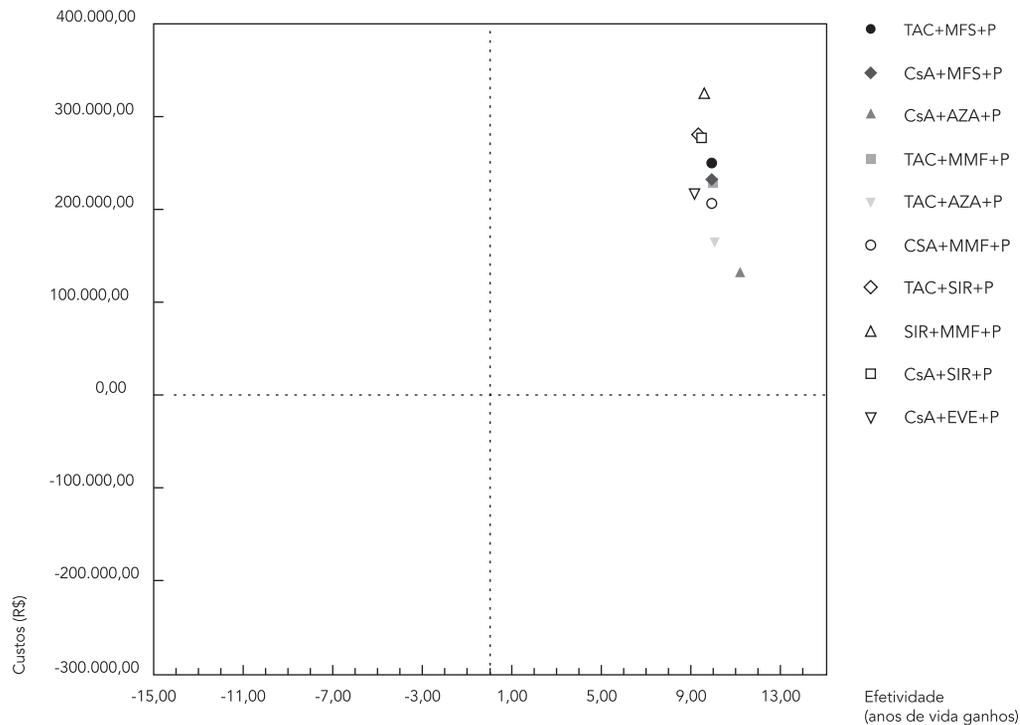
anos de vida ganho desses seis esquemas terapêuticos passou a ser TAC+AZA+P, CsA+AZA+P, TAC+MMF+P, TAC+MFS+P, CsA+MMF+P e CsA+MFS+P.

Com relação ao custo estimado pelo modelo para o período da coorte encontrou-se, tanto na análise com desconto quanto na análise sem desconto, que a estratégia terapêutica de menor custo seria a composta por CsA+AZA+P e a de maior custo, SIR+MMF+P. O gasto estimado na análise com desconto com o esquema CsA+AZA+P foi de R\$ 129.887,99 enquanto o gasto com o SIR+MMF+P foi de R\$ 323.061,86. Já na análise sem desconto as estimativas de gasto com esses esquemas foram de R\$ 198.090,14 e R\$ 454.338,59 respectivamente (Tabela 4).

O plano de custo-efetividade pode ser observado na Figura 2. A alternativa que apresentou melhor razão de custo-efetividade foi a CsA+AZA+P, seguida pelo esquema TAC+AZA+P. Na análise com desconto de 5% no custo e no efeito, pode-se notar na Tabela 4 que o esquema CsA+AZA+P apresentou uma razão de custo-efetividade de R\$ 11.637,19/anos de vida

Figura 2

Plano de custo-efetividade dos esquemas imunossupressores utilizados no tratamento de manutenção do transplante renal.



AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; EVE: everlimo; MFS: micofenolato de sódio; MMF: micofenolato mofetil; P: prednisona; SIR: sirolimo; TAC: tacrolino.

ganhos, e o esquema TAC+AZA+P R\$ 16.551,67/anos de vida ganhos.

Na análise sem desconto obtivemos a razão de custo-efetividade para a estratégia CsA+AZA+P de R\$ 14.321,45/anos de vida ganhos e para TAC+AZA+P de R\$ 17.509,82/anos de vida ganhos. O esquema que apresentou maior razão de custo-efetividade foi o SIR+MMF+P, sendo de R\$ 33.649,01/anos de vida ganhos na análise com desconto e R\$ 33.610,84/anos de vida ganhos na análise sem desconto.

Ao avaliar a relação de custo-efetividade incremental entre as alternativas CsA+AZA+P e TAC+AZA+P, na análise com desconto de 5% no custo e no efeito, nota-se que esse último esquema foi dominado. No entanto para as demais análises, por exemplo, sem desconto, tal fato não se repetiu e a relação de custo-efetividade incremental foi de R\$ 156.732,07. Isto significa que para ganhar um ano de vida com a estratégia TAC+AZA+P comparada a CsA+AZA+P, será necessário um gasto adicional de R\$ 156.732,07.

Todas as estratégias foram inicialmente comparadas à estratégia CsA+AZA+P, que apresentou a melhor razão de custo-efetividade. Observa-se que a maioria dos esquemas foi dominada, isso é, apresentou menor efetividade e maior custo que o esquema comparador. Por outro lado, a estratégia TAC+AZA+P apesar de não ter sido dominada, apresentou relação de custo-efetividade incremental acima do limiar de custo-efetividade recomendada.

Entre todas as opções de tratamento, pode-se observar que a estratégia CsA+EVE+P foi a que apresentou o pior resultado, comparada às demais alternativas, em todos os cenários simulados, uma vez que obteve o pior valor de efetividade e tem um custo bastante elevado (Figura 2 e Tabela 4).

Procedeu-se ainda uma análise de sensibilidade probabilística, para a verificação da alternativa mais custo-efetiva a partir da curva de aceitabilidade, adotando-se nessa análise desconto de 5% no efeito e no custo. Observou-se

que o esquema CsA+AZA+P apresenta a probabilidade de 90% de ser mais custo-efetivo quando comparado às demais alternativas (Figura 3).

Foi realizada a avaliação do benefício líquido na saúde para verificar qual a probabilidade de um benefício positivo, em relação a efetividade, das diferentes terapias em um cenário onde a disponibilidade a pagar está definida. De acordo com a Figura 4, mesmo quando se dobra ou se triplica a disponibilidade a pagar em até três PIB *per capita*, o benefício líquido em saúde da estratégia CsA+AZA+P prevalece como a melhor alternativa terapêutica.

Discussão

O imunossupressor mais antigo e mais utilizado no Brasil é a azatioprina. A introdução da ciclosporina na terapêutica imunossupressora revolucionou o transplante renal devido ao aumento da sobrevida do paciente resultante de sua utilização. Desde então, a inibição da calcineurina tem sido o objetivo mais importante do tratamento do transplante. Entretanto, apesar de sua comprovada eficácia, mesmo quando utilizada com

rigoroso controle, a ciclosporina e o tacrolimo, que surgiu como opção terapêutica à ciclosporina, apresentam nefrotoxicidade crônica como um importante evento adverso²³.

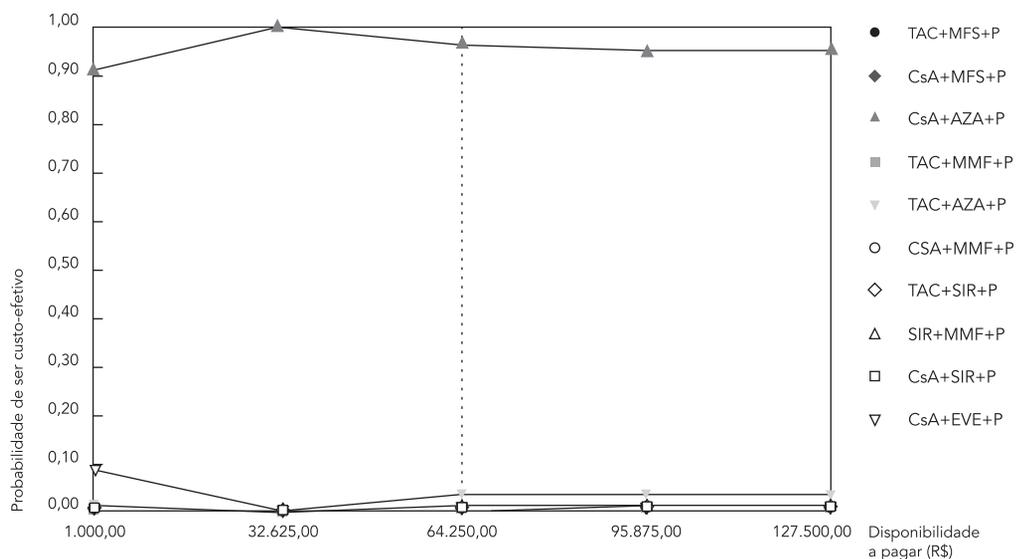
Em todos os modelos, com exceção da análise com desconto, pode-se observar que a alternativa que oferece melhor efetividade (anos de vida ganhos) em qualquer situação de disponibilidade a pagar é TAC+AZA+P, porém seus custos são elevados quando comparada à CsA+AZA+P.

Os resultados foram consistentes para todos os modelos propostos, onde o esquema CsA+AZA+P apresentou a melhor relação custo-efetividade considerando-se a disponibilidade de recursos para a saúde. Neste estudo adotou-se, para o Brasil, o limiar de custo-efetividade por um ano de vida adicional de até três PIB *per capita*.

Em relação aos custos, era de se esperar que esquemas com AZA fossem mais baratos considerando que esse imunossupressor possui baixo valor unitário. O custo de uma dose média diária de 150mg de AZA é R\$ 6,44. O mesmo acontece com os esquemas que envolvem a CsA, cuja dose média diária de 250mg tem um custo de R\$ 13,66. Entretanto, o contrário foi observado com os esquemas que contém TAC, EVE ou SIR

Figura 3

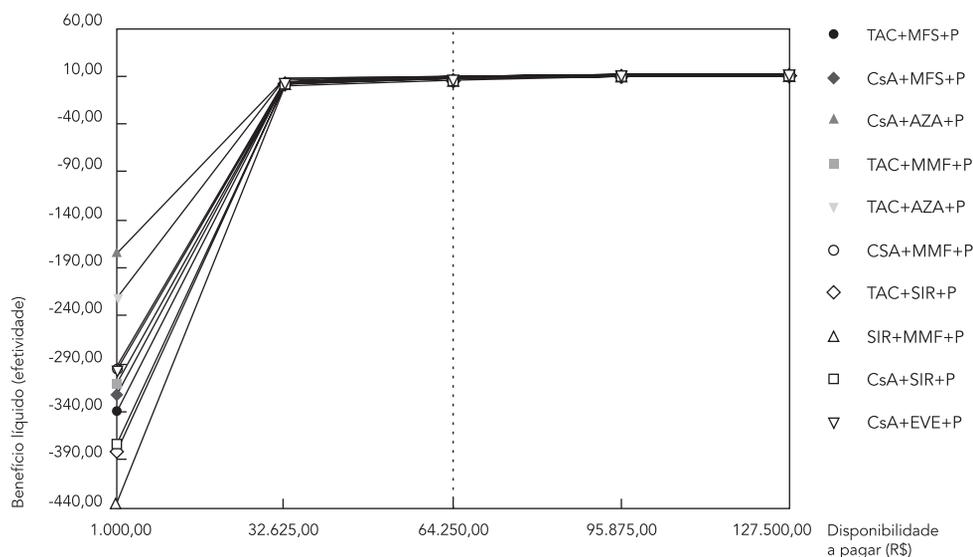
Curva de aceitabilidade do modelo de Markov para todos os esquemas imunossupressores utilizados na terapia de manutenção do transplante renal.



AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; EVE: everolimo; MFS: micofenolato de sódio; MMF: micofenolato mofetil; P: prednisona; SIR: sirolimo; TAC: tacrolimo.

Figura 4

Benefício líquido da efetividade frente ao dobro dos recursos (seis Produto Interno Bruto *per capita*) disponibilizados para o tratamento de manutenção do transplante renal.



AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; EVE: everolimo; MFS: micofenolato de sódio; MMF: micofenolato mofetil; P: prednisona; SIR: sirolimo; TAC: tacrolino.

uma vez que suas doses médias diárias custam R\$ 19,10; R\$ 38,90 e R\$ 58,45 respectivamente.

Apesar de os direitos de patente do TAC terem expirado recentemente seu custo unitário ainda é alto quando comparado à CsA, o que pode estar relacionado ao processo de transferência de tecnologia acordado entre o Farmanguinhos/Fiocruz, a Libbs Farmacêutica e o Ministério da Saúde, em agosto de 2010. Tal cooperação tem duração de cinco anos e prevê entre outras atividades, a fabricação de todo TAC demandado pelo SUS ao custo de, no mínimo, 50% do valor do medicamento referência²⁴. Se por um lado o governo estimula a indústria farmacêutica brasileira com esta iniciativa, por outro impede a concorrência entre os demais laboratórios que já produzem o genérico/similar do TAC e, por consequência, a possibilidade de diminuição dos preços praticados durante o período do acordo.

Outro aspecto que merece ser ressaltado refere-se ao custo médio unitário do MFS que é 79,8% superior ao custo do MMF. Tal diferença é justificada pela nova formulação do MFS que, ao ser absorvido somente no intestino, diminui o evento adverso mais comum do MMF que é relacionado a problemas gástricos. No entanto, ao considerarmos as dose diária definida estabe-

lecidas para o tratamento de manutenção com o MMF e com o MFS, essa diferença no custo médio anual fica reduzida a 17,8% para os esquemas com CsA e 6,3% para aqueles que utilizaram TAC.

Gentil et al.²⁵ acompanharam uma coorte de transplantados renais e avaliaram o impacto das novas drogas no custo do tratamento de manutenção e na sobrevida dos pacientes. A sobrevida média encontrada pelos autores foi de 14,9 anos para os pacientes tratados com a CsA e de 15,9 para os tratados com TAC. Os autores consideraram que o custo extra do TAC pode ser justificado durante o primeiro ano pós-transplante, devido à diminuição da chance de rejeição aguda. Entretanto, ressaltam que os benefícios não são tão claros quando se enfoca o tratamento a longo prazo, como na manutenção do transplante. Tais conclusões vão ao encontro dos resultados observados neste estudo, uma vez que as estratégias com TAC+AZA+P e TAC+MMF+P apresentaram efetividade um pouco superior a CsA+AZA+P nas análises sem desconto (13,83 anos de vida ganhos) e com desconto de 5% (11,16 anos de vida ganhos). Não obstante, em relação aos custos, verificou-se que as estratégias com TAC apresentaram um valor ainda insustentável para o sistema de saúde brasileiro.

Resultados semelhantes foram relatados por outros estudos farmacoeconômicos^{21,26,27,28}. Ou seja, as estratégias que apresentaram maior efetividade foram TAC+AZA+P e/ou TAC+MMF+P, mas também maior custo. Nenhum desses estudos avaliou o conjunto de esquemas imunossuppressores possíveis como foi realizado nesse trabalho. Em função disso recomenda-se cautela na comparação dos resultados aqui apresentados, uma vez que também existem diferenças metodológicas relacionadas às medidas de efetividade, custo, horizonte de tempo, modelagem, e a realidade dos países dos demais estudos.

É necessário apontar algumas limitações do modelo, como o fato de a análise não ter por objetivo avaliar o impacto dos eventos adversos no custo e na sobrevida dos pacientes, apesar da sua relevância para a adesão e sucesso do tratamento imunossupressor. Vale ressaltar que, ao desconsiderar os eventos adversos, o modelo não permitiu a troca de esquemas pelo paciente. Isso significa que o paciente inicia o tratamento em um esquema e obrigatoriamente permanece nele até o fim da coorte hipotética, o que difere da prática clínica, onde eventos adversos ou intercorrências clínicas podem resultar em modificação do esquema imunossupressor.

Outras limitações do modelo referem-se ao fato de que a maioria dos dados disponíveis na literatura enfoca um tempo pequeno e limitado de utilização das drogas, sendo em sua totalidade estudos internacionais. Na tentativa de contextualizar o modelo para a realidade brasileira consultaram-se os dados obtidos na coorte de Guerra Jr. et al.²⁹ e também informações do grupo de pesquisa do Hospital do Rim em São Paulo. No entanto, além de não conseguir todas as informações necessárias ao modelo, aquelas obtidas não eram estratificadas por esquema terapêutico.

Ademais, o modelo proposto neste trabalho avalia apenas a terapia de manutenção. Isso é, assumiu-se que aos seis meses pós-transplante as doses dos imunossuppressores já estavam reduzidas e que os pacientes não teriam apresentado nenhum evento de rejeição. Dessa forma, as doses iniciais do tratamento, geralmente maiores, não foram consideradas no custo, assim como não foi incorporado o custo da cirurgia. Vale lembrar ainda que foram considerados somente custos diretos. Outros custos, como os indiretos, associados com a qualidade de vida, monitoramento e outros cuidados primários à saúde não foram contemplados.

Um dos desfechos observados na coorte foi a rejeição aguda. Considerou-se rejeição aguda aquele paciente que passou por este evento, teve comprovação por biópsia e passou por

um tratamento simples com esteroide. Logo, o modelo não incluiu a rejeição aguda esteroide resistente nem o custo do seu tratamento. Essa decisão foi motivada pela diversidade entre os tratamentos e os procedimentos relativos a essa condição.

Um modelo econômico constitui uma simplificação da realidade, o que torna impossível a inclusão na análise de todas as possibilidades de transição. Ainda assim espera-se que os resultados obtidos pelo modelo propiciem uma aproximação adequada para subsidiar a tomada de decisão pelos gestores. Desse modo, a escolha da melhor alternativa terapêutica deve se basear tanto no seu potencial clínico como nos custos desencadeados por ela, garantindo assim a efetividade do tratamento e a eficiência na alocação dos recursos³⁰.

Considerações finais

A avaliação de tecnologia em saúde e, notadamente a avaliação farmacoeconômica, tem se constituído uma importante ferramenta e fonte de evidências para os gestores. Além disso, mostra-se adequada para orientar a alocação dos recursos, de forma a contribuir para a qualidade dos serviços mesmo na atual situação de restrições orçamentárias para a saúde.

Os modelos farmacoeconômicos complementam informações clínicas e epidemiológicas tanto no processo de revisão e/ou elaboração de protocolos clínicos quanto no de incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Para a realização de tais modelos é necessário coletar os dados e probabilidades clínicas de eficácia/efetividade. Estas informações devem ser obtidas preferencialmente de fontes primárias e, na ausência dessas, por meio das melhores fontes de evidência científica, a saber: metanálises, revisões sistemáticas, coortes e ensaios clínicos randomizados. Além disso, é necessário um alto rigor no processo de coleta de dados para garantir a robustez do modelo.

Com base nos argumentos acima, o presente trabalho desenvolveu uma avaliação farmacoeconômica dos esquemas imunossuppressores utilizados no pós-transplante renal. A motivação para a realização desta análise deveu-se a três fatores fundamentais: o número cada vez maior de pacientes transplantados renais que necessitam da terapia imunossupressora; os custos elevados desses medicamentos e a dificuldade de se avaliar os complexos esquemas terapêuticos que são utilizados por esses pacientes.

No Brasil, o SUS tem sido majoritariamente responsável pela realização e manutenção

do transplante renal. Para isso, disponibiliza os medicamentos especializados assim como as diálises e hospitalizações necessárias, dentre outros procedimentos. Nessa perspectiva, a análise

de custo-efetividade mostrou que o esquema CsA+AZA+P foi o mais custo-efetivo e apresentou uma efetividade esperada e superior em relação aos demais esquemas imunossupressores.

Resumen

El objetivo del estudio fue el análisis del coste-efectividad de los inmunosupresores utilizados en el tratamiento de mantenimiento por trasplante renal. Una cohorte hipotética de adultos trasplantados tuvo un seguimiento durante 20 años, utilizando el modelo de Markov. Los 10 regímenes terapéuticos evaluados contienen prednisona (P). El coste promedio de los medicamentos se obtuvo de la CMED (Cámara de Regulación del Mercado de Medicamentos), asimismo, se incluyeron otros costes sanitarios. El coste se expresó en reales, eficacia en los años de vida ganados y adoptó la perspectiva del sistema sanitario público. Al final del periodo de seguimiento, el análisis demostró que todos los regímenes terapéuticos fueron dominados por ciclosporina(CSA)+azatioprina(AZA)+P. En otros análisis, tacrolimus+AZA+P no fue dominante, pero la ratio coste-efectividad incremental entre estos dos regímenes fue de R\$ 156.732,07/ años de vida ganados. Un valor que supera el umbral de tres veces el PIB per cápita brasileño. Análisis de sensibilidad: no se demostró ningún cambio cualitativo y la probabilidad de régimen CSA + AZA + P reflejó la mejor relación coste-beneficio (superior al 85%).

Inmunosupresores; Transplante de Riñon; Evaluación de Costo-Efectividad; Evaluación de Tecnologías de Salud

Colaboradores

F. A. Acurcio, L. T. M. Saturnino e A. L. Silva contribuíram na concepção e projeto, análise e interpretação dos dados, redação do artigo e aprovação da versão final. G. L. A. Oliveira colaborou na análise dos dados, discussão e revisão crítica do conteúdo intelectual e aprovação da versão final. E. I. G. Andrade e M. L. Cherchiglia participaram na concepção e projeto, discussão e revisão crítica do conteúdo intelectual e aprovação da versão final. M. G. B. Ceccato contribuiu na análise e interpretação dos dados, discussão e revisão crítica do conteúdo intelectual e aprovação da versão final.

Agradecimentos

F. A. Acurcio e M. L. Cherchiglia são bolsistas de produtividade do CNPq e do Programa do Pesquisador Mineiro da FAPEMIG. E. I. G. Andrade é bolsista de produtividade do CNPq. O projeto teve apoio financeiro do CNPq e Ministério da Saúde (Edital MCT/CNPq/MS-SCTIE-DECIT/MS nº 37/2008, Processo nº 576624/2008-0).

Conflito de interesses

Não declarado.

Referência

- Alvares J, Cesar CC, Acurcio FA, Andrade EIG, Cherchiglia ML. Quality of life of patients in renal replacement therapy in Brazil: comparison of treatment modalities. *Qual Life Res* 2011; 20:111-22.
- Machnicki G, Louiza S, Schnitzler MA. Economics of transplantation: a review of the literature. *Transplant Rev* 2006; 20:61-75.
- Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS nº 221 de 01 de abril de 2002. Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas de medicamentos excepcionais e de alto custo no SUS. *Diário Oficial da União* 2002; 2 abr.
- Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 2.981 de 26 de novembro de 2009. Aprova o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. *Diário Oficial da União* 2009; 1 dez.
- Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 3.439 de 11 de novembro de 2010. Altera os arts. 3º, 15, 16 e 63 e os Anexos I, II, III, IV e V à Portaria nº 2.981/GM/MS, de 26 de novembro de 2009, republicada em 1º de dezembro de 2009. *Diário Oficial da União* 2010; 17 nov.
- Carias CM, Vieira FS, Giordano CV, Zucchi P. Exceptional circumstance drug dispensing: history and expenditures of the Brazilian Ministry of Health. *Rev Saúde Pública* 2011; 45:233-40.
- Xin S, Thomas F. Decision-analytical modelling in health-care economic evaluations. *Eur J Health Econ* 2008; 9:313-23.
- Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos. Registro brasileiro de transplantes: 10 anos – análise qualitativa. São Paulo: Associação Brasileira de Transplante de Órgãos; 2007.
- World Health Organization. Cost-effectiveness thresholds. http://www.who.int/choice/costs/CER_thresholds/en/index.html (acessado em 03/Nov/2011).
- Departamento de Ciência e Tecnologia, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.
- McEwan P, Baboolal K, Conway P, Currie CJ. Evaluation of the cost-effectiveness of sirolimus versus cyclosporin for immunosuppression after renal transplantation in the United Kingdom. *Clin Ther* 2005; 27:1834-46.
- Hamida FB, Barbouch S, Bardi R, Helal I, Kaaroud H, Fatma LB, et al. Acute rejection episodes after kidney transplantation. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2009; 20:370-5.
- Gentil MA, Muñoz-Terol JM, Pérez-Valdivia MA, Sola E, Bedoya R, Castro P, et al. Regional survey of patient survival after cadaver renal transplant failure. *Transplant Proc* 2009; 41:2089-91.
- World Health Organization. The Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system and the defined daily dose (DDD). ATC/DDD Index 2012. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (acessado em 6/Mar/2012).
- Frye JE. International drug price guide. Arlington: Management Science for Health; 2010.
- Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Preços máximos de medicamentos – em monodrogas – por princípio ativo, para compras públicas preço de fábrica (PF) e preço máximo de venda ao Governo (PMVG). http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/8d1f5a004de2179c9f53bfd6059e5711/LISTA_CONFORMIDADE_GOV_2012-10-20.pdf?MOD=AJPERES (acessado em 22/Out/2012).
- Cherchiglia ML, Gomes IC, Alvares J, Guerra Júnior A, Acúrcio FA, Andrade EIG, et al. Determinantes dos gastos com diálises no Sistema Único de Saúde, Brasil, 2000 a 2004. *Cad Saúde Pública* 2010; 26:1627-41.
- Guerra Junior AA, Acúrcio FA, Andrade EIG, Cherchiglia ML, Cesar CC, Queiroz OV, et al. Ciclosporina versus tacrolimus no transplante renal no Brasil: uma comparação de custos. *Cad Saúde Pública* 2010; 26:163-74.
- Graf von der Schulenburg JM, Greiner W, Jost F, Klusen N, Kubin M, Leidl R, et al. German recommendations on health economic evaluation: third and updated version of the Hanover Consensus. *Value Helth* 2008; 11:539-44.
- Ministério da Saúde. Avaliação econômica em saúde – desafios para gestão no Sistema Único de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2008.
- Jürgensen JS, Arns W, Hab B. Cost-effectiveness of immunosuppressive regimens in renal transplant recipients in Germany: a model approach. *Eur J Health Econ* 2010; 11:15-25.
- Gordois A, Nobes M, Toohey M, Russ G. Cost effectiveness of sirolimus therapy with early cyclosporine withdrawal vs. long-term cyclosporine therapy in Australia. *Clin Transplant* 2006; 20:526-36.
- Salomão A. Atualização em transplante renal. *J Bras Nefrol* 2000; 22:244-8.
- Fundação Oswaldo Cruz. Assinado contrato para produção de medicamento para transplantados renais. Agência Fiocruz de notícias. <http://www.fiocruz.br/ccs/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?infoid=3472&sid=9> (acessado em 01/Nov/2012.)
- Gentil MA, Cantarell AC, González Roncero FMG, Marco Franco JEM, López MMM. Impact of the new drugs in the cost of maintenance immunosuppression of renal transplantation. Is it justified? *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:77-82.
- Orme ME, Jurewicz WA, Kumar N, McKechnie TL. The cost effectiveness of tacrolimus versus microemulsified cyclosporin: a 10-year model of renal transplantation outcomes. *Pharmacoeconomics* 2003; 21:1263-76.
- Woodroffe R, Yao GL, Meads C, Bayliss S, Ready A, Raftery J, et al. Economics of transplantation: clinical and cost-effectiveness of newer immunosuppressive regimens in renal transplantation: a systematic review and modelling study. *Health Technol Assess* 2005; 9:1-179.

28. McEwan P, Dixon S, Baboolal K, Conway P, Currie CJ. Evaluation of the cost-effectiveness of sirolimus versus tacrolimus for immunosuppression following renal transplantation in the UK. *Pharmacoeconomics* 2006; 24:67-79.
29. Guerra Jr. AA, Cesar CC, Cherchiglia ML, Andrade EI, de Queiroz OV, Silva GD, et al. Cyclosporine versus tacrolimus in immunosuppressive maintenance regimens in renal transplants in Brazil: survival analysis from 2000-2004. *Ann Pharmacother* 2010; 44:192-201.
30. Briggs A, Claxton K, Sculpher M. *Decision modelling for health economic evaluation*. New York: Oxford University Press; 2006.
31. Montagnino G, Krämer BK, Arias M; European Tacrolimus vs Cyclosporin Microemulsion Renal Transplantation Study Group. Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporine microemulsion in kidney transplantation: twelve-month follow-up. *Transplant Proc* 2002; 34:1635-7.
32. Krämer BK, Montagnino G, Del Castillo D, Margreiter R, Sperschneider H, Olbricht CJ, et al. Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporin A microemulsion in renal transplantation: 2 year follow-up results. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:968-73.
33. Johnson C. Randomized trial of tacrolimus (Prograf) in combination with azathioprine or mycophenolate mofetil versus cyclosporine (Neoral) with mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation. *Transplantation* 2000; 69:834-41.
34. Kumar MS, Moritz MJ, Saaed MI, Heifets M, Susstento-Reodica N, Fyfe B. Avoidance of chronic steroid therapy in african american kidney transplant recipients monitored by surveillance biopsy: 1-year results. *Am J Transplant* 2005; 5:1976-85.
35. Gallon L, Perico N, Dimitrov BD, Winoto J, Remuzzi G, Leventhal J, et al. Long-term renal allograft function on a tacrolimus-based, pred-free maintenance immunosuppression comparing sirolimus vs. MMF. *Am J Transplant* 2006; 6:1617-23.
36. Glotz D, Charpentier B, Abramovicz D, Lang P, Rostaing L, Rifle GEA. 6 months preliminary results of a randomized trial comparing sirolimus (SRL) versus tacrolimus (FK) in 141 transplant patients receiving a cadaveric renal graft. *Am J Transplant* 2005; 5 Suppl 11:460.
37. Flechner SM, Goldfarb D, Modlin C, Feng J, Krishnamurthi V, Mastroianni B, et al. Kidney transplantation without calcineurin inhibitor drugs: a prospective, randomized trial of sirolimus versus cyclosporine. *Transplantation* 2002; 74:1070-6.
38. Kahan BD. Efficacy of sirolimus compared with azathioprine for reduction of acute renal allograft rejection: a randomised multicentre study. *Lancet* 2000; 356:194-202.
39. Vitko S, Margreiter R, Weimar W, Dantal J, Kuypers D, Winkler M, et al. Three-year efficacy and safety results from a study of everolimus versus mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients. *Am J Transplant* 2004; 5:2521-30.
40. Lorber MI, Mulgaonkar S, Butt KM, Elkhammas E, Mendez R, Rajagopalan PR, et al. Everolimus versus mycophenolate mofetil in the prevention of rejection in de novo renal transplant recipients: a 3-year randomized, multicenter, phase III study. *Transplantation* 2005; 80:244-52.

Recebido em 18/Jan/2013

Versão final reapresentada em 13/Jun/2013

Aprovado em 24/Jul/2013