ARTIGO ORIGINAL
ORIGINAL ARTICLE

# Custo-efetividade da empagliflozina em pacientes com *diabetes mellitus* do tipo 2 com alto risco cardiovascular na perspectiva da saúde suplementar

*Cost-effectiveness of empagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus with high cardiovascular risk in the Brazilian private healthcare system perspective*

Natália Bolzachini Santoni[1], Rodrigo Antonini Ribeiro[2], Ana Cláudia da Cunha Travassos[1], Daniela Luciano Pastor Veiga[1], Thais Gomes Melo[1]

**DOI:** 10.21115/JBES.v11.n1.p49-56

**Palavras-chave:**
custo-efetividade, empagliflozina, *diabetes mellitus* tipo 2, risco cardiovascular, saúde suplementar

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar a custo-efetividade da empagliflozina adicionada ao cuidado usual para tratamento de *diabetes mellitus* tipo 2 (DM2) no cenário da saúde suplementar brasileira. **Métodos:** Foi utilizada simulação de eventos discretos, com dados de efetividade baseados no estudo EMPA-REG OUTCOME. Foram incluídos pacientes com DM2 e alto risco cardiovascular (histórico de cardiopatia isquêmica, acidente vascular cerebral ou doença vascular periférica). O horizonte temporal foi o tempo de vida; a taxa de desconto foi de 5% ao ano. Os dados de utilidade foram predominantemente de estudos brasileiros. Para estimar os custos de eventos/condições com diferença estatisticamente significativa no EMPA-REG OUTCOME (insuficiência cardíaca, diálise, morte cardiovascular), foi feita uma revisão sistemática, que identificou estudos com dados da saúde suplementar. O limiar de disposição a pagar utilizado foi 1 produto interno bruto (PIB) *per capita* (2017: R$ 31.587). Foram conduzidas análises de sensibilidade determinísticas e probabilísticas. **Resultados:** No caso-base, a empagliflozina gerou ganho de 0,66 ano de vida ajustado para qualidade (QALY) na comparação com o cuidado usual, com acréscimo de R$ 12.630 e relação de custo-efetividade incremental (RCEI) de R$ 18.895/QALY. Na análise determinística, nenhuma variação de parâmetro resultou em RCEI acima do limiar. A análise probabilística teve RCEI média de R$ 19.878/QALY (intervalo de credibilidade de 2,5% a 97,5%: R$ 5.237-R$ 36.451). Considerando 1 PIB *per capita*, 50% das simulações seriam custo-efetivas; para 2 PIB *per capita*, o percentual ultrapassaria 90%. **Conclusão:** Considerando o limiar de custo-efetividade adotado, de 1 PIB *per capita*, a empagliflozina se mostrou custo-efetiva em relação ao cuidado usual na perspectiva da saúde suplementar brasileira.

**Keywords:**
cost-effectiveness, empagliflozin, type 2 diabetes, cardiovascular risk, private healthcare

## ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the cost-effectiveness of empagliflozin added to usual care in type 2 *diabetes mellitus* (T2DM) in the private healthcare sector. **Methods:** We used a discrete events simulation model with effectiveness data based on the EMPA-REG OUTCOME trial. The population included patients with T2DM at high cardiovascular risk (history of ischemic heart disease, stroke, or peripheral vascular disease). A lifetime horizon and a 5% annual discount rate were used. The utility data used were predominantly from Brazilian studies. To estimate the cost of events/conditions with statistically significant difference in the EMPA-REG OUTCOME trial (heart failure, dialysis, cardiovascular death), a systematic review was performed to identify studies with data from the private healthcare system. A willingness-to-pay threshold of 1 GDP *per capita* (2017: R$ 31,587) was considered. Deter-

**Recebido em:** 28/02/2019. **Aprovado para publicação em:** 27/03/2019.
1. Boehringer Ingelheim, São Paulo, SP, Brasil.
2. HTAnalyze Economia e Gestão em Saúde, Porto Alegre, RS, Brasil.
**Instituição onde o trabalho foi executado:** HTAnalyze Economia e Gestão em Saúde, Porto Alegre, RS, Brasil.
**Fonte de financiamento:** Este estudo foi financiado pela Boehringer Ingelheim do Brasil.
**Congressos:** Este estudo não foi apresentado previamente em congressos.
**Autor correspondente:** Natália Bolzachini Santoni. Av. das Nações Unidas, 14171, Torre B, 18º andar, Santo Amaro, São Paulo, SP, Brasil. CEP: 04794-000. Telefone: +55 (11) 4949-4955. E-mail: natalia.santoni@boehringer-ingelheim.com

ministic sensitivity analysis and a probabilistic sensitivity analysis were performed. **Results:** In the base case, empagliflozin generated incremental 0.66 QALY as compared to usual care, with an added cost of R$ 12,630 and incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of R$ 18,895/QALY. None of the parameter variations evaluated by deterministic analysis generated ICERs above the cost-effectiveness threshold. Probabilistic sensitivity analysis revealed mean ICER of R$ 19,878/QALY (credibility interval 2.5% to 97.5%: R$ 5,237 to R$ 36,451). Considering 1 GDP *per capita*, 50% of the simulations would be cost-effective; considering 2 GDP *per capita*, over 90% would be cost-effective. **Conclusion:** Considering a threshold of 1 GDP *per capita*, the study shows that empagliflozin was cost-effective from the perspective of the Brazilian private healthcare sector.

## Introdução

O impacto econômico do *diabetes mellitus* – que traduz de forma tangível as inúmeras limitações pessoais e as extensas repercussões sociais dessa doença crônica – continua crescendo de forma consistente em todo o mundo (Seuring *et al.*, 2015). Nos Estados Unidos, de 2012 a 2017, o custo decorrente do diabetes, ajustado para a inflação, cresceu 26% (American Diabetes Association, 2018). No Brasil, uma estimativa publicada em 2014 revelou que o diabetes foi responsável por 8% a 12% de todas as internações hospitalares no Sistema Único de Saúde (SUS) (Rosa *et al.*, 2014). Na saúde suplementar, o número de internações por *diabetes mellitus* cresceu 312,3% de 2011 a 2017, chegando a 34 mil internações (Minami, 2018).

Segundo a *American Diabetes Association* (ADA), o crescimento da prevalência e dos custos associados ao diabetes é especialmente marcante na população com idade a partir de 65 anos, faixa responsável por 61% dos gastos em saúde atribuídos ao diabetes e afetada primordialmente pelo diabetes tipo 2 (DM2) (American Diabetes Association, 2018). No Brasil, a Pesquisa Nacional de Saúde de 2013 mostrou prevalência da doença de 20% na população acima de 75 anos *vs.* 6,2% na população em geral (Iser *et al.*, 2015). Nesse cenário, vale destacar o papel da doença cardiovascular, principal causa de óbito nas pessoas com diabetes, causando aproximadamente metade desses óbitos em grande parte dos países (Anvisa, 2017; Riar *et al.*, 2018).

Recentemente, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) aprovou, para uso comercial no país, uma nova classe de medicamentos orais para o tratamento de DM2: os inibidores de cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT2). Os inibidores de SGLT2 reduzem a hiperglicemia pela inibição de cotransportadores de sódio-glicose do túbulo proximal renal, impedindo a reabsorção renal de glicose, o que gera glicosúria. Em 2008, a *Food and Drug Administration* (FDA) passou a solicitar estudos de segurança cardiovascular para os medicamentos antidiabéticos. Nesse cenário, em 2015, foram publicados os resultados do EMPA-REG OUTCOME, estudo que enfocou a empagliflozina, um dos inibidores de SGLT2 aprovados no Brasil. O EMPA-REG OUTCOME incluiu 7.020 pacientes com DM2 e comorbidades como hipertensão, dislipidemia e insuficiência cardíaca congestiva (ICC) – ou seja, pacientes com alto risco cardiovascular – que já utilizavam o tratamento-padrão para diabetes. Os pacientes foram randomizados para empagliflozina ou placebo e seguidos em média por três anos (Zinman *et al.*, 2015). O desfecho primário desse estudo foi o 3P MACE, composto por morte cardiovascular, infarto não fatal (infarto agudo do miocárdio – IAM) e acidente vascular cerebral (AVC) não fatal. O *hazard ratio* (HR) foi de 0,86 [intervalo de confiança (IC) 95%: 0,74-0,99). Ao se analisarem os componentes do 3PMACE, notou-se a importante redução de 38% na morte cardiovascular. O estudo mostrou ainda redução de eventos associados a doença renal e ICC. A partir desses resultados, os benefícios da empagliflozina foram reconhecidos, e as sociedades brasileiras de diabetes, cardiologia e endocrinologia e metabolismo já recomendam o seu uso em pacientes com DM2 na presença de doença aterosclerótica e com eventos cardiovasculares prévios (risco muito alto) (Bertoluci *et al.*, 2017). Além desses benefícios, em um estudo anterior de nosso grupo, mostrou-se que a empagliflozina tinha uma relação de custo-efetividade favorável no contexto do SUS (Santoni *et al.*, 2018).

A necessidade de estudos de avaliação econômica e impacto orçamentário para apreciação de tecnologias em saúde é uma tendência mundial, reconhecida recentemente pela Resolução nº 439 da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) (Agência Nacional de Saúde Suplementar, 2018). Nesse cenário, e considerando a carga do DM2 na saúde pública e privada, assim como os resultados de custo-efetividade obtidos anteriormente para a empagliflozina no contexto do SUS (Santoni *et al.*, 2018), o presente estudo foi realizado para avaliar a relação de custo-efetividade da empagliflozina adicionada ao cuidado usual (metformina, sulfonilureias e/ou insulina) *versus* apenas cuidado usual em pacientes com DM2 e com alto risco cardiovascular nos pacientes da saúde suplementar no Brasil.

## Métodos

Foi desenvolvido um modelo econômico com o mesmo desenho e dados de eficácia e de utilidades que a avaliação econômica previamente realizada por nosso grupo (Santoni *et al.*, 2018), porém sob a perspectiva da saúde suplementar do Brasil. A descrição detalhada dos parâmetros utilizados na

modelagem econômica foi publicada anteriormente (Santoni *et al.*, 2018).

O horizonte temporal adotado no caso-base foi o de tempo de vida (*lifetime horizon*). A taxa de desconto foi de 5% para custos e efetividade. O modelo utiliza uma simulação de eventos discretos para comparar os custos e as consequências do tratamento-padrão para o DM2 *versus* o mesmo tratamento com adição de empagliflozina. O primeiro passo é a criação de perfis simulados de pacientes para compor uma população semelhante à do estudo EMPA-REG OUTCOME (Zinman *et al.*, 2015), principal ensaio clínico de empagliflozina na presença de doença cardiovascular estabelecida. O modelo utiliza diretamente os dados do EMPA-REG OUTCOME para simular o tempo até a ocorrência de eventos de diversas complicações cardiovasculares e renais, assim como o tempo até a ocorrência de óbito, em pacientes com DM2. O modelo simula cada paciente até que ele tenha progredido para óbito, quando são então computados os custos acumulados, anos de vida ganhos (AVG) e AVG ajustados para qualidade (QALY). O modelo foi construído no *software* MS Excel. A representação esquemática do processamento da simulação pode ser vista na Figura 1.

## Valores de utilidade

Foram aplicados os valores de utilidade anteriormente calculados por Santoni *et al.* (2018) a partir de equações derivadas para a população brasileira (Cruz *et al.*, 2011). Na Tabela 1, são mostrados os valores usados no modelo.

## Dados de custos

Foi realizada uma revisão sistemática para identificar estudos que estimassem, sob a perspectiva da saúde suplementar brasileira, os custos de eventos e condições que tivessem apresentado diferenças estatisticamente significativas no estudo EMPA-REG OUTCOME, a saber: ICC, diálise e morte cardiovascular. Para ICC, foram buscados custos de internações e manejo crônico; para diálise, o custo anual de pacientes com essa condição. É bastante comum atribuir um custo à morte cardiovascular em modelos econômicos, uma vez que cerca de 50% dos pacientes com esse desfecho têm uma internação prévia ao óbito. Desse modo, para estimar o custo de morte cardiovascular, também foram buscados custos de internações por IAM, angina e AVC. O processo completo de seleção dos estudos pode ser visto na Figura 2.

**Tabela 1.** Valores de utilidade usados no modelo

| Condição | Valor de utilidade |
|---|---|
| Diabetes | 0,792 |
| Infarto ou angina | 0,736 |
| Insuficiência cardíaca | 0,757 |
| Doença renal | 0,767 |
| AVC | 0,732 |
| AIT | 0,722 |
| Revascularização | 0,762 |

AVC: acidente vascular cerebral; AIT: ataque isquêmico transitório.

Foram incluídos estudos que apresentassem informações de custos estimados diretamente ou por meio de análises de bancos de dados do sistema de saúde suplementar. Foram excluídos estudos que estimassem os custos apenas pelas tabelas de ressarcimento do SUS. Para a descrição qualitativa dos estudos incluídos, foram extraídos dados relativos a população em estudo, descrição do custo, local de origem dos dados e valores. Valores expressos em dólares americanos (US$) foram convertidos em reais (R$) utilizando a taxa de câmbio informada pelo estudo. Na ausência de informação de taxa de câmbio no estudo, foi utilizada a média da taxa de câmbio referente ao ano da publicação. Valores considerados potencialmente relevantes para cada condição de saúde foram corrigidos pela inflação a partir do ano do custeio ou, quando esse não estivesse reportado, do ano da publicação

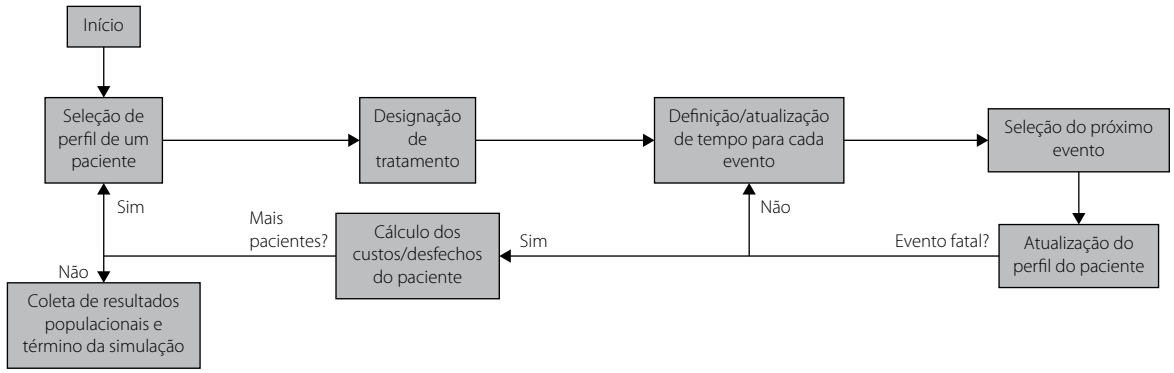


**Figura 1.** Representação esquemática do modelo de simulação de eventos discretos.

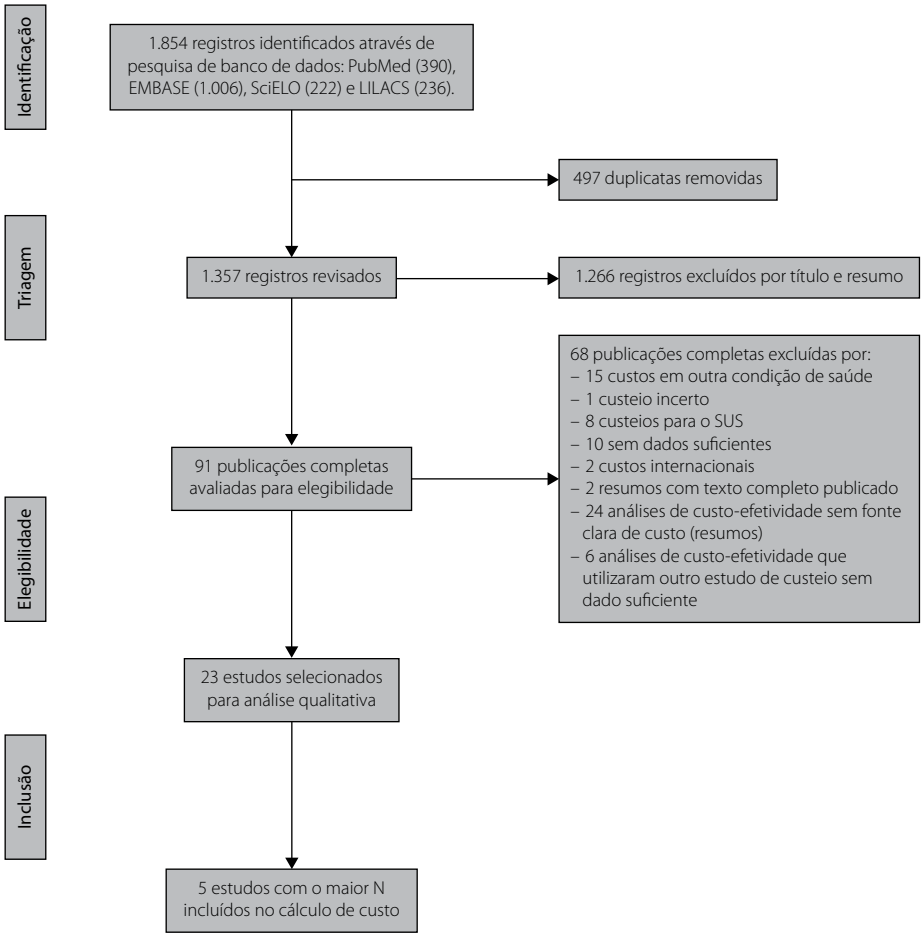


**Figura 2.** Fluxograma de seleção de artigos para análise de custos.

do estudo, considerando o sexto mês do ano até o presente. Foi utilizado o Índice de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA) para aplicação da inflação, utilizando-se a calculadora do cidadão, disponibilizada pelo Banco Central do Brasil.

Dos 23 artigos inicialmente selecionados, cinco foram efetivamente utilizados no cálculo de custos. Para condições em que foi encontrada mais de uma fonte bibliográfica, o critério de seleção foi baseado no tamanho amostral (para cada condição, o estudo com maior número de participantes foi selecionado) (Abuhab *et al.,* 2013; Araujo *et al.,* 2005; Clark *et al.,* 2014; Oliveira-Filho *et al.,* 2010; Sesso *et al.,* 2007).

Para ICC, foram considerados os dados de Abuhab *et al.* (Abuhab *et al.*, 2013), excluindo-se os pacientes com doença de Chagas. Apenas um artigo relativo ao custo crônico (custo de manutenção) da ICC foi identificado (Araujo *et al.*, 2005). Para IAM, considerou-se a média ponderada das quatro abordagens terapêuticas do infarto apresentadas por Clark *et al.* (Clark *et al.*, 2014). A Tabela 2 apresenta os custos de eventos e procedimentos na saúde suplementar. Arbitrou-se um custo para a morte, conforme é feito comumente em modelos de doenças cardiovasculares, estimando que 50% dos pacientes venham a óbito por eventos não súbitos, associados, portanto, a uma internação hospitalar. Foi realizada uma média aritmética dos custos de internação por ICC, AVC e IAM (considerando que essas eram as principais causas de morte cardiovascular no estudo EMPA-REG OUTCOME) e utilizado um valor igual a 50% dessa média como custo para pacientes que vão a óbito (R$ 23.496).

O preço da empagliflozina considerou o preço de fábrica, com incidência de 18% de ICMS (Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços), publicado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), o que resultou em um valor mensal de R$ 170,43 tanto para a apresentação de 10 mg quanto para a de 25 mg (Anvisa, 2019).

A relação de custo-efetividade incremental (RCEI) foi avaliada em relação ao produto interno bruto (PIB) *per capita* brasileiro, conforme sugerido pela Organização Mundial da Saúde (OMS), sendo considerados como bastante custo-efetivos os valores abaixo do limiar de 1 vez o PIB *per capita* e como custo-efetivos os valores abaixo de abaixo de 3 vezes o PIB *per capita* (Schwarzer *et al.*, 2015; WHO, 2001). O PIB *per capita* considerado foi de R$ 31.587 (valor de 2017).

**Tabela 2.** Custos de eventos e procedimentos na saúde suplementar

| Condição clínica | N | Custo anual ajustado pela inflação | Referência |
|---|---|---|---|
| Internação por ICC | 519 | R$ 7.770,24 (2.670,23, 24.651,07)* | (Abuhab *et al.,* 2013) |
| Custo crônico anual da ICC | 70 | R$ 8.764,18 | (Araujo *et al.*, 2005) |
| Insuficiência renal crônica em diálise | 200 | R$ 70.552,31 | (Sesso *et al.,* 2007) |
| IAM | 2.803 | R$ 53.239,00 | (Clark *et al.,* 2014) |
| AVC | 128 | R$ 79.972,04 ± R$ 137.011,74** | (Oliveira-Filho *et al.*, 2010) |
| Morte cardiovascular | N/A | R$ 23.496,83 | (Abuhab *et al.,* 2013; Clark *et al.,* 2014; Oliveira-Filho *et al.,* 2010) |

AVC: acidente vascular cerebral; IAM: infarto agudo do miocárdio; ICP: intervenção coronária percutânea; N/A: não se aplica. Valores expressos como média, exceto *mediana (interquartil) e **média ± desvio-padrão (DP).

**Tabela 3.** Resultados do caso-base

| Intervenção | Custo total (R$) | AVG | QALY | RCEI (R$/AVG) | RCEI (R$/QALY) |
|---|---|---|---|---|---|
| Empagliflozina | R$ 40.386 | 9,25 | 6,60 | - | - |
| Tratamento-padrão | R$ 27.756 | 8,30 | 5,94 | - | - |
| Incremental | R$ 12.630 | 0,95 | 0,66 | R$ 13.240 | R$ 18.895 |

AVG: anos de vida ganhos; QALY: anos de vida ganhos ajustados pela qualidade; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

**Tabela 4.** Resultados da análise de sensibilidade determinística

| Parâmetros | RCEI mínima (R$/QALY) | RCEI máxima (R$/QALY) |
|---|---|---|
| Taxa de desconto | R$ 14.389 | R$ 25.618 |
| *Hazard ratio* de efetividade | R$ 13.716 | R$ 24.773 |
| Valor de empagliflozina | R$ 13.072 | R$ 24.343 |
| Custos dos eventos agudos | R$ 17.946 | R$ 19.478 |
| Custos dos eventos crônicos | R$ 17.584 | R$ 19.840 |
| Valor de utilidade basal | R$ 15.461 | R$ 24.298 |
| Decrementos de utilidade associados a eventos | R$ 18.304 | R$ 18.512 |
| Cenário: apenas pacientes com AVC prévio | R$ 19.866 | |
| Cenário: apenas pacientes com IAM prévio | R$ 19.017 | |
| Cenário: apenas pacientes com DVP prévia | R$ 13.633 | |

AVC: acidente vascular cerebral; DVP: doença vascular periférica; IAM: infarto agudo do miocárdio; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

## Análises de sensibilidade

Foram feitas as seguintes análises de sensibilidade determinísticas:

- Taxa de desconto, variando de 0% a 10%;
- Efetividade: os HR de morte cardiovascular, internação por ICC e desfechos renais foram alterados dentro de seus IC 95%, de forma simultânea;
- Valores de utilidade: variação simultânea de todos os valores em ± 20%;
- Custos: variação simultânea dos custos de eventos agudos em ± 20%; variação simultânea dos custos crônicos de manutenção em ± 20%; variação dos custos da empagliflozina em ± 20%;
- Cenários alternativos de população-alvo, simulando coortes de apenas pacientes com: AVC prévio, IAM prévio e doença vascular periférica prévia.

A análise de sensibilidade probabilística foi rodada com 1.000 simulações, cada uma com 1.000 pacientes.

## Resultados

Em termos de sobrevida global, sem aplicação da taxa de desconto, pacientes com a empagliflozina viveram 13,76 anos *vs.* 11,76 anos com o tratamento-padrão. Os resultados obtidos pela análise do caso-base, considerando 15.000 pacientes, são apresentados na Tabela 3. Os custos totais do seguimento dos pacientes foram de R$ 40.386 com empagliflozina e de R$ 27.756 com tratamento-padrão. Por sua vez, o tratamento com empagliflozina resultou em 6,60 QALYs, 0,66 a mais do que o tratamento-padrão, e 9,25 AVG, 0,95 além do gerado pelo tratamento-padrão. A RCEI resultante foi de R$ 18.895 por QALY e de R$ 13.240 por AVG.

Os resultados da análise de sensibilidade determinística são apresentados na Tabela 4. Conforme pode ser visto, a RCEI se manteve robusta, com variações maiores secundárias a oscilações da taxa de desconto, HR, custo do medicamento e valor de utilidade basal. Em nenhuma das análises

a RCEI superou o valor de 1 vez o PIB *per capita* (R$ 31.587 em 2017).

A análise de sensibilidade probabilística teve RCEI média de R$ 19.878/QALY, com intervalo de credibilidade (percentis de 2,5% a 97,5%) de R$ 5.237 a R$ 36.451. A curva de aceitabilidade de custo-efetividade é mostrada na Figura 3. Conforme pode ser visto, pouco mais de 50% das simulações seriam custo-efetivas, considerando o limiar de 1 PIB *per capita*; já com um limiar de 2 PIB *per capita*, esse percentual passaria de 90%.

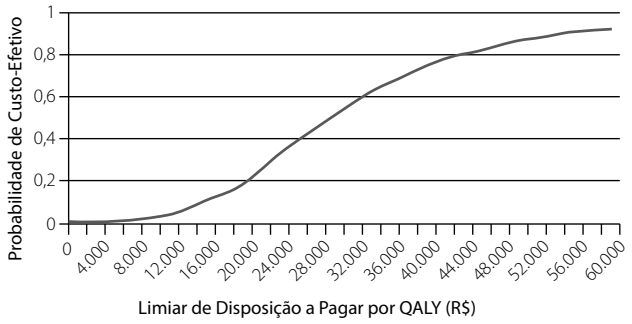


**Figura 3.** Curva de aceitabilidade de custo-efetividade.

## Discussão

O presente estudo analisou a relação de custo-efetividade da adição de empagliflozina ao tratamento usual de pacientes com DM2 e alto risco cardiovascular no contexto da saúde suplementar. Os resultados mostram que o regime com empagliflozina foi custo-efetivo, com RCEI abaixo do limiar adotado de 1 PIB *per capita*. Nessa ótica, os resultados mostraram que a empagliflozina foi similarmente custo-efetiva no cenário da saúde suplementar em relação ao cenário do SUS, conforme relatado anteriormente por nosso grupo (Santoni *et al.*, 2018). O fato de os resultados de efetividade da empagliflozina não serem idênticos nos dois estudos, apesar da utilização de um mesmo modelo – 9,15 *vs.* 9,25 AVG e 6,68 *vs.* 6,60 QALY no contexto do SUS *vs.* saúde suplementar –, simplesmente reflete a natureza não determinística desse modelo, ou seja, por tratar-se de uma simulação, sempre existirá uma pequena variação entre diferentes rodagens do modelo.

Pesquisadores do Canadá, país que, juntamente com os Estados Unidos e a Europa, aprovou o uso de empagliflozina para redução da mortalidade cardiovascular em pacientes com DM2 e doença cardiovascular, apontam que as internações por ICC, comuns nesse grupo de pacientes, têm custo elevado (Riar et al., 2018). Naquele país, considerando-se a ICC como diagnóstico primário e secundário, um estudo projetou para o ano de 2030 um custo de CAD 2,8 bilhões (IC 95%: CAD2,6-CAD3,0) associado a internações por essa condição (Tran *et al.*, 2016). Entre os poucos dados disponíveis no Brasil para a saúde suplementar, um estudo de caso que analisou o dispêndio assistencial de uma operadora de autogestão do estado de São Paulo em 2015 mostrou que, em hospitais privados de grande porte, o AVC não especificado representa o maior número de internações, com gasto médio por internação de R$ 65.262,58 (Lara, 2018). Na Inglaterra, um estudo com foco na incidência de diversas doenças cardiovasculares em DM2, baseado em uma coorte de 1,9 milhão de pessoas (Dinesh Shah *et al.*, 2015), detectou a ICC como uma das duas comorbidades mais comuns nos indivíduos com DM2, e a coorte incluiu apenas indivíduos com idade de 30 anos ou mais sem doença cardiovascular na linha de base. Esse estudo detectou ainda forte associação do DM2 com AVC, angina, ICC e IAM não fatal. Riar *et al.* (Riar *et al.*, 2018) apontam que a empagliflozina poderia gerar economia a longo prazo se considerada a diminuição no número de internações por ICC associada ao medicamento, como demonstrado no EMPA-REG OUTCOME. Essa perspectiva é reforçada por outro estudo que mostrou, para o Canadá, um benefício monetário líquido de $ 32,753 por paciente com o uso de empagliflozina para um limiar de 50.000 dólares/QALY (Mettam *et al.*, 2016). No estudo canadense, o ganho em QALY foi de 0,75, mais próximo de nosso estudo (0,66) do que o registrado em um trabalho americano (Nguyen *et al.*, 2018) (1,30) e outro grego (0,92) (Gourzoulidis *et al.*, 2018).

No Brasil, os planos de saúde não têm obrigatoriedade de cobertura de medicamentos de uso domiciliar. Entretanto, o tópico da assistência farmacêutica tem sido discutido no contexto da saúde suplementar, e entre as principais incorporações ao rol da ANS em 2018 encontram-se oito medicamentos orais para tratamento de câncer (pulmão, melanoma, próstata, tumores neuroendócrinos, mielofibrose e leucemia) (Agência Nacional de Saúde Suplementar, 2018). Em 1998, uma experiência de assistência farmacêutica foi implantada no Brasil no âmbito da saúde suplementar, com beneficiários de uma operadora com cerca de 200 mil integrantes. O plano se propôs a cobrir toda a medicação necessária ao tratamento de doenças crônicas, com coparticipação financeira do beneficiário somente em casos que ultrapassassem um limite preestabelecido (Reis Neto, 2012). Uma análise retrospectiva de 10 anos de utilização por 8.324 beneficiários do programa, em comparação com um grupo controle de 38.903 não participantes com características epidemiológicas semelhantes, mostrou, entre outros, queda na taxa de internação dos participantes do programa de 32% ao longo de 10 anos, enquanto a do grupo controle cresceu 42%. Nesse sentido, o presente estudo contribui para a discussão da assistência farmacêutica na saúde suplementar e agrega dados que podem apoiar a tomada de decisões em contextos de desembolso direto.

Algumas limitações do presente estudo devem ser mencionadas, entre elas as resultantes do modelo utilizado, conforme descrito anteriormente (Santoni *et al.*, 2018).

Primeiramente, o seguimento do ensaio clínico que norteia o modelo (3,1 anos) é menor que o horizonte temporal do modelo propriamente dito, que foi o tempo de vida, equivalente a 13,6 e 11,6 anos para a empagliflozina e para o tratamento-padrão. Ainda, foram aplicados dados de utilidade internacionais para três das condições de saúde modeladas; entretanto, para a maioria dos parâmetros, os valores de utilidade foram obtidos de estudos nacionais, reforçando a relevância dos resultados. Além disso, as informações sobre custos na saúde suplementar são relativamente escassas e muito heterogêneas e, portanto, os dados disponibilizados podem não ser representativos do setor. Finalmente, o índice utilizado para atualizar os custos, o Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA), não reflete necessariamente a inflação do setor saúde.

Por outro lado, é importante salientar a origem robusta dos dados de efetividade, derivados do EMPA-REG OUTCOME, um ensaio clínico randomizado com mais de 7.000 pacientes e que aferiu diretamente desfechos clinicamente relevantes. Para compensar a heterogeneidade das informações de custos disponíveis no âmbito da saúde suplementar, uma busca exaustiva foi realizada mediante revisão sistemática da literatura. Sendo assim, o estudo apresenta dados inovadores em um setor carente de evidências de alta qualidade metodológica que sirvam para embasar a tomada de decisões.

## Conclusão

O presente trabalho mostrou que a empagliflozina é um tratamento custo-efetivo para pacientes com DM2 e alto risco cardiovascular no contexto da saúde suplementar. Os resultados obtidos se mostraram robustos diante das incertezas dos parâmetros. Considerando a heterogeneidade de cenários e a carência de dados no contexto da saúde suplementar no Brasil, este estudo oferece informações relevantes para o setor no enfrentamento do DM2, cuja carga continua a aumentar no país.

## Referências bibliográficas

Abuhab A, Trindade E, Aulicino GB, Fujii S, Bocchi EA, Bacal F. Chagas' cardiomyopathy: The economic burden of an expensive and neglected disease. Int J Cardiol. 2013;168(3):2375-80.

Agência Nacional de Saúde Suplementar. Novo Rol de cobertura dos planos de saúde entra em vigor. 2018a. Available at: http://www.ans.gov.br/aans/noticias-ans/consumidor/4279-novo-rol-de-cobertura-dos-planos-de-saude-entra-em-vigor. Accessed on: 02/15/2019.

Agência Nacional de Saúde Suplementar. Resolução Normativa – RN nº 439, de 3 de dezembro de 2018. Dispõe sobre processo de atualização periódica do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, no âmbito da Agência Nacional de Saúde Suplementar. Rio de Janeiro; 2018b. Available at: http://www.ans.gov.br/component/legislacao/?view=legislacao&task=TextoLei&format=raw&id=MzY1Nw==. Accessed on: 02/15/2019.

American Diabetes Association. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2017. Diabetes Care. 2018;41(5):917-28.

Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RDC n° 192, de 11 de dezembro de 2017. Available at: http://portal.anvisa.gov.br/documents/33868/3233591/61+-+RDC+N%C2%B0+192-2017-DOU.pdf/a1e4eff9-3d57-42a0-9633-4fc47beca2e3. Accessed on: 02/15/2019.

Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Listas de preços de medicamentos. 2019. Available at: http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos. Accessed on: 02/15/2019.

Araujo DV, Tavares LR, Verissimo R, Ferraz MB, Mesquita ET. [Cost of heart failure in the Unified Health System]. Arq Bras Cardiol. 2005;84(5):422-7.

Bertoluci MC, Moreira RO, Faludi A, Izar MC, Schaan BD, Valerio CM, et al. Brazilian guidelines on prevention of cardiovascular disease in patients with diabetes: a position statement from the Brazilian Diabetes Society (SBD), the Brazilian Cardiology Society (SBC) and the Brazilian Endocrinology and Metabolism Society (SBEM). Diabetol Metab Syndr. 2017;9:53.

Clark OAC, Piha T, Miranda PA. The burden of acute coronary syndrome for the Brazilian supplementary health system. Value Health. 2014;17(3):A130.

Cruz LN, Camey SA, Hoffmann JF, Rowen D, Brazier JE, Fleck MP, et al. Estimating the SF-6D value set for a population-based sample of Brazilians. Value Health. 2011;14(5 Suppl 1):S108-14.

Dinesh Shah A, Langenberg C, Rapsomaniki E, Denaxas S, Pujades-Rodriguez M, Gale CP, et al. Type 2 diabetes and incidence of a wide range of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. Lancet. 2015;385 Suppl 1:S86.

Gourzoulidis G, Tzanetakos C, Ioannidis I, Tsapas A, Kourlaba G, Papageorgiou G, et al. Cost-Effectiveness of Empagliflozin for the Treatment of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus at Increased Cardiovascular Risk in Greece. Clin Drug Investig. 2018;38(5):417-26.

Iser BPM, Stopa SR, Chueiri PS, Szwarcwald CL, Malta DC, Monteiro HOC, et al. Prevalência de diabetes autorreferido no Brasil: resultados da pesquisa nacional de saúde 2013. Epidemiol Serv Saúde. 2015;24(2):305-14.

Lara NC. Análise especial: despesas com internações de operadora de autogestão segundo o porte hospitalar. São Paulo: Instituto de Estudos de Saúde Suplementar; 2018.

Mettam SR, Bajaj H, Kansal AR, Kandaswamy P. Cost effectiveness of empagliflozin in patients with T2DM and high CV risk in Canada [abstract]. Value Health. 2016;19(7):A674.

Minami B. Análise especial do mapa assistencial da saúde suplementar no Brasil entre 2011 e 2017. São Paulo: Instituto de Estudos de Saúde Suplementar; 2018.

Nguyen E, Coleman CI, Nair S, Weeda ER. Cost-utility of empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk. J Diabetes Complications. 2018;32(2):210-5.

Oliveira-Filho J, Pimentel LS, Souza MS, Silva PMFS, Almeida M, Neville I, et al. Impact of a neurocritical care unit in patients with acute ischemic stroke in Brazil. Cerebrovasc Dis. 2010;29:209.

Reis Neto JP. Assistência farmacêutica e o gerenciamento de doenças crônicas. J Bras Econ Saude. 2012;Especial:42-8.

Riar SS, Fitchett D, FitzGerald J, Dehghani P. Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: An Evidence-Based Review of Provincial Formulary Coverage. Can J Cardiol. 2018;34(10):1362-4.

Rosa R, Nita ME, Rached R, Donato B, Rahal E. Estimated hospitalizations attributable to diabetes mellitus within the public healthcare system in Brazil from 2008 to 2010: study DIAPS 79. Rev Assoc Med Bras. 2014;60(3):222-30.

Santoni NB, Ribeiro RA, Travassos ACC, Veiga DLP, Melo TG. Custo-utilidade da empagliflozina em pacientes diabéticos do tipo 2 com alto risco cardiovascular na perspectiva do Sistema Único de Saúde. J Bras Econ Saude. 2018;10(1):56-63.

Schwarzer R, Rochau U, Saverno K, Jahn B, Bornschein B, Muehlberger N, et al. Systematic overview of cost-effectiveness thresholds in ten countries across four continents. J Comp Eff Res. 2015;4(5):485-504.

Sesso R, Da Silva CB, Kowalski SC, Manfredi SR, Canziani ME, Draibe SA, et al. Dialysis care, cardiovascular disease, and costs in end-stage renal disease in Brazil. Int J Technol Assess Health Care. 2007;23(1):126-30.

Seuring T, Archangelidi O, Suhrcke M. The Economic Costs of Type 2 Diabetes: A Global Systematic Review. Pharmacoeconomics. 2015;33(8):811-31.

Tran DT, Ohinmaa A, Thanh NX, Howlett JG, Ezekowitz JA, McAlister FA, et al. The current and future financial burden of hospital admissions for heart failure in Canada: a cost analysis. CMAJ Open. 2016;4(3):E365-e70.

WHO – World Health Organization. Macroeconomics and health: investing in health for economic development: report of the commission on macroeconomics and health. Geneva: WHO; 2001.

Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015;373(22):2117-28.