

Avaliação econômica do pegvisomanto no tratamento de pacientes com acromegalia com resposta inadequada à máxima dose de octreotida (monoterapia ou combinado) no contexto do Sistema Único de Saúde

Economic evaluation of pegvisomanto for the treatment of patients with acromegaly with an inadequate response to a maximal dose of octreotide (alone or combined) in the context of the Unified Health System

Camila Rufino Souza¹, Cristina Nunes Ferreira², Adriana Polycarpo Ribeiro³, Nina Rosa de Castro Musolino⁴

Palavras-chave:

análise de custo-efetividade, avaliação econômica, acromegalia, octreotida, pegvisomanto

Keywords:

analysis of cost effectiveness, economic evaluation, acromegaly, octreotide, pegvisomant

RESUMO

Introdução: Evidências científicas indicam que pegvisomanto (PEG) configura-se como tratamento eficaz e seguro para pacientes com acromegalia cuja resposta à máxima dose de octreotida LAR (40 mg 28/28 dias) é inadequada. **Objetivos:** Avaliar a custo-efetividade e o impacto orçamentário de pegvisomanto (PEG) para o tratamento de pacientes com acromegalia com resposta inadequada à máxima dose de octreotida LAR na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). **Métodos:** Realizou-se avaliação econômica a partir de modelo de árvore de decisão associado ao modelo de Markov, empregando dados clínicos conhecidos de pacientes com acromegalia não controlada e custos médicos diretos do tratamento e das complicações. Para análise de impacto orçamentário incremental utilizou-se metodologia conforme recomendações das Diretrizes do Ministério da Saúde. **Resultados:** Os resultados mostram que PEG é tecnologia dominante para população analisada, pois os pacientes apresentam melhor resposta clínica e o gestor menores gastos. Estima-se economia de 23,55% em comparação ao cenário de referência, se considerada mudança terapêutica de todos os pacientes em uso de octreotida LAR com doses maiores que 40 mg 28/28 dias para PEG 15 mg/dia (70% dos pacientes) e 20 mg/dia (30% deles), o que representa R\$ 10,53 milhões em termos monetários. O percentual de economia pode variar dependendo do cenário de transição terapêutico adotado (análise de sensibilidade). **Conclusão:** PEG representa uma opção eficaz no arsenal terapêutico da acromegalia para os pacientes que não alcançam controle bioquímico com octreotida LAR, podendo gerar economia em até 0,215% em relação aos recursos destinados ao Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) para o ano de 2014.

ABSTRACT

Introduction: Scientific evidences indicate that PEG is configured as effective and safe treatment for patients with acromegaly with inadequate response to maximal dose of octreotide LAR (40 mg 28/28 days). **Objectives:** Evaluate the cost-effectiveness and budget impact of pegvisomanto (PEG) for the treatment of patients with acromegaly inadequate response to maximal dose of octreotide LAR from the perspective of the Health System. **Methods:** Economic evaluation was performed using a model of the decision tree associated with the Markov model, employing known clinical data of patients with uncontrolled acromegaly and direct medical costs of treating and complications. For incremental budget impact analysis was used methodology as recommended by the Guidelines of the Ministry of Health. **Results:** The results indicate that PEG is the dominant technology for the analyzed population, because the patients have better clinical response and lower expenses manager. It is estimated savings of 23,55% compared to the reference scenario, if considered therapeutic change of all patients in use octreotide LAR with doses greater than 40 mg 28/28 days for PEG 15 mg/Day (70% of patients) and 20 mg/Day (30% of them), representing R\$ 10,53 million in monetary terms. The percentage of savings may vary depending on the therapeutic transition scenario adopted (sensitivity analysis). **Conclusions:** PEG is an effective option in the therapeutic arsenal of acromegaly in patients that does not achieve biochemical control with octreotide LAR and can generate savings up to 0.215% compared to the resources allocated to the Specializing Pharmaceutical Services Component (CEAF) for the year 2014.

Recebido em: 18/07/2014 – Aprovado para publicação em: 25/07/2014

1 Analista de Farmacoeconomia - Laboratórios Pfizer - São Paulo, Brasil; 2 Gerente de Farmacoeconomia - Laboratórios Pfizer - São Paulo, Brasil; 3 Gerente Médica - Laboratórios Pfizer - São Paulo, Brasil; 4 Unidade de Neuroendocrinologia da Divisão de Neurocirurgia Funcional, Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (HCFMUSP) - São Paulo, Brasil.

Instituição onde o trabalho foi executado: O trabalho foi realizado baseado em dados secundários.

Informações sobre auxílios recebidos sob a forma de financiamento, equipamentos ou medicamentos: Este estudo foi financiado pela Pfizer.

Conflito de interesses: O trabalho foi desenvolvido por colaboradores Pfizer. Dra. Nina Rosa de Castro Musolino não recebeu nenhuma forma de patrocínio dos Laboratórios Pfizer para desenvolvimento deste artigo, bem como não tem nenhum conflito de interesse com a empresa para os trabalhos de acromegalia.

Introdução

Doença rara, crônica, insidiosa, debilitante e desfigurante. A acromegalia é causada pela produção excessiva de hormônio do crescimento (*growth hormone – GH*) e pela consequente elevação do fator de crescimento semelhante à insulina do tipo I (*insulin-like growth factor I – IGF-I*) (Donangelo *et al.*, 2003; Vieira Neto *et al.*, 2007). Sua etiologia se deve, em 98% dos casos, à presença de adenoma hipofisário secretor de GH. A faixa etária de maior prevalência está entre 30 e 50 anos não havendo predileção por gênero (Vieira Neto *et al.*, 2011).

Estima-se prevalência de 40 – 70 casos por milhão de habitantes com incidência de três a quatro casos por milhão de habitantes. No Brasil, não foram encontrados levantamentos epidemiológicos (PCDT, 2013. Portaria SAS/MS nº 199, 2013).

De acordo com dados da literatura (Mercado *et al.*, 2007 Suda *et al.*, 2013; Vieira Neto *et al.*, 2011), 34% a 75% dos pacientes que estão sob regime terapêutico dos análogos da somatostatina (AS) não alcançam os critérios de controle bioquímico da doença estabelecidos pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de 2013 do Ministério da Saúde (MS) – dosagem IGF-I dentro do nível normal para sexo e idade e GH inferior a 1ng/mL – com a máxima dose, cujo protocolo define em 40 mg de 28/28 dias. Somado a esse cenário, existem ainda usuários de AS que descontinuam o tratamento devido ao desenvolvimento de eventos adversos e/ou intolerância (Newman, 1999; Freda *et al.*, 2000). Por exemplo, os efeitos observados no metabolismo glicídico são imprevisíveis. Já foram descritos o desenvolvimento de intolerância à glicose e diabetes mellitus, cenário que está associado ao aumento das complicações cardiovasculares (Ayuk *et al.*, 2004; Holdaway *et al.*, 2004; Colao *et al.*, 2000), responsáveis por 60% das mortes em acromegálicos.

A acromegalia, quando não controlada, pode levar a graves complicações cardiovasculares, respiratórias, metabólicas, osteoarticulares e neoplásicas, as quais contribuem para uma taxa de mortalidade 1,7 a 3 vezes maior que a de indivíduos da população geral, com mesmo sexo e idade; e a redução da expectativa de vida em 10 anos (Dekkers *et al.*, 2008; Holdaway *et al.*, 2008). Isto salienta a necessidade de proporcionar à população de pacientes resistentes à máxima dose de octreotida o acesso a um tratamento eficaz e seguro no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). (Stewart, 2000; Melmed *et al.*, 1998; Gadelha *et al.*, 1999a; Gadelha *et al.*, 1999b; Gadelha *et al.*, 2005; Giustina *et al.*, 2000; Holdaway *et al.*, 2008).

O medicamento pegvisomanto (PEG), produzido em *Escherichia Coli* por tecnologia de DNA recombinante, é um análogo do GH geneticamente modificado para atuar como antagonista do receptor do hormônio de crescimento, sendo o único representante dessa nova classe terapêutica.

Protocolos clínicos de tratamento nacionais (Vieira Neto *et al.*, 2011) e internacionais (Katznelson *et al.*, 2011) incluem

o PEG como primeira opção (isolado ou em associação com outras formas de tratamento) após falha no controle bioquímico da doença com utilização de dose máxima dos AS, ou para pacientes intolerantes aos AS, pois é uma opção eficaz (>90%) (Katznelson *et al.*, 2011) e segura para pacientes que necessitam de uma nova linha de tratamento sistêmico, preenchendo uma importante lacuna terapêutica existente no cenário público de saúde, evitando a permanência da doença ativa, bem como de suas comorbidades associadas (Ayuk *et al.*, 2004; Ben-Shlomo *et al.*, 2011; Holdaway *et al.*, 2004; Rajasoorya *et al.*, 1994).

Assim, o objetivo deste trabalho foi desenvolver uma análise para avaliar o impacto clínico e econômico do PEG no tratamento de pacientes com acromegalia resistentes à máxima dose de AS. O AS considerado é a octreotida LAR.

Métodos

Foi realizada análise de custo-efetividade e de impacto orçamentário comparando duas alternativas para o tratamento da acromegalia em pacientes resistentes à máxima dose de octreotida LAR (monoterapia), preconizada como 40 mg de 28/28 dias: PEG *versus* tratamento convencional (que inclui o escalonamento de dose com octreotida LAR, apesar da não obtenção do controle da doença) (PCDT, 2013). A perspectiva da análise refere-se ao SUS em seu componente federal, o Ministério da Saúde.

Para delinear o número de pacientes adotados neste estudo, realizou-se análise dos dados obtidos por meio de pesquisa no Banco de Dados do DATASUS - a partir do CID10 E22.0 - em fevereiro de 2014. Foram identificados 388 pacientes com pelo menos um registro de dose acima de 40 mg (estratificação mensal) no período de janeiro de 2013 a fevereiro de 2014. Foram excluídos todos aqueles que apresentavam apenas um registro mensal de dose (acima de 40 mg) ou aqueles em cujos registros não era possível inferir o regime posológico acima de 40 mg, adotando uma análise conservadora. Seguindo os critérios descritos, foi definida uma população de n= 72 pacientes cujos registros sanitários providos pelo DATASUS evidenciam regimes de dose acima de 40 mg de octreotida LAR. A partir disso, extrapolou-se que os pacientes com escalonamento de doses de octreotida LAR correspondem à população que não alcança o controle bioquímico da doença com 40 mg e, por isso, compõem o grupo de pacientes elegíveis ao tratamento com pegvisomanto, os quais são discriminados na Tabela 1.

Os desfechos clínicos e dados epidemiológicos foram coletados conforme definido nas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Parecer Técnico Científico do MS (Brasil, 2011) por meio de revisão de literatura nas bases de dados PubMed/MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, LILACS (via BVS) e CRD (Centre for Reviews and Dissemination - York University/UK) em busca do melhor nível de evidências disponíveis publicadas até março de 2014, sendo hierarquizadas de maneira

Tabela 1. Descrição da população elegível*

Dose octreotida (mg)	Nº pacientes (2014)	%
60	35	49%
80	28	39%
100	3	4%
120	3	4%
160	1	1%
200	1	1%
240	1	1%
Total	72	100%

*Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS (DATASUS).

decrecente como a seguir: metanálises e revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e estudos de coorte. Buscas complementares foram conduzidas em websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), instituições correlatas e suas bases de dados, e através do contato com especialistas da área.

Os custos aplicados ao modelo adotaram para a avaliação econômica o SUS como órgão comprador de serviços. Conseqüentemente, os custos diretos cobertos pelo sistema público foram retirados do banco de dados do DATASUS (TABWIN, 2014) e em compras disponíveis no Banco de Preços em Saúde (BPS), quando aplicáveis.

A análise de custo-efetividade foi construída por meio do software Treeage® Pro 2014.

Análise de sensibilidade foi desenvolvida para estimar com mais precisão o impacto clínico e econômico das diferentes estratégias de tratamento.

Descrição e parâmetros gerais do modelo

Para a estimativa dos custos e dos desfechos dos tratamentos foi elaborado um modelo de árvore de decisão representando a taxa de controle dos pacientes tratados com PEG ou mantidos com dose escalonada de tratamento convencional (octreotida LAR), mesmo sem controle da doença, e os eventos acometidos pela não resposta ao tratamento, como representado na Figura 1.

A partir de cada nó terminal da árvore de decisão, inicia-se um processo de Markov (Figura 2). Todos os pacientes iniciam o modelo no estado “não responsivos à máxima dose de octreotida (40 mg 28/28 dias)”. A partir daí, com base nos riscos de transição publicados para cada tecnologia e de acordo com o controle ou não da doença, os pacientes transitam pelos seguintes estados: (1) Controle (comorbidade equivalente ao da população geral), (2) Não controle (comorbidades equivalentes às dos pacientes com acromegalia sem controle) e (3) Morte (estado absorvente do modelo). A cada ciclo anual (dois ciclos semestrais) do modelo, os pacientes podem morrer ou atingir os estados de controle ou não controle da doença como listado acima.

Assumiu-se que nenhum paciente octreotida LAR (dose acima de 40 mg) alcançou controle da doença por ausência de dados na literatura que evidenciem o percentual de controle e os eventos adversos com essas doses.

O dado de eficácia para PEG (controle bioquímico da doença) foi retirado do guideline da Sociedade Norte-americana de Endocrinologia, cuja evidência é classificada como grau A, segundo os critérios nele descritos (Katznelson *et al.*, 2011). Assumiu-se taxa de mortalidade da população geral

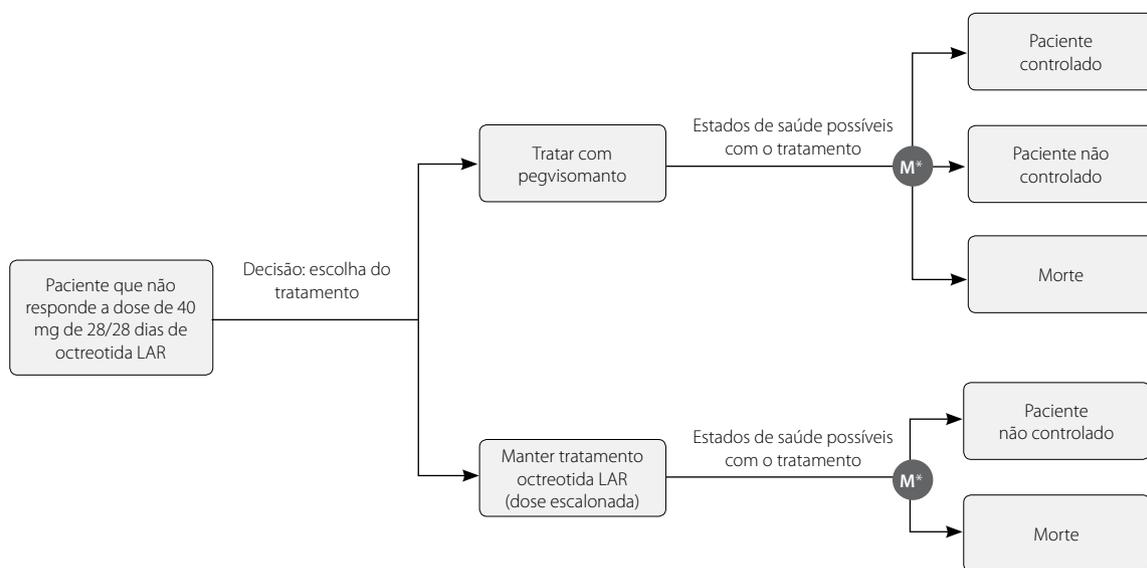
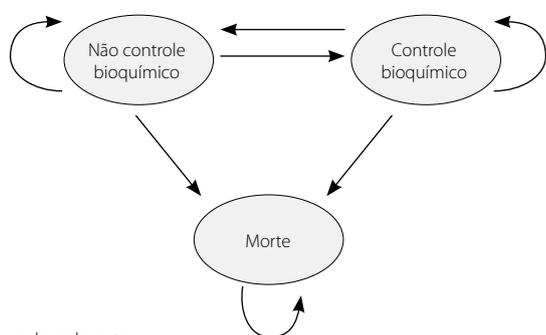


Figura 1. Árvore de decisão** que representa as opções terapêuticas para os pacientes que não respondem à máxima dose de octreotida LAR preconizada no PCDT (2013) como 40 mg de 28/28 dias



*Elaborado pelo autor

Figura 2. Diagrama de Markov*

de acordo com a tábua de mortalidade de 2012 (IBGE, 2012) ponderada pelo risco de 2,5 (IC 95% 1,6 - 4,0) para o paciente sem controle da doença e de 1,1 (IC 95% 0,9 - 1,4) para os com doença controlada (Holdaway *et al.*, 2008), conforme especificado na Tabela 2.

Foram considerados os custos médicos diretos relacionados ao cuidado prestado aos pacientes com acromegalia e suas comorbidades (Hipertensão Arterial Sistêmica - HAS, Diabetes Mellitus - DM e Doenças Cardiovasculares - DCV) sob a perspectiva do SUS, enquanto fonte pagadora na esfera federal.

Os custos associados à HAS foram extraídos de um *microcosting* com base em dados publicados e padrão de tratamento no Brasil, no período de 2013 a 2014, considerando-se os tratamentos ambulatoriais e hospitalares (BPS, 2014; DATASUS 2014; SIGTAP, 2014).

O custo com DM foi calculado a partir de custos ambulatoriais e custos hospitalares associados a complicações da doença. Para custos ambulatoriais, foi utilizado como fonte o estudo de (Bahia *et al.*, 2011), que refere um custo direto rela-

cionado a medicamentos, testes diagnósticos, procedimentos, testes de glicemia e acompanhamento ambulatorial. Os custos descritos no estudo foram ajustados para o ano de 2014 a partir das taxas de 2012 e 2013 registradas no Índice Nacional de Preços ao Consumidor (IPCA). Para custos hospitalares, um *microcosting* foi construído com base em dados da literatura, considerando-se as seguintes complicações associadas ao DM: retinopatia, cegueira, nefropatia, terapia de substituição renal, pé diabético, amputação e mononeuropatia. A frequência das complicações foi considerada crescente de acordo com o aumento da faixa etária, e seu início só ocorreu após os 51 anos, mantendo-se fixo após os 60 anos.

Para os custos relacionados ao DVC foram utilizadas informações referentes à população geral do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) e do Sistema de Informações Hospitalares (SIH) do DATASUS, e considerados apenas os custos de hospitalização associados às insuficiências cardíacas (hipertrofia ventricular esquerda, disfunção diastólica e sistólica) e à arritmia para o ano de 2014, sob a perspectiva do SUS (TABWIN, 2014). Esses desfechos foram adotados visto que estudo Colao *et al.*, 2011 os descreve como comorbidades cardiovasculares associadas a pacientes com acromegalia sem controle bioquímico da doença. Por meio da análise dos dados do modelo econômico foi possível realizar a análise de impacto orçamentário incremental para estimar, ao longo do horizonte temporal de cinco anos, os custos que seriam gerados a partir da incorporação do PEG no contexto do SUS.

Para estimar os custos de tratamento com o PEG, foram considerados: o custo do tratamento medicamentoso, o dos exames complementares (IGF-1; bilirrubinas; ALT; AST; fosfatase alcalina) e o de acompanhamento da evolução do tratamento (ressonância magnética), como descrito na Tabela 3.

Tabela 2. Probabilidades de Transição - taxas semestrais para horizonte temporal de 35 anos (70 ciclos)

Estados de Saúde	PEG Controle	PEG não controle	Octreotida não controle
Probabilidade controle	90,0%*	-	-
Probabilidade não controle	8,2%	96%	96%
Probabilidade morte	1,8%†	4,0%‡	4,0%‡
TOTAL	100%	100%	100%

* Taxa de controle de pacientes com PEG (Katznelson *et al.*, 2011).† Taxa de mortalidade população geral x 1,1 (pacientes com acromegalia controlada vs população geral) (Holdaway *et al.*, 2008).‡ Taxa de mortalidade população geral x 2,5 (pacientes com acromegalia não controlada vs população geral) (Holdaway *et al.*, 2008).**Tabela 3.** Custo anual de acompanhamento por paciente - PEG

Exames Complementares	Quantidade	Custo	Custo total	Fonte*	Código
IGF-I	8	R\$ 15,35	R\$ 122,80	SIGTAP 06/2014	02.02.06.032-2
Bilirrubinas	4	R\$ 2,01	R\$ 8,04	SIGTAP 06/2014	02.02.01.020-1
ALT	4	R\$ 2,01	R\$ 8,04	SIGTAP 06/2014	02.02.01.065-1
AST	4	R\$ 2,01	R\$ 8,04	SIGTAP 06/2014	02.02.01.064-3
Fosfatase alcalina	4	R\$ 2,01	R\$ 8,04	SIGTAP 06/2014	02.02.01.042-2
Ressonância Magnética Nuclear de Sela Túrcica	2	R\$ 268,65	R\$ 537,50	SIGTAP 06/2014	02.07.01.007-2
Total	-	-	R\$ 692,46	-	-

*SIGTAP/DATASUS, junho 2014

Assumiu-se uma dose diária de 15 mg de PEG para 70% dos pacientes e 20 mg para os 30% restantes com controle bioquímico da doença em 90% (Jimenez *et al.*, 2011; Katznelson *et al.*, 2011; Van der Lely *et al.*, 2001; Van der Lely *et al.*, 2012). Para os 30% dos pacientes cuja resposta não é adequada, assumiu-se um acréscimo de 5 mg/dia, conforme estabelecido em bula, atingindo dose de 20 mg/dia de PEG.

Adicionalmente, para estimar os custos de tratamento com octreotida LAR foram considerados: o custo do tratamento medicamentoso, o dos exames complementares (IGF-1 e USG vias biliares) e o de acompanhamento da evolução do tratamento (ressonância magnética), como descrito na Tabela 4. Considerou-se regime com escalonamento de dose conforme descrito na Tabela 1, que corresponde aos pacientes que permanecem com o tratamento, mesmo sem alcançar o controle bioquímico da doença.

Dessa forma, os custos semestrais para o tratamento com PEG foram de R\$ 47,5 mil e de R\$ 61,9 mil para octreotida LAR, e os custos das comorbidades foram de R\$ 918,00 e R\$ 3.576,00 para pacientes com e sem controle bioquímico, respectivamente (custos ponderados), conforme Tabela 5.

Análise de custo-efetividade

Os resultados comparativos das estratégias alternativas de tratamento foram medidos pela razão de custo-efetividade incremental (RCEI). Esta é definida, para duas alternativas de tratamento específicas, como o custo adicional proporcionado pelo medicamento em análise dividido pelo ganho adicional em saúde alcançado pelo mesmo. Os resultados foram apresentados para o horizonte de tempo de 35 anos, pois assumiu-se idade média de início do tratamento de 40 anos e expectativa de vida de 75 anos – conforme dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Foram calculados, para cada cenário proposto, a partir das informações

de custos unitários por tratamento e de dados de efetividade extraídos da literatura científica, o custo esperado e os desfechos clínicos considerados (“Anos de Vida Ganhos” e “Anos de vida com controle da doença”). Os resultados comparativos foram medidos pela razão de custo-efetividade incremental (RCEI), relativa às soluções avaliadas.

$$\begin{aligned} \text{Custo incremental: } \Delta C &= \text{Custo PEG} - \text{Custo Tratamento Convencional} \\ \text{Efetividade incremental: } \Delta E &= \text{Efetividade PEG} - \text{Efetividade Tratamento Convencional} \\ \text{RCEI} &= \Delta C / \Delta E \end{aligned}$$

Análise do impacto orçamentário incremental

A análise do impacto orçamentário incremental (AIOI) foi realizada objetivando projetar as consequências financeiras advindas da incorporação da nova intervenção no SUS. As projeções referem-se a um horizonte temporal de cinco anos. A estimativa consiste na diferença de custos entre o cenário do novo tratamento e o cenário de referência (atual), os quais equivalem à multiplicação do número de indivíduos doentes com indicação para o tratamento pelo custo dos tratamentos que estão sendo avaliados, sendo:

$$\text{IOI} = (\text{NiNt} \times \text{CtNt}) - (\text{NtA} \times \text{CttA})$$

Em que, NiNt = número de indivíduos usando o novo conjunto de tratamentos formado a partir da incorporação da nova intervenção em estudo; CtNt = custo total do novo tratamento; NtA = número de indivíduos usando o atual conjunto de tratamentos disponível; CttA = custo total do tratamento atual.

Para AIOI delimitou-se população com escalonamento de doses de octreotida LAR em consonância com o descrito na

Tabela 4. Custo anual de acompanhamento por paciente – Octreotida LAR

Exames Complementares	Quantidade	Custo	Custo total	Fonte*	Código
IGF-1	8	R\$ 15,35	R\$ 122,80	SIGTAP 06/2014	02.02.06.032-2
USG vias biliares	1	R\$ 24,20	R\$ 24,20	SIGTAP 06/2014	02.05.02.003-8
Ressonância Magnética Nuclear de Sela Túrcica	1	R\$ 268,65	R\$ 268,65	SIGTAP 06/2014	02.07.01.007-2
Total	-	-	R\$ 415,75	-	-

*SIGTAP/DATASUS, junho 2014.

Tabela 5. Dados de custo para cada ciclo de 6 meses

	Custo semestral
Custo semestral com PEG*	R\$ 47.557,00
Custo semestral com octreotida†	R\$ 61.932,00
Custo semestral com comorbidade: paciente sem controle em uso de PEG ou octreotida	R\$ 3.576,00
Custo semestral com comorbidade: paciente com controle em uso de PEG	R\$ 918,00

* Custo ponderado: Pacientes com controle da doença usam dose de 15 mg/dia (70%) e pacientes sem controle da doença aumentam a dose para 20 mg/dia (30%) com eficácia de 90% (Jimenez *et al.*, 2011; Katznelson *et al.*, 2011; Van der Lely *et al.*, 2001; Van der Lely *et al.*, 2012).

† Custo ponderado considerando a distribuição de pacientes por dose atualmente no SUS (Tabela 1).

Tabela 1. Seguindo este racional, foi estimada a população para o 1º ano em todo o Brasil, a qual foi considerada ao longo de todo o horizonte temporal por ser a demanda aferida e por representar a realidade hoje vista no sistema público de saúde. Para estimar o impacto orçamentário incremental (IOI), considerou-se o menor preço atualmente pago por entidades públicas em compras registradas em quatro canais de registro de compras de entidades públicas: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), Portal de Compras do Governo Federal (ComprasNet), Banco de Preço em Saúde (BPS), Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG); e o descrito no Relatório de Recomendação da CONITEC (ago 2012) – para octreotida.

De acordo com as evidências literárias, realizou-se a demarcação dos cenários adotados para a AIOI. Assumiu-se como cenário de referência o valor gasto para dispensação da octreotida LAR para a população delineada para análise. O cálculo foi realizado a partir da estratificação dos pacientes segundo a dose adotada obtida dos registros DATASUS (n=72) (Tabela 1). Comparado ao cenário de referência, admitiu-se que no cenário alternativo 1, os pacientes (n=72) teriam acesso ao PEG pelo SUS, com posologia de dose de ataque de 80 mg seguida de dose de manutenção diária de 15 mg em 70% e 20 mg/dia em 30% da população elegível.

Análise de sensibilidade

Para avaliar o impacto da variabilidade dos dados e a incerteza nos resultados finais, conduziram-se análises de sensibilidade univariadas do tipo “por cenários”, testando os parâmetros considerados mais susceptíveis, tendo em vista as premissas assumidas. Para o cenário alternativo 2, o parâmetro avaliado foi o regime posológico. Assim, esse foi testado dentro do espectro de dose previsto em bula (Somavert®, ANVISA, 2014) para o tratamento com PEG assumindo dose de ataque de 80 mg/dia, com dose inicial de manutenção de 20 mg/dia com eficácia de 90% (Katznelson *et al.*, 2011) nos pacientes tratados. Para os 10% cuja resposta não é adequada pressupôs-se dose máxima de 30mg/dia. Na construção do cenário alternativo 3, tomou-se como base as características descritas no cenário alternativo 1, considerando o mesmo regime posológico. Assim, o parâmetro testado por meio desse cenário foi a taxa de cobertura do SUS no que diz respeito ao alcance dos usuários ao medicamento, quando esse passar a ser dispensado pelo sistema para o tratamento da acrome-

galia. Pressupôs-se uma taxa de difusão de 20% ao ano com o objetivo de melhor ilustrar o percentual de incorporação da tecnologia (PEG); dessa forma foi assumido que 20% da demanda aferida teria acesso à tecnologia no primeiro ano de sua dispensação no SUS (n=14), 40 % em 2015 (n=29), 60% em 2016 (n=43), 80% em 2017 (n=58) e 100% em 2018 (n=72), completando a transição entre os regimes comparados (PEG versus octreotida LAR).

Resultados e Discussão

Os resultados mostram que o tratamento com PEG é mais efetivo (literatura) e mais econômico do que o tratamento convencional (Tabela 6), para pacientes sem controle. Assim, podemos dizer que o tratamento com PEG mostrou-se dominante, pois o paciente tem melhor resposta clínica, e o gestor um menor gasto com saúde.

Considerando o cenário alternativo 1, cuja hipótese admite que 100% dos pacientes que hoje fazem o escalonamento de dose com octreotida (n=72) mudarão para terapêutica com PEG caso ele seja incorporado ao SUS com regime de 15 mg/dia em 70% e 20 mg/dia em 30% dos casos, o custo ao final do horizonte temporal é menor do que aquele proposto pelos cenários alternativos 2 e 3, que propõem dose inicial maior (20 mg/dia – 90% e 30 mg/dia – 10%) e incorporação gradual com taxa de difusão de 20% ao ano, respectivamente. Neste contexto, a AIOI estimou economia de 23,55% em relação ao cenário de referência, se considerado o cenário alternativo 1, o que representa R\$ 10,53 milhões em termos monetários. À vista disso, se considerados os cenários alternativo 2 ou alternativo 3 pode haver economia de 2,86% (R\$ 1,27 milhão) ou de 17,70% (R\$ 7,91 milhões), respectivamente. Ademais, sob a perspectiva dos recursos destinados ao Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) para o ano de 2014 (R\$ 4,9 bilhões) (PLOA, 2014), os cenários alternativos 1, 2 ou 3 podem gerar reserva de 0,215%, 0,026% ou 0,162%, respectivamente, em relação ao cenário de referência (atual).

Em estudos publicados (Ben-Shlomo *et al.*, 2011; Connock *et al.*, 2007; Moore *et al.* 2009) que também realizaram avaliações econômicas do PEG para o tratamento de pacientes acromegálicos, foi demonstrado que o medicamento em questão é altamente eficaz no controle da doença, porém não foi comprovado um ganho na economia com a incorporação da tecnologia nos cenários estabelecidos. Já o presente

Tabela 6. Resultado de Custo-Efetividade

	PEG	Tratamento Convencional	Incremental
Ano de vida com controle	5,00	0,00	5,00
Ano de Vida	14, 30	11,78	2,51
Custo	R\$ 960.260,14	R\$ 1.543.700,29	R\$ 583.494,15
RCEI* por ano de vida salvo			Cost-saving

*RCEI: Razão de custo efetividade

Figura 3. Resultados da análise de impacto orçamentário incremental para os cenários alternativos

Cenário alternativo 1	Cenário alternativo 2
IOI = (R\$ 34.205.112,23)** – (R\$ 44.740.820,18)* IOI = R\$ -10.535.707,94	IOI = (R\$ 43.462.043,91)*** – (R\$ 44.740.820,18)* IOI = R\$ -1.278.776,27
Cenário alternativo 3	
IOI = (R\$ 36.821.274,66)**** – (R\$ 44.740.820,18)* IOI = R\$ -7.919.545,51	

*Cenário Referência: 100% dos pacientes não responsivos ao tratamento de octreotida (demanda aferida).

**Cenário Alternativo 1: 100% demanda aferida com dose PEG de ataque de 80 mg/dia e de manutenção de 15 mg/dia (70%) e 20 mg/dia (30%).

***Cenário alternativo 2: 100% demanda aferida com dose PEG de ataque de 80 mg/dia e de manutenção de pegvisomanto de 20 mg/dia (90%) e 30 mg/dia (10%) – dose máxima prevista em bula.

****Cenário alternativo 3: 20% demanda aferida no primeiro ano com acréscimo de 20% ao ano, totalizando 100% da demanda ao final do quinto ano (2018) com dose PEG de ataque de 80 mg/dia e de manutenção de 15 mg/dia (70%) e 20 mg/dia (30%).

estudo adotou a realidade brasileira (que utiliza o escalonamento de dose de octreotida LAR para até 240 mg 28/28 dias) como alternativa comparadora para a construção dos cenários, o que demonstrou que o tratamento com o PEG é uma alternativa possível para o SUS, pois não apresenta relação de custo-efetividade desfavorável e tem a possibilidade de gerar economia, caso a tecnologia seja incorporada ao sistema para a população analisada.

Considerações finais

O PEG representa uma opção no arsenal terapêutico da acromegalia em pacientes que não conseguem obter o controle bioquímico da doença com os medicamentos atualmente disponíveis no SUS. Sua incorporação torna-se importante, uma vez que leva a um maior controle da doença nesta população, melhora de qualidade de vida (Badia *et al.*, 2004), assim como redução em comorbidades com impacto na saúde e na economia, como diabetes e hipertensão arterial.

Com base no presente estudo é possível afirmar que PEG é uma tecnologia dominante para a realidade brasileira e configura-se como opção medicamentosa no tratamento dos pacientes não responsivos à máxima dose de octreotida LAR - cujo PCDT 2013 de acromegalia do MS preconiza como 40 mg de 28/28 dias -, pois apresenta a possibilidade de não gerar impacto significativo ao orçamento, podendo, sobretudo, proporcionar economia dos recursos destinados ao Componente Especializado à Assistência Farmacêutica (CEAF). Adicionalmente, aos pacientes será assegurado tratamento eficaz com regime posológico seguro, dentro do que é preconizado em bula aprovada pela agência regulatória brasileira (ANVISA), ao contrário do escalonamento de dose da octreotida, que não é previsto em bula ou no PCDT do MS para acromegalia em 2013.

Generalização dos resultados e limitações do estudo

A generalização dos resultados diz respeito à extensão em que os resultados da avaliação econômica conduzida po-

dem ser aplicados ou extrapolados para a população brasileira atendida pelo SUS. Sob esse ponto de vista, destacam-se como limitações do modelo os seguintes parâmetros que impactam sobre a aplicabilidade dos resultados da análise: (1) a utilização de premissas nos casos em que os dados para o desfecho de interesse não estão ainda publicados (como para o DCV); (2) os dados de padrão de tratamento e utilização de recursos que não estavam disponíveis em estudos observacionais prospectivos nacionais (considerados como o melhor nível de evidência para obtenção desse tipo de avaliação); (3) os riscos e os benefícios da utilização de doses acima de 40 mg 28/28 dias de octreotida LAR são desconhecidos e (4) não foi avaliado o impacto da radioterapia como tratamento complementar nos casos resistentes.

Sempre que foi necessário adotar uma premissa ou extrapolar dados que eram insuficientes na literatura, buscou-se utilizar uma abordagem conservadora, buscando não superestimar os resultados em saúde obtidos com o tratamento com pegvisomanto ou subestimar seus custos, não acentuando as possíveis diferenças entre os grupos de comparação.

Referências bibliográficas

- Ayuk J, Clayton RN, Holder G, et al. Growth hormone and pituitary radiotherapy, but not serum insulin-like growth factor-I concentrations, predict excess mortality in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:1613-1617.
- Badia X, Webb SM, Prieto L, Lara N. Acromegaly Quality of Life Questionnaire (AcroQoL). *Health & Quality of Life Outcomes.* 2004;2(1):13.
- Bahia LR, Araujo DV, Schaan BD, et al. The costs of type 2 diabetes mellitus outpatient care in the Brazilian public health system. *Value Health.* 2011 Jul-Aug;14 (5 Suppl 1): S137-40.
- Ben-Shlomo A, Sheppard MC, Stephens JM, et al. Clinical, quality of life, and economic value of acromegaly disease Control. *Pituitary.* 2011;14:284-294.
- Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS). Análise do projeto de Lei orçamentária anual – PLOA 2014 E os recursos destinados ao Ministério da saúde. Conass – Nota Técnica 53– 2013. Brasília, 20 novembro de 2013. Disponível em: <<http://www.conass.org.br/NT%2053%20-%20PLOA%202014.pdf>>. Acesso em mar 2014.
- Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração

- de pareceres técnico-científicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. 3. ed., revisada e atualizada. Brasília, 2011: Ministério da Saúde. Disponível em: <http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/elaboracao_pareceres_tecnico_cientifico.pdf>. Acesso em: 20 maio 2014.
- Centre for Reviews and Dissemination – CRD. University of York. Disponível em: <<http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>>. Acesso em: mar 2014.
- Colao A, Baldelli R, Marzullo P, Ferretti E, Ferone D, Gargiulo P, Petretta M, Tamburrano G, Lombardi G, Liuzzi A. Systemic hypertension and impaired glucose tolerance are independently correlated to the severity of the acromegalic cardiomyopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:193-199.
- Colao, A; Pivonello, R, Grasso, LFS. Determinants of cardiac disease in newly diagnosed patients with acromegaly: results of a 10 year survey study. *European Journal of Endocrinology.* 2011; 165:713–721.COMPRASNET. Portal de compras governamentais. Ministério do planejamento, orçamento e gestão. Disponível em: <http://comprasnet.gov.br/aceso.asp?url=/Livre/Ata/ConsultaAta00.asp>.
- Connock, M, Adi, Y, Sue Bayliss, DM. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of pegvisomant for the treatment of acromegaly: a systematic review. Department of Public Health and Epidemiology West Midlands Health Technology Assessment Group. DPHE 2007, Report Number 64. ISBN No: 0704426447 9780704426443.
- CMED. Lista de preços de medicamentos: preço fábrica e preço máximo de venda ao governo. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Secretaria executiva. Atualização: março/2014.
- Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, et al. Mortality in acromegaly: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(1):61-7.
- Donangelo I, Une K, Gadelha M. Diagnóstico e tratamento da acromegalia no Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2003;47(4):331-46.
- EMBASE (via OvidSP). Disponível em: <<http://ovidsp.tx.ovid.com.proxy1.athensams.net/sp-3.12.0b/ovidweb.cgi>>. Acesso em: mar 2014.
- Freda PU. Advances in the diagnosis of acromegaly. *The Endocrinologist.* 2000; 10:237-244.
- Gadelha MR, Kineman RD, Frohman LA. Familial Somatotropinomas: Clinical and genetic aspects. *The Endocrinologist* 1999a;9:277-285.
- Gadelha MR, Prezant TR, Une KN, et al. Loss of Heterozygosity on chromosome 11q13 in two families with Acromegaly/Gigantism is independent of mutations of the Multiple Endocrine Neoplasia Type I gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1999b;84:249-256.
- Gadelha M, Donangelo I, Taboada G. Acromegalia. In: Antunes-Rodrigues A, editor. *Neuroendocrinologia Básica e Aplicada.* 1st Ed. Guanabara Koogan; 2005. p. 411-433.
- Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, et al. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Feb;85(2):526-9.
- Holdaway IM, Bolland MJ, Gamble GD. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2008;159(2):89-95.
- Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD. Factors influencing mortality of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:667-674.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Indicators on Population. In United Nations Statistics Division. Demographic and Social Statistics. Statistical Products and Databases. Social Indicators, 2012. Acesso em: jan.2013. (*) Os dados do Brasil foram obtidos da Projeção da População - período 2000-2060. 2013. Link: <<http://unstats.un.org/unsd/demographic/products/socind/population.htm>>. Acesso em mar 2014.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). IPCA e Índice Nacional de Preços ao Consumidor - INPC. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/indicadores/precos/inpc_ipca/defaultinpc>. Acesso em mar 2014.
- Jimenez C, Ayala-Ramirez M, Liu J et al. Inhibition of Growth Hormone Receptor Activation by Pegvisomant may Increase Bone Density in Acromegaly. *Horm Metab Res.* 2011;43:55-61.
- Katznelson et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Acromegaly – 2011 update. *AACE Acromegaly Guidelines, Endocr Pract.* 2011;17(Suppl 4).
- Melmed S, Jackson I, Kleinberg D, Klibanski A. Current treatment guidelines for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:2646–2652.
- Mercado M, Borges F, Bouterfa H, Chang TC, Chervin A, Farrall AJ, et al. A prospective, multicentre study to investigate the efficacy, safety and tolerability of octreotide LAR (long-acting repeatable octreotide) in the primary therapy of patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;66(6):859–68.
- Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Disponível em: <<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=02>>. Acesso em mar 2014.
- Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde - BPS: consulta pública. Brasília, 2010. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/banco>>.
- Ministério do Planejamento Orçamento e Gestão: sistema integrado de administração de serviços gerais – SIASG. Disponível em: <<http://www.governoeletronico.gov.br/acoes-e-projetos/compras-eletronicas/sistema-integrado-de-administracao-de-servicos-gerais-2013-siasg>>.
- Moore DJ, Adi Y, Connock MJ, Bayliss S. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of pegvisomant for the treatment of acromegaly: a systematic review and economic evaluation. *BMC Endocrine Disorders.* 2009;9:20.
- Newman CB. Medical therapy for acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1999; 28:171-187.
- Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Acromegalia. Portaria SAS/MS nº 199, de 25 de fevereiro de 2013.
- Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DJ, Ibbertson HK. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clin Endocrinol.* 1994;41:95-102.
- Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. DATASUS – SIGTAP. Disponível em: <http://http://sigtap.datasus.gov.br> - acessado 06/2014.
- Stewart PM. Current therapy for acromegaly. *Trends Endocrinol Metab.* 2000;11:128-132.
- SOMAVERT: pegvisomanto. Laboratórios Pfizer LTDA. 06 de jan 2012. Disponível em:<http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=2792342013&pIdAnexo=1566442>. Acesso 13 de maio de 2014.
- Suda K, Inoshita N, Iguchi G, Fukuoka H, et al. Efficacy of combined octreotide and cabergoline treatment in patients with acromegaly: a retrospective clinical study and review of the literature. *Endocrine Journal.* 2013;60 (4),507-515.
- TABNET – Tabulador para internet, disponível em: <http://TABNET.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/obtrj.def>.
- TABWIN – Tabulador para Windows, disponível em: <http://www.datasus.gov.br/TABWIN/TABWIN.pdf>.
- The Cochrane Library. Independent high-quality for health care decision making. Disponível em: <<http://www.thecochranelibrary.com.proxy1.athensams.net/view/0/index.html>>. Acesso em: mar 2014.
- Van der Lely, AJ, Muller, AF, Janssen, JA et al. Control of Tumor Size and Disease Activity during Cotreatment with Octreotide and the Growth Hormone Receptor Antagonist Pegvisomant in an Acromegalic Patient. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2001. Vol. 86, No. 2.
- Van der Lely, AJ, Bernabeu, I, Cap, J et al., Long-Term Safety of Pegvisomant in Patients with Acromegaly: Comprehensive Review of 1288 Subjects in ACROSTUDY. *J Clin Endocrinol Metab.* May 2012;97(5):1589–1597.
- Vieira Neto L, Taboada GF, Correa LL, et al. Acromegaly secondary to growth hormone-releasing hormone secreted by an incidentally discovered pheochromocytoma. *Endocr Pathol.* 2007;18(1):46–52.
- Vieira Neto L, Abucham, J, Araujo, LA et al. Recomendações do Departamento de Neuroendocrinologia da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia para o diagnóstico e tratamento da acromegalia no Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2011;55/2.
- Virtual health library – Database search. LILACS. Disponível em: <<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislnd.exe/iah/online/?!isScript=iah/iah.xis&base=LILACS&lang=i>>. Acesso em: mar 2014.