

Custo-efetividade e impacto orçamentário da saxagliptina como terapia adicional à metformina para o tratamento do *diabetes mellitus* tipo 2 no sistema de saúde suplementar do Brasil

MARCELO EIDI NITA¹, FREDDY G. ELIASCHWITZ², ELIANE RIBEIRO³, ELIO ASANO⁴, ELIAS BARBOSA⁵, MAÍRA TAKEMOTO⁶, BONNIE DONATO⁷, ROBERTO RACHED⁸, ELAINE RAHAL⁹

¹ Mestre em Epidemiologia Clínica, The University of Newcastle, Austrália; Médico e Diretor Associado de Economia da Saúde e Pesquisa de Desfecho da Bristol-Myers Squibb, São Paulo, SP, Brasil

² Médico, CPCLIN; Endocrinologista do Centro de Pesquisas Clínicas, São Paulo, SP, Brasil

³ Doutora em Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo (USP); Professora Docente da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP, São Paulo, SP, Brasil

⁴ Farmacêutico e Administrador de Empresas, USP; Ex-coordenador de Economia da Saúde e Pesquisa de Desfecho, Divisão Médica, Bristol-Myers Squibb, São Paulo, SP, Brasil

⁵ Farmacêutico, USP; Ex-analista de Economia da Saúde e Pesquisa de Desfecho da Bristol-Myers Squibb, São Paulo, SP, Brasil

⁶ Mestre em Enfermagem, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Enfermeira e Consultora de Economia da Saúde e Pesquisa de Desfecho, ANOVA, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

⁷ Doutora em Economia, Washington University, Estados Unidos; Diretora de Economia da Saúde e Pesquisa de Desfecho da Bristol-Myers Squibb, Estados Unidos

⁸ Doutor em Medicina, USP; Diretor Associado da Divisão Médica da Bristol-Myers Squibb, São Paulo, SP, Brasil

⁹ Mestre em Medicina, USP; Diretora da Divisão Médica, Bristol-Myers Squibb, São Paulo, SP, Brasil

Trabalho realizado no Health Economics and Outcome Research, Divisão Médica, Bristol-Myers Squibb, São Paulo, SP, Brasil

Artigo recebido: 14/06/2011
Aceito para publicação: 27/12/2011

Suporte Financeiro:
Este estudo foi financiado pela Bristol-Myers Squibb

Correspondência para:
Marcelo Eidi Nita
Economia da Saúde e Pesquisa de Desfecho
Divisão Médica
Bristol-Myers Squibb
Rua Verbo Divino, 1711
Chácara Santo Antônio
São Paulo – SP, Brasil
CEP: 04719-002
marcelo.nita@bms.com

Conflito de interesse:
Marcelo Eidi Nita, Elio Asano, Elias Barbosa, Bonnie Donato, Roberto Rached e Elaine Rahal são funcionários do Departamento Médico ou de Economia da Saúde da Bristol-Myers Squibb. Maíra Takemoto e Freddy G. Eliaschwitz receberam honorários como consultores do Departamento Médico ou de Economia da Saúde da Bristol-Myers Squibb.

RESUMO

Objetivos: Comparar custos e benefícios clínicos de três terapias adicionais à metformina (MF) para pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2 (DMT2). **Métodos:** Um modelo de simulação de eventos discretos foi construído para estimar a relação custo-utilidade (custo por QALY) da saxagliptina como uma terapia adicional à MF comparada à rosiglitazona ou pioglitazona. Um modelo de impacto orçamentário (BIM – *Budget Impact Model*) foi construído para simular o impacto econômico da adoção de saxagliptina no contexto do Sistema Suplementar de Saúde brasileiro. **Resultados:** O custo de aquisição da medicação para o grupo de pacientes hipotéticos analisados, para o horizonte temporal de três anos, foi de R\$ 10.850.185,00, R\$ 14.836.265,00 e R\$ 14.679.099,00 para saxagliptina, pioglitazona e rosiglitazona, respectivamente. Saxagliptina exibiu menores custos e maior efetividade em ambas as comparações, com economias projetadas para os três primeiros anos de -R\$ 3.874,00 e -R\$ 3.996,00, respectivamente. O BIM estimou uma economia cumulativa de R\$ 417.958,00 com o reembolso da saxagliptina em três anos a partir da perspectiva de uma operadora de plano de saúde com 1 milhão de vidas cobertas. **Conclusão:** Da perspectiva da fonte pagadora privada, a projeção é de que o acréscimo de saxagliptina à MF poupe custos quando comparado ao acréscimo de rosiglitazona ou pioglitazona em pacientes com DMT2 que não atingiram a meta de hemoglobina glicada (HbA1c) com metformina em monoterapia. O BIM, para a inclusão de saxagliptina nas listas de reembolso das operadoras de planos de saúde, indicou uma economia significativa para o horizonte de 3 anos.

Unitermos: Economia da saúde; *diabetes mellitus* tipo 2; gestão em saúde; terapêutica; comitê de farmácia e terapêutica; avaliação de custo-efetividade.

©2012 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

SUMMARY

Cost-effectiveness and budget impact of saxagliptine as additional therapy to metformin for the treatment of diabetes mellitus type 2 in the Brazilian private health system

Objectives: To compare costs and clinical benefits of three additional therapies to metformin (MF) for patients with diabetes mellitus type 2 (DM2). **Methods:** A discrete event simulation model was built to estimate the cost-utility ratio (cost per quality-adjusted life years [QALY]) of saxagliptine as an additional therapy to MF when compared to rosiglitazone or pioglitazone. A budget impact model (BIM) was built to simulate the economic impact of saxagliptine use in the context of the Brazilian private health system. **Results:** The acquiring medication costs for the hypothetical patient group analyzed in a time frame of three years, were R\$ 10,850,185, R\$ 14,836,265 and R\$ 14,679,099 for saxagliptine, pioglitazone and rosiglitazone, respectively. Saxagliptine showed lower costs and greater effectiveness in both comparisons, with projected savings for the first three years of R\$ 3,874 and R\$ 3,996, respectively. The BIM estimated cumulative savings of R\$ 417,958 with the repayment of saxagliptine in three years from the perspective of a health plan with 1,000,000 covered individuals. **Conclusion:** From the perspective of private paying source, the projection is that adding saxagliptine with MF save costs when compared with the addition of rosiglitazone or pioglitazone in patients with DM2 that have not reached the HbA1c goal with metformin monotherapy. The BIM of including saxagliptine in the reimbursement lists of health plans indicated significant savings on the three-year horizon.

Keywords: Health economics; diabetes mellitus type 2; health management; therapeutics; pharmacy and therapeutics committee; cost-effectiveness assessment.

©2012 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

INTRODUÇÃO

A prevalência de *diabetes mellitus* tipo 2 (DMT2) continua a crescer em todo o mundo e é atualmente considerada uma epidemia mundial. Um estudo de carga global do *diabetes mellitus* identificou que, em 1995, havia 135 milhões de pessoas com diabetes no mundo e realizou projeções de que, em 2025, esse número chegará a 300 milhões¹. Estima-se que $\frac{2}{3}$ desses pacientes vivem em países em desenvolvimento, sendo que países como Brasil, Índia e China terão duas vezes mais pacientes com diabetes do que os Estados Unidos^{2,3}.

Estudos regionais brasileiros observaram que a prevalência de DMT2 varia entre 7% e 13%⁴⁻⁷. No entanto, o único estudo brasileiro de prevalência em nível nacional foi conduzido no final da década de 1980, mostrando uma prevalência de diabetes na população de 30-69 anos de 7,6%⁸. Após duas décadas, outros estudos foram realizados, observando prevalências de DMT2 de 12,1% na cidade de Ribeirão Preto – SP⁷, 12,4% na cidade de Porto Alegre – RS⁹ e 7,1% na cidade de Pelotas – RS⁷. Os estudos de prevalência mais recentes não incluíram as regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste, o que pode significar que as estimativas atualmente disponíveis não retratam de forma abrangente a realidade nacional do DMT2. Vários fatores estão associados ao aumento observado na prevalência de *diabetes mellitus* no Brasil e no mundo, sendo os mais frequentemente discutidos o aumento da expectativa de vida da população, as mudanças no estilo de vida (incluindo alimentação rica em gorduras e sedentarismo) e a obesidade^{1,10,11}.

Considerando sua condição crônica com complicações graves e alta demanda de cuidados, o DMT2 é uma doença dispendiosa. Embora dados publicados tenham mostrado que a melhora do controle glicêmico pode levar a melhores resultados de saúde, menos de 50% dos pacientes brasileiros avaliados em estudos locais atingiram o valor desejado para HbA1c¹²⁻¹⁴. Desse modo, estratégias direcionadas para o melhor controle glicêmico daqueles pacientes, incluindo novos medicamentos utilizados em combinação com os agentes hipoglicemiantes existentes, podem melhorar o *estado de saúde* dos pacientes com DM, reduzindo as complicações^{15,16} e os custos associados¹⁷⁻¹⁹. A saxagliptina (SAX) é um inibidor seletivo da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) cuja segurança e eficácia foram estabelecidas em estudos randomizados que observaram reduções significativas de HbA1c em monoterapia ou em terapia adicional à metformina (MF)²⁰⁻²³. No sistema de saúde brasileiro, serviços públicos e privados coexistem e movimentam cerca de 70 bilhões de dólares por ano, o que corresponde a quase 7,5% do PIB do país. Atualmente, 37 milhões (\approx 20%) de brasileiros têm acesso ao Sistema de Saúde Suplementar. A análise econômica em saúde é um método bem estabelecido para avaliar a eficiência de novos medicamentos e é usado de forma crescente como

ferramenta gerencial^{24,25}. Levando em conta que os dados de custo-efetividade sobre os regimes com SAX para pacientes que não conseguiram alcançar as metas de HbA1c com MF no Brasil não estão disponíveis, o objetivo deste estudo é comparar custos e benefícios de terapias adicionais à metformina.

MÉTODOS

MODELO DE DECISÃO

Um modelo de simulação de eventos discretos foi projetado para estimar a razão de custo-efetividade incremental da SAX como terapia adicional à MF comparada ao acréscimo de rosiglitazona (ROS) ou pioglitazona (PIO) em uma coorte hipotética de pacientes tratados com MF sem controle glicêmico. Modelos desse tipo baseiam-se em dados secundários (obtidos por revisão sistemática da literatura) para estimar o comportamento de um grupo de pacientes da doença em análise com cada um dos comparadores, utilizando-se de recursos de simulação computacional.

O modelo foi desenvolvido com o uso dos dados provenientes do UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), que demonstrou a associação entre HbA1c, níveis de pressão arterial sistólica e complicações micro e macrovasculares¹⁵. O UKPDS Outcomes Model (modelo de decisão construído a partir dos resultados do UKPDS) simula os resultados de saúde ao longo da vida dos pacientes com DMT2 para prever a ocorrência e o momento da ocorrência de sete complicações relacionadas ao DM (infarto do miocárdio [IM], insuficiência cardíaca congestiva [ICC], acidente vascular cerebral [AVC], amputação, doença renal em estágio terminal [DRET] e cegueira) e calcular a expectativa de vida e os anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs/AVAQs)²⁶.

A principal característica do tipo de modelo utilizado é a capacidade de gerar uma coorte de pacientes hipotéticos com DMT2 ($n = 1000$) para cada abordagem terapêutica e atribuir diferentes perfis demográficos e um conjunto de fatores de risco (índice de massa corporal [IMC], colesterol total, HDL colesterol, pressão arterial sistólica e HbA1c) para cada um deles, permitindo simular o comportamento dos pacientes tratados de acordo com seu risco basal de eventos. Quando do ingresso no modelo, todos os pacientes estão em monoterapia com MF com glicemia descontrolada. Neste momento, iniciam uma das três estratégias e sua progressão, e os efeitos do tratamento são então simulados em intervalos de um ano, depois do qual os resultados de saúde e o custo do tratamento são atualizados. A ocorrência de eventos fatais e não fatais depende do perfil demográfico do paciente, características clínicas atribuídas e equações de risco com base nos dados do UKPDS. A simulação é rodada para 1.000 pacientes e 10 repetições, e são fornecidos os resultados médios para custos e benefícios. Durante a evolução, quando os pacientes

estão acima do limiar de HbA1c ($\geq 7,5\%$), recebem terapia de resgate com insulina NPH e MF. Para testar a estabilidade do modelo relacionada à variabilidade e à incerteza nos parâmetros e nas premissas adotados, foram empregadas duas estratégias diferentes (análise de sensibilidade univariada e análise de sensibilidade probabilística), com variação dos seguintes parâmetros: valores de utilidade, probabilidade de eventos adversos, características na linha de base e custos. Dados adicionais estão disponíveis com os autores e podem ser fornecidos aos interessados.

PERFIS DE PACIENTE E EFEITO DO TRATAMENTO

As características na linha de base adotadas no modelo estão apresentadas na Tabela 1 e são obtidas das análises de subgrupo dos pacientes em monoterapia com MF no DIAPS79²⁷, um estudo brasileiro de desfechos clínicos e custo do DMT2 no Sistema de Saúde Suplementar. O modelo emprega perfis diferentes de eficácia e segurança para cada comparador expresso pelo efeito do tratamento sobre a HbA1c, fatores de risco cardiovascular e eventos adversos (Tabela 1)²⁸⁻³¹. Para o caso-base, o decréscimo da HbA1c no primeiro ano foi baseado em uma metanálise publicada³², a duração do benefício foi estabelecida como 12 meses, não foi assumida qualquer demora no início da modificação na HbA1c, e a inclinação da curva adotada foi de 0,759 (definida por uma função não linear). Ambos os comparadores demonstraram resultados similares em termos de redução de HbA1c; consequentemente, as curvas de progressão se sobrepõem ao longo do tempo.

DADOS DE CUSTOS E PESOS DAS UTILIDADES

Os dados de custos anuais inseridos no modelo são relacionados à aquisição dos medicamentos, controle de eventos adversos e tratamento das complicações do DMT2. Todos os custos foram descontados a uma taxa de 5% ao ano. Os custos de medicação foram obtidos por meio de listas oficiais brasileiras e as doses médias do DIAPS79. A fonte dos dados de custos relacionados a complicações micro e macrovasculares também foi o DIAPS79, com exceção dos custos relacionados à manutenção dos pacientes com DRET (Tabela 2), que não estavam disponíveis no estudo e tiveram como base premissas a partir dos valores de reembolso do sistema público de saúde (como uma aproximação dos valores na saúde suplementar, pela carência de dados específicos).

Os valores de utilidades são pesos atribuídos aos estados de saúde e refletem as preferências do paciente por cada estado em uma escala de 0 (óbito) a 1 (melhor estado de saúde imaginável). Quando um evento (complicação ou óbito) ocorre no modelo, o paciente recebe um fator que é subtraído da utilidade média atribuída aos pacientes sem complicação. Os coeficientes de redução de utilidade foram obtidos do UKPDS62, com exceção de DRET e cegueira^{33,34}. QALYs foram calculados multiplicando-se o

tempo de permanência em um estado de saúde pela utilidade do estado de saúde (Tabela 2)³⁵.

MODELO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO (BIM)

Um BIM foi construído para simular o impacto econômico da adoção de SAX para pacientes com DMT2 com glicemia descontrolada em um horizonte de tempo de três anos. A análise do BIM combina dados epidemiológicos, estimativas de participação de mercado e custos de tratamento para prever a população elegível e a necessidade de investimento total para oferecer um novo medicamento aos pacientes. O BIM foi projetado considerando-se um plano de saúde com 1 milhão de vidas e apenas os custos de aquisição de medicamentos, uma vez que outros custos médicos não são significativamente diferentes entre os comparadores em horizontes de curto prazo. Os casos anuais esperados de DMT2 foram calculados aplicando-se os dados brasileiros de prevalência ajustada por idade^{7,36}, e o incremento anual de casos é resultado do envelhecimento da população e da maior prevalência da doença entre indivíduos mais velhos. A Tabela 2 apresenta dados de entrada para o BIM. Para estimar a porção do mercado atual que seria substituída por SAX, os dados de uma pesquisa nacional que avalia as vendas de medicamentos em farmácias brasileiras foram combinados com a dose média relatada no DIAPS79. Assumiu-se que a participação de mercado para a SAX subirá de 0,35% no primeiro ano para 1,95% no terceiro, principalmente devido à substituição de TZDs e, em menor extensão, devido à substituição de sulfonilureia.

RESULTADOS

Comparada com o acréscimo de ROS à terapia em andamento com MF, estimou-se que SAX evitaria 12,3 eventos vasculares (5,3 fatais). Quando comparada com PIO, a SAX resultou em um benefício incremental de 15,0 eventos vasculares evitados (3,5 fatais). O custo de aquisição da medicação para a coorte analisada foi de R\$ 10.850.185,00, R\$ 14.836.265,00 e R\$ 14.679.099,00 para SAX, PIO e ROS, respectivamente. Internação hospitalar e tratamento de eventos adversos foram o principal componente do custo, representando 67,2%, 59,9% e 60,2% dos custos totais para SAX, PIO e ROS, respectivamente. Ambas as comparações indicam a terapia adicional de SAX como *cost-saving* ou poupadora de recursos (mais eficaz e menos custosa), com economias projetadas para os três primeiros anos de -R\$ 3.874 e -R\$ 3.996, respectivamente (Tabela 3).

Na análise de sensibilidade univariada, SAX permaneceu dominante comparada a TZDs após uma variação de +/- 15% em todos os parâmetros selecionados. A HbA1c e custos foram os parâmetros de maior impacto no modelo, uma vez que o nível basal de HbA1c afeta diretamente o tempo em que os pacientes permanecerão em tratamento com SAX ou TZDs. Nas análises probabilísticas,

Tabela 1 – Características basais de pacientes e parâmetros de efeito do tratamento

Características basais				
Parâmetro	Valor			Fonte
Idade média (anos)	59,77			DIAPS79
% de mulheres	0,58			DIAPS79
Duração média do DMT2 (anos)	7,27			DIAPS79
Altura média (metros)	1,61			DIAPS79
% de afro-caribenhos	0,15			DIAPS79
% de fumantes	0,10			DIAPS79
HbA1c média (%)	6,47			DIAPS79
Colesterol total médio (mmol/L)	4,44			DIAPS79
Colesterol HDL médio (mmol/L)	1,22			DIAPS79
PA sistólica média (mmHg)	123,57			DIAPS79
Peso médio (kg)	78,76			DIAPS79
História clínica de (%)				
Fibrilação atrial	1,1%			DIAPS79
Doença vascular periférica	3,3%			DIAPS79
Doença cardíaca isquêmica	12,0%			DIAPS79
Infarto do miocárdio	2,2%			DIAPS79
Insuficiência cardíaca congestiva	4,3%			DIAPS79
AVC	3,3%			DIAPS79
Amputação	0,0%			DIAPS79
Cegueira	0,0%			DIAPS79
DRET	0,0%			DIAPS79
Parâmetros de efeito do tratamento				
Parâmetro	Tratamento		Controle	
	MF+SAX*	MF+PIO	MF+ROS	Resgate MF+INS [§]
HbA1c				
Redução no 1º ano	-0,69	-0,64 ^{§§}	-0,63	-2,10
Meses com benefício (1º ano)	12	12	12	12
Demora na modificação de HbA1c	0	0	0	0
Inclinação da curva (por ano)	0,759	0,759	0,759	0,759
Fatores de risco				
Pressão arterial sistólica	0	0	0	0
Colesterol total (mmol/L)	0	0,138	0,27	0
Colesterol HDL (mmol/L)	0	0,159 [¶]	0,08 [¶]	0,07
Peso (kg)	-0,28	1,54	1,54	3,500
Eventos adversos				
Hipoglicemia				
Eventos sintomáticos	0,01	0	0,01	0,47
Eventos noturnos	0	0	0	0
Eventos sérios	0	0	0	0

DMT2, *diabetes mellitus* tipo 2; PA, pressão arterial; AVC, acidente vascular cerebral; DRET, doença renal em estágio terminal; MF, metformina; SAX, saxagliptina; PIO, pioglitazona; ROS, rosiglitazona; INS, insulina; * DeFronzo²²; § Yki-Järvinen²⁸; §§ Mwamburi³¹; ¶ Polonsky²⁹; ¶ Stewart³⁰.

Tabela 2 – Custos, pesos de utilidades e parâmetros de entrada no modelo de impacto orçamentário

Custos médicos diretos				
Terapia	Custo anual de aquisição (R\$)			Fonte
Metformina + saxagliptina	2.133,00			DIAPS79*
Metformina + pioglitazona	2.889,00			DIAPS79
Metformina + rosiglitazona	2.859,00			DIAPS79
Metformina + insulina	1.066,00			DIAPS79
Evento adverso	Custo do evento (R\$)			Fonte
Hipoglicemia séria	0			Suposição
Hipoglicemia sintomática	0			Suposição
Hipoglicemia noturna	0			Suposição
Complicação	Custo do evento (R\$)	Manutenção	Fonte	
Doença cardíaca isquêmica	7.311,00	704,00	DIAPS79	
Infarto do miocárdio	8.651,00	704,00	DIAPS79	
Insuficiência cardíaca congestiva	4.843,00	704,00	DIAPS79	
AVC	7.634,00	704,00	DIAPS79	
Amputação	2.182,00	872,00	DIAPS79	
Cegueira	0	872,00	DIAPS79	
DRET	4.438,00	22.464,00**	DIAPS79	
Peso da utilidade do estado de saúde	Valor			Fonte
Linha basal	0,885			Pesquisa do Reino Unido
Redução da utilidade	Valor (R\$)			Fonte
Doença cardíaca isquêmica	-0,090			UKPDS 62
Infarto do miocárdio	-0,055			UKPDS 62
Insuficiência cardíaca congestiva	-0,108			UKPDS 62
AVC	-0,164			UKPDS 62
Pré-egueira	-0,029			UKPDS 62
Cegueira	-0,074			Currie 2006
DRET	-0,263			Currie 2006
Transplante de rim	-0,075			UKPDS 62
Amputação	-0,280			UKPDS 62
IMC	-0,014			UKPDS 62
Parâmetros de ingresso no modelo de impacto orçamentário				
Parâmetro	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Fonte
Vidas cobertas	1.000.000,00	1.000.000,00	1.000.000,00	Suposição
Prevalência de DM	4,77%	4,88%	4,99%	Calculado
% de diagnosticados dentre os casos prevalentes de DM	76,0%	90,0%	90,0%	Recursos de decisão
% de DMT2 dentre pacientes com DM	90,0%	91,1%	91,1%	Winer 2004
% de pacientes com DMT2 com OGLD	91,1%	53,3%	53,3%	DIAPS79
% de DMT2 descontrolada (HbA1c > 10% do valor de referência)	53,3%	76,0%	76,0%	DIAPS79

AVC, acidente vascular cerebral; IMC, índice de massa corporal; DM, *diabetes mellitus*, DMT2 *diabetes mellitus* tipo 2; DRET, doença renal em estágio terminal; *DIAPS79, dados em arquivo; **suposição baseada em três sessões de hemodiálise por semana com um custo unitário de R\$ 144 por sessão (fonte: Lista Oficial do Sistema Público de Saúde).

Tabela 3 – Resultados incrementais do caso-base (terapia adicional de saxagliptina *versus* comparadores)

	Comparador	Custos (R\$)	QALY	Custo/ QALY ganho
Saxagliptina + Metformina × Pioglitazona + Metformina	Saxagliptina	33.023,00	10,55	
	Pioglitazona	37.019,00	10,42	
	Incremental			Dominante
	Comparador	Custos (R\$)	LYG	Custo/ QALY ganho
Saxagliptina + Metformina × Rosiglitazona + Metformina	Saxagliptina	33.023,00	12,17	
	Pioglitazona	37.019,00	12,16	
	Incremental			Dominante
	Comparador	Custos (R\$)	QALY	Custo/ QALY ganho
Saxagliptina + Metformina × Rosiglitazona + Metformina	Saxagliptina	33.023,00	10,55	
	Rosiglitazona	36.898,00	10,41	
	Incremental			Dominante
	Comparador	Custos (R\$)	LYG	Custo/LYG ganho
Saxagliptina + Metformina × Rosiglitazona + Metformina	Saxagliptina	33.023,00	12,17	
	Rosiglitazona	36.898,00	12,15	
	Incremental			Dominante

o acréscimo de SAX à terapia de MF foi dominante em 62,1% e 76,6% de todos os cenários em comparação ao acréscimo de PIO ou ROS, respectivamente. Em apenas 2,2% e 1,5% das simulações, SAX resultou em menos efetividade e custos mais altos, reforçando a consistência dos resultados observados. Informações suplementares (incluindo gráficos de análise de sensibilidade e detalhes adicionais de resultados de custo-efetividade) podem ser obtidas contatando-se os autores.

O BIM estimou uma economia cumulativa de R\$ 417.958,00 com o reembolso de SAX em três anos. Considerando-se o custo por paciente elegível para o tratamento com SAX, o modelo estimou uma economia anual que sobe gradualmente até o terceiro ano, quando atinge 6,6%. Análise de sensibilidade univariada foi conduzida para avaliar o impacto dos parâmetros principais nos resultados finais (prevalência de DM, participação de mercado e custos de aquisição do medicamento). Uma faixa de variação de $\pm 25\%$ foi adotada para a análise de sensibilidade, mas a conclusão de SAX como uma opção economicamente viável permaneceu estável mesmo variando-se o parâmetro com maior impacto sobre os resultados finais (custo de aquisição de SAX; -R\$ 131.130,00 em 3 anos).

DISCUSSÃO

Inibidores de DPP-4 como a SAX são terapias novas com eficácia comprovada como associações à MF para pacientes que não atingiram a meta de HbA1c em monoterapia, mas novas medicações anti-hiperglicêmicas podem ter custos unitários mais altos quando comparadas a opções terapêuticas anteriores bem estabelecidas. Avaliações mais amplas, considerando custos totais de tratamento e

benefícios de saúde esperados, podem ajudar os tomadores de decisão a avaliar se custos de aquisição mais altos podem ser compensados por resultados terapêuticos superiores, levando a economias futuras projetadas para o sistema de saúde suplementar. A tomada de decisão apoiada em avaliação econômica é uma realidade em diversos países nos quais diretrizes de política e listas de reembolso são desenvolvidas usando-se resultados de custo-efetividade. Um exemplo é a recomendação de terapia adicional com inibidores de DDP-4 para pacientes com controle glicêmico inadequado no Reino Unido, corroborada por resultados obtidos também pelo “Modelo de Desfechos do UKPDS”^{37,38}.

Uma revisão sistemática sobre custo-efetividade das intervenções em DMT2 encontrou forte evidência para classificar o controle glicêmico intensivo, como proposto no UKPDS, comparado ao controle glicêmico convencional, como uma estratégia muito custo-efetiva³⁹. Em outros contextos, inibidores de DDP-4 demonstraram ser uma terapia adicional poupadora de recursos ou custo-efetiva, quando comparados a outros medicamentos orais hipoglicemiantes^{40,41}. O acréscimo de SAX à terapia com MF em pacientes que não atingem a meta de HbA1c mostrou ser uma estratégia poupadora de recursos neste estudo. Além disso, a análise de impacto orçamentário indicou que o reembolso de SAX levaria a uma significativa economia da perspectiva de uma fonte pagadora privada nos primeiros três anos. O BIM não considerou custos decorrentes de eventos adversos para garantir uma abordagem conservadora, uma vez que a classe DPP-4 tem o perfil de segurança mais favorável dentre todos os hipoglicemiantes orais³² e economias maiores poderiam ser obtidas como resultado

de custos mais baixos relacionados a eventos adversos. Os dados brasileiros sobre custo-efetividade de intervenções para tratar e evitar as complicações de longo prazo do DM ainda são escassos. Não obstante, estudos de custo da doença têm se tornado gradativamente mais frequentes, especialmente aqueles que tratam da carga econômica das complicações crônicas do DM^{14,17,19}.

A associação entre controle glicêmico e ocorrência de complicações de DM está bem estabelecida e acredita-se que estratégias direcionadas para a manutenção de níveis adequados de HbA1c reduzam os custos relacionados às complicações^{15,42,43}. O modelo de simulação usado neste estudo foi capaz de reproduzir os benefícios de longo prazo do controle glicêmico com a redução do risco de IM, ICC, AVC, amputação, DRET e cegueira. É reconhecida, de modo geral, a dificuldade em manter os pacientes com DMT2 dentro das metas de controle glicêmico, conforme evidenciado por estudos brasileiros que avaliaram a questão¹²⁻¹⁴. Sabe-se que as causas dessa dificuldade são multifatoriais e incluem questões relacionadas às mudanças no estilo de vida e à adesão ao tratamento medicamentoso. Apesar da complexidade da questão, acredita-se que novas estratégias terapêuticas direcionadas para o subgrupo de pacientes que não obtém controle com metformina isolada possam melhorar esse cenário, conforme estimado especificamente para a SAX neste estudo.

O modelo de simulação de eventos discretos utilizado neste estudo, denominado “Modelo de Desfechos do UKPDS”, tem vantagens significativas sobre outros modelos de simulação de DM: (1) foi projetado para avaliar adequadamente intervenções que afetam fatores de risco com associação bem estabelecida com complicações relacionadas ao DMT2; (2) pode ser usado para simular resultados de saúde em populações com diferentes características basais e fatores de risco²⁶; (3) empregou dados do UKPDS, que é um dos estudos mais importantes de DM já conduzidos, cujos resultados são considerados evidência de alto nível na especialidade, ainda que possua algumas limitações conhecidas, como o fato de não apresentar a neuropatia diabética como uma das complicações analisadas¹⁵. Além disso, a principal fonte de dados de custos foi um estudo observacional que investigou o contexto específico de pacientes tratados no Sistema Suplementar de Saúde no Brasil (DIAPS79)²⁷.

Algumas limitações do modelo podem ser mencionadas. Nem todas as complicações do DM estão contempladas no modelo e assumiu-se que o impacto negativo sobre a qualidade de vida seja decorrente somente das complicações (nem a progressão de gravidade da doença em si nem as estratégias terapêuticas estão vinculadas a decréscimos de utilidade no modelo). Além disso, os valores de utilidades foram obtidos de outros países devido à falta de dados locais. Novas pesquisas são necessárias para obter dados de utilidades, e análises econômicas adicionais poderiam

ampliar o conhecimento sobre os impactos de novas estratégias terapêuticas para o controle da glicose sanguínea, dando suporte à tomada de decisão no Brasil.

CONCLUSÃO

Da perspectiva da fonte pagadora privada, a projeção é de que o acréscimo de SAX à MF poupe recursos quando comparado ao acréscimo de ROS ou PIO em pacientes com DMT2 que não estão na meta de HbA1c com MF em monoterapia. A análise de impacto orçamentário da inclusão de SAX nas listas de reembolso dos planos de saúde indicou uma economia significativa para o horizonte de três anos.

REFERÊNCIAS

- King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*. 1998;21(9):1414-31.
- Barceló A, Rajpathak S. Incidence and prevalence of *diabetes mellitus* in the Americas. *Rev Panam Salud Pública*. 2001;10(5):300-8.
- Yach D, Stuckler D, Brownell KD. Epidemiologic and economic consequences of the global epidemics of obesity and diabetes. *Nat Med*. 2006;12(1):62-6.
- Bosi PL, Carvalho AM, Contrera D, Casale G, Pereira MA, Gronner MF *et al*. Prevalência de diabetes melito e tolerância à glicose diminuída na população urbana de 30 a 79 anos da cidade de São Carlos, São Paulo. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2009;53(6):726-732.
- Costa JSD, Olinto MTA, Assunção MCF, Gigante DP, Macedo S, Menezes AMB. Prevalence of *diabetes mellitus* in southern Brazil: a population-based study. *Rev Saúde Pública*. 2006;40(3):542-5.
- Schaan BDA, Harzheim E, Gus I. Cardiac risk profile in *diabetes mellitus* and impaired fasting glucose. *Rev Saúde Pública*. 2004;38(4):529-36.
- Torquato MTDCG, Montenegro Junior RM, Viana LAL, Souza RAHGD, Lanna CMM, Lucas JCB *et al*. Prevalence of *diabetes mellitus* and impaired glucose tolerance in the urban population aged 30-69 years in Ribeirão Preto (São Paulo), Brazil. *São Paulo Med J*. 2003;121(6):224-30.
- Malerbi DA, Franco LJ. Multicenter study of the prevalence of *diabetes mellitus* and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 yr. The Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. *Diabetes Care*. 1992;15(11):1509-16.
- Schaan BD, Harzheim E, Gus I. Cardiac risk profile in *diabetes mellitus* and impaired fasting glucose. *Rev Saúde Pública*. 2004;38(4):529-36.
- Oliveira AF, Valente JG, Leite IDC, Shcramm JMDA, Azevedo ASR, Gadelha AMJ. Global burden of disease attributable to *diabetes mellitus* in Brazil. *Cad Saúde Pública*. 2009;25(6):1234-44.
- World Health Organization. The World Health Report 2002: reducing risks, promoting healthy life. Geneva; 2002. Disponível em: http://www.who.int/whr/2002/en/whr02_en.pdf.
- Panarotto D, Salibe M, Oliveira D, Teles AR. Controle glicêmico de pacientes diabéticos tipo 2 nos serviços público e privado de saúde. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2009;53(6):733-40.
- Mendes ABV, Fittipaldi JAS, Neves RCS, Chacra AR, Moreira ED. Prevalence and correlates of inadequate glycaemic control: results from a nationwide survey in 6,671 adults with diabetes in Brazil. *Acta Diabetologica*. 2010;47(2):137-45.
- Gomes MDB, Gianella D, Faria M, Tambascia M, Fonseca RM, Réa R *et al*. Prevalence of Type 2 diabetic patients with in the Targets of Care Guidelines in daily clinical practice: a Multi-Center Study in Brazil. *Rev Diabet Stud*. 2006;3(2):73-8.
- Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA *et al*. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321(7258):405-12.
- Gerich J. The importance of tight glycemic control. *Am J Med*. 2005;118 (Suppl 9A):7S-11S.
- Chaves L, Anselmi M, Barbeira C, Hayashida M. Estudo da sobrevida de pacientes submetidos a hemodiálise e estimativa de gastos no município de Ribeirão Preto-SP. *Rev Esc Enferm USP*. 2002;36(2):193-9.
- Milman MHSA, Leme CBM, Borelli DT, Kater FR, Baccili ECDC, Rocha RCM *et al*. Pé diabético: avaliação da evolução e custo hospitalar de pacientes internados no Conjunto Hospitalar de Sorocaba. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2001;45(5):447-51.
- Rezende KF, Nunes MAP, Melo NH, Malerbi D, Chacra AR, Ferraz M. Interações por pé diabético: comparação entre o custo direto estimado e o desembolso do SUS. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008;52(3):523-30.

20. Rosenstock J, Aguilar-Salinas C, Klein E, Nepal S, List J, Chen R. Effect of saxagliptin monotherapy in treatment-naïve patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin.* 2009;25(10):2401-11.
21. Rosenstock J, Sankoh S, List J. Glucose-lowering activity of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2008;10(5):376-86.
22. DeFronzo RA, Hissa MN, Garber AJ, Luiz Gross J, Yuyan Duan R, Ravichandran S *et al.* The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone. *Diabetes Care.* 2009;32(9):1649-55.
23. Jadzinsky M, Pfützner A, Paz-Pacheco E, Xu Z, Allen E, Chen R. Saxagliptin given in combination with metformin as initial therapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes compared with either monotherapy: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2009;11(6):611-22.
24. Nita ME, Secoli SR, Nobre M, Ono-Nita S. Health technology assessment: research methodology. *Arq Gastroenterol.* 2009;46(4):252-6.
25. Nita ME, Secoli SR, Nobre M, Ono-Nita SK, Campino ACC, Sarti FM *et al.* Avaliação de tecnologias em saúde: evidência clínica, análise econômica e análise de decisão. Porto Alegre: Artmed; 2010.
26. Clarke PM, Gray AM, Briggs A, Farmer AJ, Fenn P, Stevens RJ *et al.* A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Outcomes Model (UKPDS no. 68). *Diabetologia.* 2004;47(10):1747-59.
27. DIAPS 79 Study Group; Eliaschewitz FG, Bahia L, Cintra M, Franco L, Nita ME *et al.* Treatment patterns and achievement of therapeutic goals in a cohort of type 2 diabetes mellitus patients treated in the Brazilian private health care system (PHCS): initial reports of DIAPS 79 study. *Value Health.* 2010;13(7):A301.
28. Yki-Järvinen H, Kauppinen-Mäkelin R, Tiikkainen M, Vähätalo M, Virtamo H, Nikkilä K *et al.* Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study. *Diabetologia.* 2006;49(3):442-51.
29. Polonsky T, Mazzone T, Davidson M. The clinical implications of the CHICA-GO study for the management of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes mellitus. *Trends Cardiovasc Med.* 2009;19(3):94-9.
30. Stewart MW, Cirkel DT, Furuseth K, Donaldson J, Biswas N, Starkie MG *et al.* Effect of metformin plus rosiglitazone compared with metformin alone on glycaemic control in well-controlled Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2006;23(10):1069-78.
31. Mwamburi M, Xu Y, Fahrback K. A systematic review and meta-analysis of clinical efficacy and safety of mixed treatments for type 2 diabetes mellitus. Lexington, MA: United BioSource Corporation; 2009.
32. Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman C. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA.* 2010;303(14):1410-8.
33. Department of Health. Health Survey for England. Department of Health; 2010. [citado 22 nov 2011]. Disponível em: <http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/PublishedSurvey/HealthSurveyForEngland/Healthsurveyresults/index.htm>.
34. Clarke P, Gray A, Holman R. Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62). *Med Decis Making.* 2002;22(4):340-9.
35. Currie CJ, Morgan CL, Poole CD, Sharplin P, Lammert M, McEwan P. Multivariate models of health-related utility and the fear of hypoglycaemia in people with diabetes. *Curr Med Res Opin.* 2006;22(8):1523-34.
36. Belon AP, Maria P, Bergamo S, Berti M, Barros DA, Luis C *et al.* Diabetes em idosos: perfil sócio-demográfico e uso de serviços de saúde. In: XVI Encontro Nacional de Estudos Populacionais, ABEP Caxambu-MG 2008 set/out 29-03. Belo Horizonte: ABEP; 2008.
37. Waugh N, Cummins E, Royle P, Clar C, Marien M, Richter B *et al.* Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2010;14(36):1-248.
38. National Institute for Health and Clinical Excellence. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes. NICE Short Clinical Guidance 2009;87:1-102.
39. Li R, Zhang P, Barker LE, Chowdhury FM, Zhang X. Cost-effectiveness of interventions to prevent and control diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes Care.* 2010;33(8):1872-94.
40. Schwarz B, Gouveia M, Chen J, Nocea G, Jameson K, Cook J *et al.* Cost-effectiveness of sitagliptin-based treatment regimens in European patients with type 2 diabetes and haemoglobin A1c above target on metformin monotherapy. *Diabetes Obes Metab.* 2008;10(Suppl 1):143-55.
41. McEwan P, Evans M, Bergenheim K. A population model evaluating the costs and benefits associated with different oral treatment strategies in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2010;12(7):623-30.
42. Stettler C, Allemann S, Jüni P, Cull CA, Holman RR, Egger M *et al.* Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J.* 2006;152(1):27-38.
43. Adler AI, Erqou S, Lima TA, Robinson A. Association between glycated haemoglobin and the risk of lower extremity amputation in patients with diabetes mellitus-review and meta-analysis. *Diabetologia.* 2010;53(5):840-9.