

# *Avaliação econômica das anticitocinas* adalimumabe, etanercepte e infliximabe no tratamento da artrite reumatoide no Estado do Paraná

I<sup>1</sup> Rafael Venson, <sup>2</sup>Astrid Wiens, <sup>3</sup>Cassyano Januário Correr, <sup>4</sup>Michel Fleith Otuki,  
<sup>5</sup>Monica Cavichiolo Grochocki, <sup>6</sup>Deise Regina Sprada Pontarolli, <sup>7</sup>Roberto Pontarolo I

**Resumo:** Este estudo objetivou realizar uma avaliação econômica das anticitocinas adalimumabe (ADA), etanercepte (ETA) e infliximabe (IFX) para o tratamento da artrite reumatoide no Estado do Paraná, sob a perspectiva do SUS. Os dados de eficácia e segurança dos tratamentos foram buscados na literatura, e os custos foram calculados com valores gastos pelo SUS para cada um dos tratamentos. Foi elaborado o modelo de Markov para obter a relação custo-efetividade de cada tratamento. A relação custo-efetividade incremental (ICER) comparado ao tratamento padrão também foi calculada para cada anticitocina. Análises de sensibilidade e taxas de desconto foram aplicadas. Na avaliação custo-efetividade, encontraram-se custos por QALY de R\$ 511.633,00, R\$ 437.486,00 e R\$ 657.593,00 para ADA, ETA e IFX, respectivamente. O ICER por QALY foi R\$ 628.124,00, R\$ 509.974,00 e R\$ 965.927,00 para ADA, ETA e IFX, respectivamente. Nas análises de sensibilidade, o ETA e o ADA apresentaram valores próximos. Cabe aos gestores públicos e aos médicos prescritores a escolha adequada para cada paciente, entre os tratamentos disponibilizados.

► **Palavras-chave:** artrite reumatoide; custo-efetividade; QALY.

<sup>1</sup> Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Departamento de Farmácia da UFPR. Endereço eletrônico: rafaelvenson@yahoo.com.br

<sup>2</sup> Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Departamento de Farmácia da UFPR. Endereço eletrônico: astridwiens@hotmail.com

<sup>3</sup> Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Departamento de Farmácia da UFPR. Endereço eletrônico: cassyano@ufpr.br

<sup>4</sup> Departamento de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG). Endereço eletrônico: michelotuki@yahoo.com

<sup>5</sup> Secretaria de Saúde do Estado do Paraná, Assistência Farmacêutica. Endereço eletrônico: monicahcg@yahoo.com

<sup>6</sup> Secretaria de Saúde do Estado do Paraná, Assistência Farmacêutica. Endereço eletrônico: deiseregina@sesa.pr.gov.br

<sup>7</sup> Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Departamento de Farmácia da Universidade Federal do Paraná (UFPR). Endereço eletrônico: pontarolo@ufpr.br

Recebido em: 30/07/2010.  
Aprovado em: 29/05/2011.

## Introdução

A artrite reumatoide (AR) é uma doença crônica caracterizada por um processo inflamatório livre de infecção nas articulações, que leva a sua deformidade e destruição por erosão do osso e cartilagem (TUGWELL, 2000; BÉRTOLO et al., 2007; MCINNES; SCHETT, 2007). Pode ter início em qualquer idade, mas sua maior prevalência está em pessoas de 40 a 60 anos (SKARE, 1999; YURDAKUL, 2006; BÉRTOLO et al., 2007). Tem prevalência em aproximadamente 1% da população mundial (BRENOL et al., 2007).

Com a progressão da doença, os pacientes desenvolvem incapacidade para realização de suas atividades tanto de vida diária como profissional. Além disso, por sua natureza crônica, e pelo fato de acometer as pessoas em idade produtiva, é uma doença com grande impacto econômico para o paciente e para a sociedade (TUGWELL, 2000; BERGMAN, 2006).

Os tratamentos para AR variam de acordo com o estágio da doença e objetivam prevenir ou controlar a lesão articular, prevenir a perda de função e diminuir a dor, tentando maximizar a qualidade de vida dos pacientes. A remissão completa da doença raramente é alcançada (BÉRTOLO et al., 2007). Para o controle da dor e do processo inflamatório, podem ser utilizados antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs) e glicocorticoides. A partir da definição do diagnóstico da AR, são indicadas drogas modificadoras do curso da doença (DMARD), como metotrexato (MTX), sulfassalazina ou leflunomida, que reduzem sinais e sintomas da doença, além de demonstrar redução na progressão radiológica.

Os agentes modificadores da resposta biológica estão indicados para os pacientes que persistam com atividade da doença, apesar dos tratamentos com AINEs e DMARD. Entre eles estão as anticitocinas bloqueadoras do fator de necrose tumoral (TNF): adalimumabe (ADA), etanercepte (ETA) e infliximabe (INF). As anticitocinas são anticorpos monoclonais produzidos por engenharia genética e sua utilização está vinculada a uma redução dos sintomas da doença como dor e rigidez articular, assim como a diminuição da limitação da função articular. Isso pode ser verificado mesmo em pacientes não sensíveis aos DMARDs. No entanto, esses fármacos possuem um custo elevado, levando a um grande impacto econômico (SATO; CICONELLI, 2000; SILVA, 2003; BÉRTOLO et al., 2007; SOLOMON, 2007).

As anticitocinas são disponibilizadas pelo Sistema Único de Saúde (SUS) à população através do antigo Programa de Medicamentos Excepcionais (componente especializado da assistência farmacêutica). De acordo com as diretrizes metodológicas para elaboração de pareceres técnico-científicos para o Ministério da Saúde, as três anticitocinas (ADA, ETA e INF) possuem a mesma eficácia (SAÚDE, 2006). Dessa forma, cabe ao gestor estadual definir qual dos medicamentos será disponibilizado na rede estadual de serviços. No entanto, o custo de cada terapia com anticitocinas pode variar, considerando os diferentes preços atribuídos a cada medicamento. Por isso, além dos dados de eficácia e segurança do tratamento, é importante o conhecimento do custo de cada terapia e da relação custo-efetividade para cada fármaco, para uma melhor tomada de decisão por parte dos gestores.

Neste estudo, consideramos o termo *custo-efetividade* num sentido mais amplo, incluindo a análise de custo-utilidade (custo/QALY) como uma forma de avaliação da relação custo-efetividade. Assim, o objetivo deste trabalho foi avaliar a relação custo-utilidade da utilização das anticitocinas em pacientes com AR no Estado do Paraná.

## Métodos

### Dados de eficácia e segurança

Para avaliar a eficácia e segurança das anticitocinas, foram utilizados dados de três artigos de revisão sistemática e metanálise (WIENS et al., 2009a; WIENS et al., 2009b; WIENS et al., 2009c), sendo cada um correspondente a um dos medicamentos (ADA, ETA ou IFX), considerando que os critérios de inclusão desses artigos refletem a população-alvo do atual trabalho. A escolha do método considerou a inviabilidade da realização de um estudo clínico em nosso meio, devido à indisponibilidade de recursos e ao tempo necessário para obtenção de desfechos significativos. Desses artigos de revisão sistemática, foram coletados dados de eficácia baseados nos desfechos do *American College of Rheumatology - ACR* (FELSON et al., 1995). O ACR50 corresponde à melhora do paciente em pelo menos 50% dos critérios avaliados num determinado período de tempo e foi utilizado como parâmetro para a construção do modelo econômico.

Ainda sobre a eficácia do tratamento, dados da alteração da função física dos pacientes, medida pelo *Health Assessment Questionnaire* (HAQ), foram utilizados

para se chegar aos escores de utilidade (*utility*) e, conseqüentemente, de anos de vida ajustados por qualidade (QALY - *Quality-Adjusted Life Year*) ganhos durante o tratamento. O HAQ é um índice que varia de 0 (melhor estado de saúde) a 3 (pior estado de saúde) (KOBELT et al., 1999) e foi utilizado para o cálculo de utilidade dos pacientes em cada estado de saúde no modelo de Markov e incorporado à análise econômica. O escore de utilidade é um valor numérico que uma pessoa atribui ao seu estado de saúde, avaliando-o. Esse valor varia de 0 (estado de morte) a 1 (estado de máxima qualidade de vida) e é diretamente proporcional à qualidade de vida do indivíduo. A conversão dos resultados de HAQ em escores de utilidade e posteriormente em QALY foi realizada conforme equação matemática encontrada na literatura:  $utility = 0,86 - (0,2 \times HAQ)$  (BRENNAN et al., 2004; BANSBACK; BRENNAN; GHATNEKAR, 2005). Considerando essas variáveis, os dados foram apresentados em custo/QALY.

Os desfechos de segurança das anticitocinas coletados dos dados de metanálise incluíram morte e interrupção de tratamento devido a eventos adversos decorrentes do uso das anticitocinas ou ao MTX. Considerou-se como evento adverso sério todo aquele que levou à interrupção do tratamento. Obteve-se também o número de pacientes que apresentaram eventos adversos leves ou moderados, pela subtração do número de pacientes que apresentaram eventos adversos do número de pacientes que interromperam o tratamento devido a algum evento adverso.

## Custos

Para avaliação dos custos de cada tratamento, foi utilizada a perspectiva do SUS, que engloba apenas os custos diretos, assumidos pelo sistema de saúde em decorrência de assistência e promoção à saúde. Estes custos foram obtidos a partir de dados do CEMEPAR (Centro de Medicamentos do Paraná) e do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP), com dados reais dos tratamentos fornecidos no ano de 2008. Foi calculado o custo de cada tratamento, baseado nas dosagens usuais recomendadas no Brasil e incluídas nos estudos de metanálise (BRASIL, 2006): adalimumabe 20mg por via subcutânea uma vez por semana ou 40mg uma vez a cada 15 dias; etanercepte 25mg por via subcutânea duas vezes por semana ou 50mg uma vez por semana; infliximabe 3mg /kg por via endovenosa nas semanas 0, 2, 6 e depois a cada oito semanas. A dose de IFX foi calculada baseada em paciente de 70kg.

A aplicação de medicamentos de administração subcutânea (ADA e ETA) é feita em domicílio pelo próprio paciente, familiar ou cuidador; já a aplicação do IFX, de administração endovenosa, é feita em ambulatório hospitalar. Para avaliação dos custos deste procedimento para o SUS, foram utilizados os valores da tabela do Sistema de Informação Ambulatorial do SUS (SIA/SUS), tanto para os insumos como para a hora de trabalho do profissional necessário à administração do medicamento.

### Elaboração do modelo de Markov

Para avaliação econômica das três anticitocinas, realizou-se avaliação de custo-utilidade, em que os benefícios à saúde são mensurados em escore de utilidade (RASCATI, 2009). Foi elaborado um modelo de estados de transição Markov, em horizonte temporal de dez anos, permitindo avaliar as possíveis e relevantes fases da AR ao longo do tempo, sendo que cada ciclo do modelo correspondeu a seis meses. Esse modelo é útil em tomadas de decisão, pois considera o risco contínuo ao longo do tempo. Além disso, a duração dos eventos, que podem ocorrer mais de uma vez durante a simulação, é de fundamental importância nesse modelo. Para a construção do modelo, foi utilizado o software TreeAge Pro 2009®.

No modelo, foram criados cenários supondo estados de saúde e situações decorrentes do uso dos medicamentos e da evolução clínica da patologia. Foi adotado o cenário considerando que as sequências de eventos passíveis de ocorrer são iguais para todas as intervenções, sendo variada somente a probabilidade de cada uma, além dos custos e eficácia dos tratamentos.

Assumiu-se que todos os pacientes que iniciam o tratamento com anticitocinas encontram-se com AR grave. Os pacientes que utilizam anticitocinas normalmente são maiores de 50 anos e na maioria dos casos são do sexo feminino (LEE; WEINBLATT, 2001; ROBERTS; MCCOLL, 2004). Baseado nesses dados, estabeleceu-se a idade média de 51 anos dos pacientes quando iniciam o uso de anticitocinas em nosso modelo.

O modelo compara quatro opções de tratamento: ADA, ETA, IFX e MTX. O MTX foi escolhido pelo fato de ser amplamente utilizado para o tratamento da AR. Além disso, no Consenso Brasileiro para Diagnóstico e Tratamento da AR (BÉRTOLO et al., 2007), recomenda que o paciente deverá iniciar o uso de anticitocinas após falha de pelo menos dois esquemas de tratamento com DMARD,

passando sempre pelo MTX (exceto em casos de sensibilidade ao MTX). A média da dose de MTX utilizada para pacientes com AR é de 25mg por semana, por via oral.

O nó de decisão representa as opções de tratamento do paciente, dentre as anticitocinas disponibilizadas a ele no SUS (ADA, ETA e IFX) ou o MTX. Após o primeiro ciclo de seis meses, o paciente pode atingir o ACR50, não atingir o ACR50, ter eventos adversos leves ou moderados, ter eventos adversos sérios, morrer devido a eventos adversos ou morrer por outras causas, passando ou não para o próximo ciclo. No modelo de Markov, assume-se que o paciente tem determinada probabilidade de atingir cada um dos estados indiferentemente do estado anterior (BECK; PAUKER, 1983; SONNENBERG; BECK, 1993). Os dados de mortalidade geral da população em geral foram obtidos diretamente no endereço eletrônico do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2007).

### **Relação custo-efetividade**

Cada intervenção – MTX, ADA, ETA e IFX – teve seus custos e efetividades calculados. A relação de custo-efetividade foi calculada diretamente para dez anos de tratamento e apresentada em custo/QALY. A relação custo-efetividade incremental (ICER) é uma unidade utilizada para se comparar alternativas que se apresentaram mais caras e mais efetivas que as demais e é calculada pela diferença entre os custos das alternativas, dividida pela diferença entre seus desfechos; o resultado é quanto custa para se atingir uma unidade adicional de benefício medido. Quanto menor a diferença no benefício e maior a diferença nos custos, maior o custo incremental, logo menos interessante a alternativa (menos eficiente) (BONK, 2000; WALLEY; HAYCOX; BOLAND, 2004; ELLIOTT; PAYNE, 2005).

### **Resposta à terapia**

A Sociedade Britânica de Reumatologia preconiza que, após três meses de tratamento com anticitocinas, se o paciente não apresenta resposta favorável, é suspenso seu uso e mudado o tratamento (BRENNAN et al., 2004). Devido às limitações do modelo, consideramos o tempo de seis meses para a troca de alternativa de tratamento. Nesse modelo, não foi considerada a opção de troca de terapia medicamentosa após a interrupção do tratamento.

## Taxa de desconto

Baseando-se nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, do Ministério da Saúde (BRASIL, 2009), a taxa de desconto utilizada no estudo foi de 5%, tanto para os valores de custo quanto para os valores de efetividade.

## Análises de sensibilidade

Realizando a análise de sensibilidade, pode-se determinar a robustez do método de modelagem adotado. Ela é realizada pela variação deliberada do valor de algumas variáveis-chave utilizadas (BRENNAN et al., 2004). Assim, pode-se levar a uma diminuição do grau de incerteza nas estimativas dos custos e da relação destes com o efeito na intervenção. A análise de sensibilidade foi feita de forma univariada, variando o custo e a efetividade de cada terapia em 20%.

Foi simulada alteração no peso corporal dos pacientes de 70kg para 60kg. Dessa forma, o número de ampolas de IFX necessário a cada dosagem para os pacientes caiu de 3 para 2 unidades, levando a uma diminuição dos custos semestrais (6 meses de tratamento) de R\$ 19.699,00 para R\$13.556,00.

Também avaliamos o impacto da substituição do parâmetro ACR50, do modelo, para o ACR70WR (ACR70 *weighted response*) (CHOI; SEEGER; KUNTZ, 2000), que é uma média ponderada dos valores de ACR20, ACR50 e ACR70. O cálculo é feito com a seguinte fórmula:

$$ACR70WR = ACR70 + \left[ (ACR50 - ACR70) \times \frac{50}{70} \right] + \left[ (ACR20 - ACR50) \times \frac{20}{70} \right]$$
, sendo que as variáveis ACR70, ACR50 e ACR20 representam a proporção de pacientes que atingiram esses desfechos nos ensaios clínicos incluídos nos estudos de metanálise.

Aplicando-se a fórmula, chegamos às seguintes probabilidades de ACR70WR:

- MTX: 0,1354;
- ADA: 0,3423;
- ETA: 0,2919;
- IFX: 0,3601.

Os valores de ACR50 no modelo de Markov foram substituídos pelos valores de ACR70WR calculados, verificando se levaram a alterações significativas no resultado final.

## Resultados

### Dados de eficácia e segurança

O número de pacientes com AR que atingiu o ACR50 após tratamento com anticitocinas, encontrado nos artigos de metanálise consultados (WIENS et al., 2009a; WIENS et al., 2009b; WIENS et al., 2009c) foram:

- MTX: 60 de 672 pacientes (8,92%);
- ADA: 412 de 1257 pacientes (32,77%);
- ETA: 139 de 533 pacientes (26,07%);
- IFX: 251 de 757 pacientes (33,15%)

Na tabela 1 estão descritos os valores médios de HAQ inicial e final dos estudos com duração até seis meses e o cálculo do *utility* e do QALY a partir desses valores.

**Tabela 1. Dados de efetividade**

Medicamento	HAQ inicial	HAQ final	<i>Utility</i> inicial	<i>Utility</i> final	Variação da utilidade em 6 meses	QALY ganhos em 6 meses
MTX	1,530	1,263	0,554	0,617	0,054	0,027
ADA	1,572	1,131	0,546	0,634	0,088	0,044
ETA	1,508	0,865	0,558	0,687	0,128	0,064
IFX	1,800	1,500	0,500	0,560	0,060	0,030

As probabilidades de eventos adversos sérios, aqueles que levaram à interrupção do tratamento, e eventos adversos em geral encontrados foram, respectivamente (WIENS et al., 2009a; WIENS et al., 2009b; WIENS et al., 2009c):

- MTX: 0,0282 e 0,4512;
- ADA: 0,0527 e 0,8860;
- ETA: 0,0344 e 0,9310;
- IFX: 0,0499 e 0,7322.

Além disso, a probabilidade de morte devido aos tratamentos foi de 0 para o MTX; 0,0055 para o ADA; 0 para ETA; e 0,0047 para IFX.

## Custos

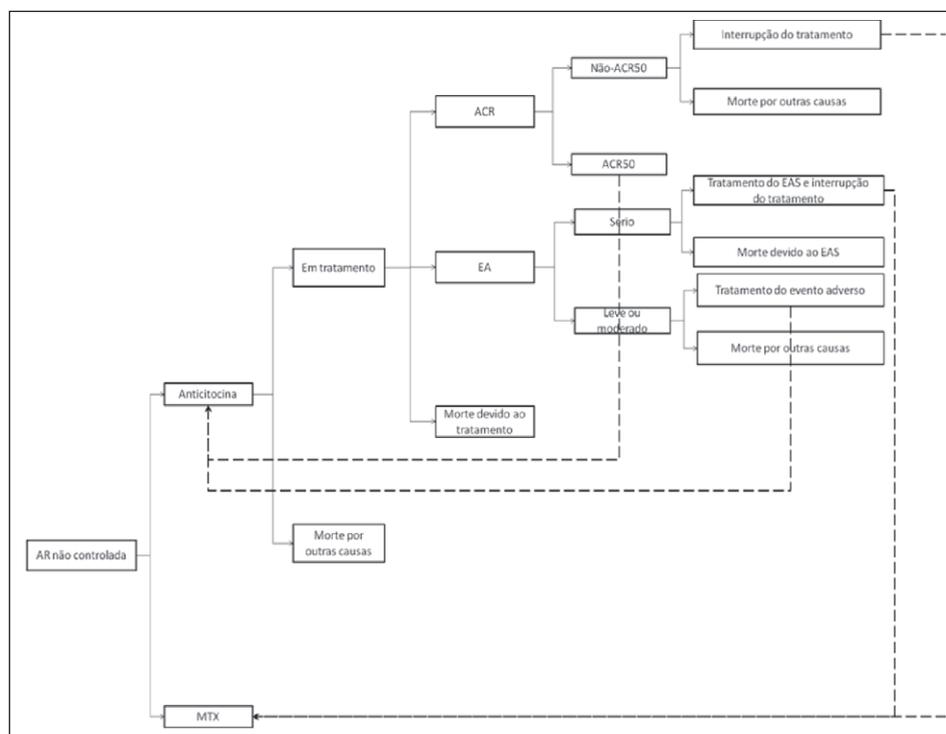
Os custos semestrais para cada tratamento, tomando como base o ano de 2008, foram:

- MTX: R\$ 138,00;
- ADA: R\$ 22.550,00;
- ETA: R\$ 27.931,00;
- IFX: R\$ 19.698,00

## Modelo de Markov

A figura 1 é um esquema do modelo de Markov construído para o cálculo da relação custo-utilidade entre os tratamentos avaliados. Para cada uma das anticitocinas, essa relação foi calculada comparando-se os valores à DMCD de referência, o MTX.

Figura 1. Representação esquemática do modelo de Markov utilizado no estudo



Legenda: AR – artrite reumatoide; MTX – metotrexato; EA – eventos adversos; EAS – eventos adversos sérios; ACR - O ACR50 é uma unidade de medida clínica utilizada para se medir a eficácia de medicamentos no tratamento da artrite reumatoide.

Os resultados de custos anuais de *utility*, custo-utilidade e ICER no cenário criado e com taxa de desconto de 5% ao ano se encontram presentes na tabela 2.

**Tabela 2. Custo-efetividade dos medicamentos**

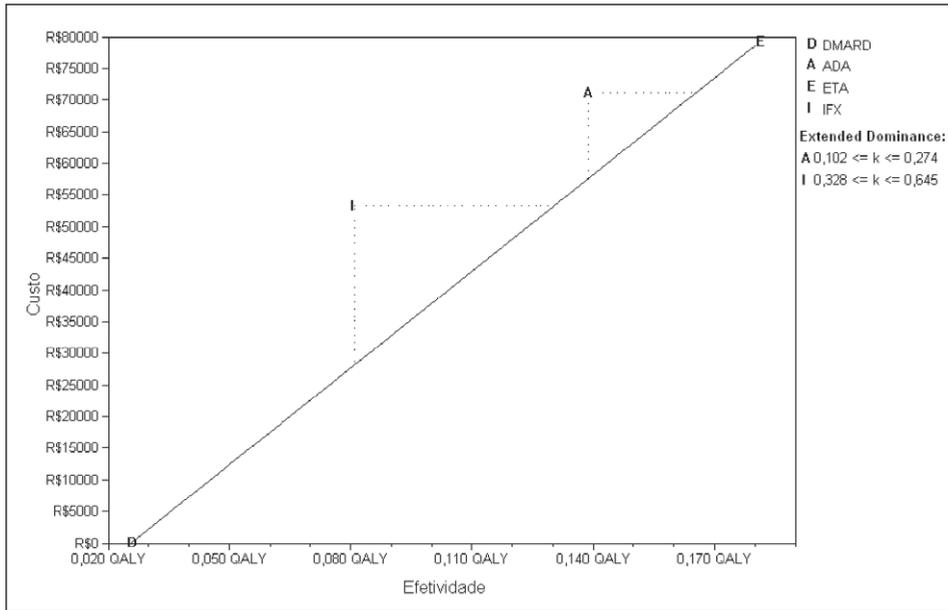
Estratégia	Custo Anual (R\$)	Custo incremental (R\$)	Efetividade (QALY)	Efetividade incremental (QALY)	Relação custo-efetividade (R\$/QALY)	ICER (R\$/QALY)
MTX	139,00	0	0,026	0	5.346,00	0,00
IFX	53.265,00	53.126,00	0,081	0,055	657.593,00	965.927,00
ADA	71.117,00	70.978,00	0,139	0,113	511.633,00	628.124,00
ETA	79.185,00	79.046,00	0,181	0,155	437.486,00	509.974,00

A intervenção menos custosa, com exceção da terapia com o MTX, foi o IFX (R\$ 53.265,00/ano, considerando-se o horizonte temporal de dez anos) e a mais custosa foi o ETA (R\$ 79.185,00/ano considerando-se o horizonte temporal de dez anos). Com relação ao desfecho clínico, o ETA apresentou a maior efetividade (0,181QALY), seguido do ADA (0,139QALY) e do IFX (0,055QALY).

A alternativa com relação custo-efetividade mais baixa (ETA) apresentou um custo incremental sobre a intervenção-base (MTX) de R\$ 79.046,00, 1,49 vez maior que o custo incremental apresentado pelo IFX, medicamento com o menor custo incremental. Apesar do alto custo, a efetividade incremental do ETA foi de 0,155 QALY ganhos em dez anos, 2,82 vezes maior que a menor efetividade incremental (IFX), levando a uma ICER de R\$ 509.974/QALY, a menor dos três fármacos. As demais intervenções (IFX e ADA) apresentaram uma ICER maior (R\$ 965.927,00 e R\$ 628.124,00, respectivamente) porque, apesar de menor custo, apresentaram efetividade incremental também menor.

A relação custo-efetividade do ETA foi mais de 80 vezes maior que a opção de intervenção utilizando somente o MTX. O uso do ETA, entretanto, leva a um ganho de QALY cerca de sete vezes maior que o ganho proporcionado pelo MTX sozinho. Analisando-se somente seu custo, a adoção do ETA traz um impacto orçamentário maior que a adoção do MTX, já que representa um custo mais elevado, apesar da maior eficácia. O gráfico 1 traz a relação custo efetividade das três drogas biológicas no modelo de Markov utilizado no estudo.

Gráfico 1. Relação custo-efetividade dos fármacos ADA, ETA e IFX num período de dez anos para tratar artrite reumatoide grave não-controlada por DMCD



Legenda: D – DMARD (no nosso estudo, representado pelo MTX); A – adalimumabe; E – etanercepte; I – infliximabe; QALY – anos de vida ajustados por qualidade.

De posse dos valores tabelados e do gráfico 1, percebe-se que nenhuma das alternativas é absolutamente dominada por outras. O que aconteceu com o ADA e com o IFX é chamado *dominância estendida*. Essas alternativas não são tão eficientes quanto o ETA em relação ao MTX, ou seja, possuem um ICER maior (cada unidade de QALY custa mais, levando a uma reta mais inclinada).

### Análises de sensibilidade

A análise de sensibilidade foi feita de forma univariada, seguindo os valores da tabela 3, a seguir.

**Tabela 3. Variações realizadas para a análise de sensibilidade**

Variável	Valor base	Variação	Valor
Custo do adalimumabe (R\$)	22556	20%	27067
		-20%	18045
Custo do etanercepte (R\$)	27965	20%	33558
		-20%	22372
Custo do infliximabe (R\$)	19699	20%	23639
		-20%	15759
QALY ganhos com o uso do adalimumabe	0,044	20%	0,053
		-20%	0,035
QALY ganhos com o uso do etanercepte	0,064	20%	0,077
		-20%	0,051
QALY ganhos com o uso do infliximabe	0,030	20%	0,036
		-20%	0,024
Taxa de desconto	0,050	100%	0,000
		-100%	0,100

O modelo pode ser considerado robusto, mas algumas variáveis, quando alteradas, tiveram um impacto no resultado final. Dentro das variações testadas ( $\pm 20\%$  para custos e efetividade e  $\pm 100\%$  para a taxa de desconto), o modelo continuou apresentando o ETA com relação custo-efetividade mais favorável na maioria das vezes, porém não em todas.

Variando-se o custo do ADA para  $-20\%$  do valor original, ele passa a ter a relação custo-efetividade favorável, em relação ao ETA. Já com a variação do custo do ADA para  $+20\%$  e do ETA para  $-20\%$  em relação ao custo original, ocorre a chamada dominância completa, ou seja, o ADA passa a ser uma alternativa totalmente descartada por ser desfavorável, já que consome mais recursos financeiros apesar de possuir eficácia mais baixa. O IFX, em nenhuma variação, passou a ter a melhor relação custo-efetividade.

A variação observada na análise de sensibilidade ocorre devido à semelhança do ADA e do ETA com relação aos custos e à efetividade do tratamento.

## Discussão

Vários estudos de avaliação econômica já foram realizados, a maioria deles fora do Brasil, para os fármacos ADA, ETA e IFX. É importante frisar, no entanto,

que a comparação direta de valores numéricos entre estudos de avaliação de tecnologia em saúde não pode ser realizada, já que o delineamento do estudo é diferente em cada caso, variando o modelo farmacoeconômico, os custos considerados, o horizonte de tempo, a perspectiva, a fonte da eficácia da intervenção, entre outros parâmetros. A maioria dos estudos retira dados de um ou alguns estudos clínicos e não de revisões sistemáticas (CHEN et al., 2006), como foi realizado para este estudo.

Em estudo realizado nos Estados Unidos em 2005, o ADA apresentou um custo incremental de US\$ 63.769 por QALY, comparado ao MTX, enquanto que o custo incremental do ETA foi de US\$ 89.772 por QALY. Já o IFX apresentou valor do custo incremental por QALY de US\$ 194.589. Os autores concluíram que apenas etanercepte e adalimumabe apresentavam melhor relação custo-efetividade, sendo primeira linha de tratamento para artrite reumatoide quando comparada com a terapia isolada com metotrexato (SPALDING; HAY, 2006). Outro estudo realizado em 2008, sob a perspectiva do sistema público de saúde dos Estados Unidos, concluiu que o infliximabe é a única das três anticitocinas com relação custo-efetividade desfavorável, comparada ao adalimumabe e ao etanercepte, já que se apresentou como uma alternativa completamente dominada (WAILOO et al., 2008).

Em outro estudo, realizado no Canadá em 2006, a análise econômica demonstrou que a estratégia com infliximabe foi mais cara e mais eficaz do que a estratégia com metotrexato sem infliximabe. Entretanto, a estratégia de tratamento com infliximabe não foi considerada custo-efetiva, baseada em um valor máximo aceitável de \$ 50.000 por QALY. A estratégia medicamentosa com infliximabe custou mais de \$ 125.000 por QALY ganho (COYLE et al., 2006).

Esse estudo, de horizonte temporal *lifetime* e ciclo de Markov de seis meses, incluiu basicamente os mesmos custos incluídos em nosso estudo (custos dos fármacos, de hospitalizações e de monitoramento). O estudo concluiu que os fármacos anti-TNF são custo-efetivos, segundo o ponto de vista do NICE. O estudo não trouxe um resultado separado para cada fármaco, mas sim uma comparação da relação custo-efetividade das três anticitocinas juntas *versus* DMCD. O resultado foi uma relação de £58.000/QALY ganho para as anticitocinas e de £21.000/QALY ganho para os fármacos convencionais (BRENNAN et al., 2004).

No presente estudo, encontramos melhor relação custo-efetividade nos tratamentos com ETA. No entanto, nas análises de sensibilidade verificamos resultados semelhantes entre ADA e ETA, sendo essas duas alternativas mais custo-efetivas para o tratamento da AR do que o IFX.

É importante ressaltar que os dados de eficácia foram retirados de estudos clínicos de seis meses e presumiu-se que essa eficácia se manteve constante com o passar dos ciclos. Portanto, algum dos três fármacos, que apresentou certa eficácia nesse período de tempo, pode apresentar valores maiores ou menores de eficácia em longo prazo. Pela falta de consistência de dados, valores acima desse período não foram analisados. Mais estudos clínicos de qualidade precisam ser realizados em prazos maiores para que esses dados possam ser incluídos em estudos de custo-efetividade posteriores.

Considerando os resultados, as anticitocinas etanercepte e adalimumabe apresentam uma melhor eficácia em relação ao infliximabe, a um menor custo incremental por unidade de desfecho (ICER). Variações da ordem de 20% nos custos do etanercepte e adalimumabe podem modificar a relação custo-efetividade, favorecendo tanto o adalimumabe quanto o etanercepte. O infliximabe apresenta relação custo-efetividade inferior às outras anticitocinas, mesmo após variações no custo e eficácia realizadas na análise de sensibilidade.

## Limitações do estudo

Toda modelagem para avaliação de tecnologias em saúde tende a apresentar vieses devido à necessidade de se criar cenários e simplificações da realidade. Através da análise de sensibilidade, pode-se tentar mensurar o impacto de possíveis variações no modelo ou em valores inseridos no mesmo no resultado final.

Os resultados de desfechos clínicos neste trabalho foram obtidos de ensaios clínicos controlados randomizados, que podem trazer diferenças, subestimando ou superestimando os desfechos clínicos ocorridos na prática clínica. Isso ocorre principalmente pelo fato de todos os estudos incluídos na revisão sistemática terem sido realizados em países diversos do Brasil, onde a realidade do sistema de saúde, da qualidade de vida e da mortalidade podem ser diferentes. O ideal seria a realização de um grande estudo clínico controlado randomizado de qualidade no Brasil, de preferência no Paraná, já que dentro do próprio país há muita heterogeneidade com relação às condições sanitárias. Isso diminuiria

o viés decorrente da diferença internacional, fornecendo valores mais reais da prática clínica no Paraná.

O mesmo problema ocorre na aquisição de dados probabilísticos. As probabilidades ainda apresentaram uma limitação no presente estudo, já que os valores considerados de diferentes estudos obtidos pela revisão sistemática são para tempos de tratamento diferentes. Assim, os valores variam de até 12 a 30 semanas, o que pode ter favorecido um viés pela diferença de tempo de avaliação.

Com relação à estrutura do modelo, pequenas padronizações foram adotadas. Conforme já mencionado, essas simplificações são necessárias à construção do modelo. Como exemplo, há a probabilidade de morte por causas diversas, que considerou essa probabilidade na população em geral, e não na população com artrite reumatoide. Outro problema enfrentado é a definição do que seria um evento adverso sério e o que seria um evento adverso leve ou moderado. Para isso, padronizou-se como eventos adversos sérios aqueles que levaram à interrupção do tratamento, mas há eventos adversos leves ou moderados que, da mesma forma, podem levar à interrupção do tratamento, dependendo da decisão clínica do médico e da reação do paciente frente a esses eventos adversos. O *utility* foi obtido a partir de uma fórmula matemática, com base nos valores de HAQ e não prospectivamente, o que também limita a qualidade do modelo econômico. Como essas, outras simplificações foram feitas, o que pode enviesar o trabalho.

O levantamento dos custos foi realizado de forma retrospectiva, o que limita a visão real do gasto com o tratamento. Além disso, os recursos medidos envolveram somente custos diretos, o que dificulta a aplicação do estudo em perspectivas mais amplas, como a da sociedade. Para ampliar essa perspectiva, representando cada vez mais a realidade dos custos envolvidos com a doença e com o seu tratamento, custos indiretos e, se possível, até os intangíveis, deveriam ser incluídos. Assim, valores gastos com a previdência social por invalidez precoce e a produtividade perdida com a incapacidade permanente de pessoas com artrite reumatoide poderiam ser incluídas.

## Referências

BANSBACK, N. J.; BRENNAN, A.; GHATNEKAR, O. Cost effectiveness of adalimumab in the treatment of patients with moderate to severe rheumatoid arthritis in Sweden. *Ann Rheum Dis*, v. 64, n. 7, p. 995-1002, 2005.

- BECK, J. R.; PAUKER, S. G. The Markov process in medical prognosis. *Med Decis Making*, v. 3, n. 4, p. 419-458, 1983.
- BERGMAN, M. J. Social and economic impact of inflammatory arthritis. *Postgrad Med*, Supl 46, p. 5-11, 2006.
- BÉRTOLO, M. B. et al. Update on the Brazilian Consensus for the Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Rev Bras Reumatol*, v. 47, n. 3, p. 151-159, 2007.
- BONK, R. J. *Pharmacoeconomics in Perspective: a primer on research, techniques, and information*. London: Informa Healthcare, 1999. 116p.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria SCTIE nº 66 de 6 de novembro de 2006. SAÚDE, M. D. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas-Artrite Reumatóide, na forma do Anexo desta Portaria. *Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil*, Brasília, DF, n. 212, p. 31, 06 nov. 2006. Seção 1, pt.1.
- \_\_\_\_\_. *Diretrizes Metodológicas: Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde*. 1. ed. Brasília: MEC, 2009.
- BRENNAN, A. et al. Modelling the cost-effectiveness of etanercept in adults with rheumatoid arthritis in the UK. *Rheumatology* (Oxford), v. 43, n. 1, p. 62-72, 2004.
- BRENOL, C. V. et al. Artrite reumatóide e aterosclerose. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 53, n. 5, p. 465-470, 2007.
- CHEN, Y. F. et al. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. *Health Technol Assess*, v. 10, p. 1-229, 2006.
- CHOI, H. K.; SEEGER, J. D.; KUNTZ, K. M. A cost-effectiveness analysis of treatment options for patients with methotrexate-resistant rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, v. 43, n. 10, p. 2316-27, 2000.
- COYLE, D. et al. Infliximab and Etanercept in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Economic Evaluation. *Technology Report*, n. 64, p. 1-45, 2006.
- ELLIOTT, R.; PAYNE, K. *Essentials of Economic Evaluation in Healthcare*. London: Pharmaceutical Press, 2005, 235p.
- FELSON, D. T. et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, v. 38, n. 6, p. 727-35, 1995.
- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. *Tábua Completa de Mortalidade - Ambos os Sexos - 2007*. Disponível em: <[http://www.ibge.gov.br/servidor\\_arquivos\\_est/](http://www.ibge.gov.br/servidor_arquivos_est/)> Acesso em: 14 de outubro.
- KOBELT, G. et al. Economic consequences of the progression of rheumatoid arthritis in Sweden. *Arthritis Rheum*, v. 42, n. 2, p. 347-56, 1999.

- LEE, D. M.; WEINBLATT, M. E. Rheumatoid arthritis. *Lancet*, v. 358, n. 9285, p. 903-11, 2001.
- MCINNES, I. B.; SCHETT, G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol*, v. 7, n. 6, p. 429-42, 2007.
- RASCATI, K. L. *Essentials of Pharmacoeconomics*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009, 250p.
- ROBERTS, L.; MCCOLL, G. J. Tumour necrosis factor inhibitors: risks and benefits in patients with rheumatoid arthritis. *Intern Med J*, v. 34, n. 12, p. 687-93, 2004.
- SATO, E. I.; CICONELLI, R. M. Artrite reumatoide. *Revista Brasileira de Medicina*, v. 57, n. 12, p. 93-101, 2000.
- SILVA, R. G. Artrite Reumatoide. *Revista Brasileira de Medicina*, v. 60, n. 8, p. 554-577, 2003.
- SKARE, T. L. *Reumatologia: princípios e prática*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999.
- SOLOMON, D. H. The comparative safety and effectiveness of TNF-alpha antagonists [corrected]. *J Manag Care Pharm*, v. 13, n. 1 Suppl, p. S7-18, 2007.
- SONNENBERG, F. A.; BECK, J. R. Markov models in medical decision making: a practical guide. *Med Decis Making*, v. 13, n. 4, p. 322-38, 1993.
- SPALDING, J. R.; HAY, J. Cost effectiveness of tumour necrosis factor-alpha inhibitors as first-line agents in rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics*, v. 24, n. 12, p. 1221-32, 2006.
- TUGWELL, P. Pharmacoeconomics of drug therapy for rheumatoid arthritis. *Rheumatology* (Oxford), v. 39, Suppl 1, p. 43-7, 2000.
- WAILOO, A. J. et al. Biologic drugs for rheumatoid arthritis in the Medicare program: a cost-effectiveness analysis. *Arthritis Rheum*, v. 58, n. 4, p. 939-46, 2008.
- WALLEY, T.; HAYCOX, A.; BOLAND, A. *Pharmacoeconomics*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2004, 203p.
- WIENS, A. et al. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of etanercept for treating rheumatoid arthritis. *Scand J Immunol*, v. 70, n. 4, p. 337-44, 2009b.
- \_\_\_\_\_. A meta-analysis of the efficacy and safety of using infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*, v. 28, n. 12, p. 1365-73, 2009c.
- WIENS, A. et al. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of adalimumab for treating rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*, v. 30, n. 8, p. 1063-1070, 2010.
- YURDAKUL, S. Prevalence of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, v. 33, n. 8, p. 1710, 2006.

## *Abstract*

### *Economic evaluation of anticitokines adalimumab, etanercept and infliximab for treatment of rheumatoid arthritis in Paraná state, Brazil*

This study aimed to perform an economic evaluation of anticytokines adalimumab (ADA), etanercept (ETA) and infliximab (IFX) for the treatment of rheumatoid arthritis in the State of Parana, in Brazil, in the perspective of the Brazilian Unified Health System. Data on efficacy and safety of treatment were collected in literature, and costs were calculated on the amounts spent by the Government for each treatment. A Markov model was performed to get the cost-effectiveness of each treatment. The incremental cost-effectiveness relationship (ICER) compared to a standard treatment was also calculated for each anticytokine. Sensitivity analysis and discount rates were applied. In assessing cost-effectiveness we found the following values (cost at R\$ per QALY): 511,633.00, 437,486.00 and 657,593.00 (respectively for ADA, ETA and IFX). The ICER (R\$ per QALY) was 628,124.00, 509,974.00 and 965,927.00 (for ADA, ETA and IFX). In the sensitivity analysis, ETA and ADA showed similar values. It is for public managers and physicians the choice for each patient, among the treatments available.

► **Key words:** rheumatoid arthritis, cost-effectiveness, QALY.