

Análise de custo-utilidade da mesalazina MMX em comparação à mesalazina convencional no tratamento da retocolite ulcerativa leve ou moderada sob a perspectiva do Sistema Público de Saúde brasileiro

Cost-utility analysis of MMX mesalazine compared with mesalazine in the treatment of mild-to-moderate ulcerative colitis under brazilian Public Health Care perspective

Antônio Carlos Moraes¹, Camila Pepe², Vanessa Teich²

Palavras-chave:

custo-efetividade, mesalazina, retocolite ulcerativa

RESUMO

Objetivo: Analisar custo-utilidade da mesalazina MMX (Mesacol® MMX) versus mesalazina convencional no tratamento da retocolite ulcerativa (RCU) sob a perspectiva do sistema público de saúde do Brasil. **Métodos:** Análise de custo-utilidade baseada em modelo de Markov no horizonte de tempo de 5 anos ou *lifetime*. Os dados epidemiológicos e de eficácia foram extraídos de revisão da literatura. O potencial efeito da frequência de tomadas por dia na adesão e possíveis efeitos no longo prazo da manutenção da remissão na incidência de câncer colorretal (CCR) também foram investigados. Apenas custos médicos diretos foram considerados. Custos e benefícios foram descontados a uma taxa de 5% ao ano. Os resultados foram expressos como anos de vida ajustados pela qualidade (QALY). Análise de sensibilidade probabilística (ASP) foi conduzida para avaliar a robustez do modelo. **Resultados:** A mesalazina MMX tem potencial de gerar ganhos quando comparada com as mesalazinas convencionais (5 anos: 0,0130 QALYs/paciente; *Lifetime*: 0,0458 QALYs/paciente). Mesalazina MMX tem custo incremental de -39.414BRL em comparação com Pentasa®, no horizonte de tempo *lifetime*. Efeitos da manutenção da remissão sobre as taxas de CCR sugerem um benefício ainda melhor da mesalazina MMX sobre mesalazina (*Lifetime*: 0,0680 QALYs/paciente). Esta análise sugere que a mesalazina MMX é dominante (*cost-saving*) em comparação com mesalazina convencional (Pentasa®). **Conclusão:** Nosso estudo demonstra que as vantagens na adesão ao tratamento com mesalazina MMX sugerem um efeito na qualidade de vida com menor custo, sendo dominante (*cost-saving*) para o tratamento de RCU em comparação com a mesalazina convencional (Pentasa®).

Keywords:

cost-effectiveness, mesalazine, ulcerative colitis

ABSTRACT

Objectives: To perform a cost-utility analysis of MMX mesalazine (Mesacol® MMX) versus conventional mesalazine for the ulcerative colitis (UC) treatment under Brazilian public health care perspective. **Methods:** The study was a cost-utility analysis based on a 5-year or lifetime Markov modeling. Epidemiological and efficacy data derived from a critical appraisal of the scientific literature. The potential effect of dosing frequency on adherence and possible long-term effects of remission maintenance on colorectal cancer (CRC) rates were also investigated. Only direct medical costs were

Recebido em 06/11/2012 – Aprovado para publicação em: 28/11/2012

1. Chefe do Serviço de Clínica Médica do Hospital Copa D'Or – Rio de Janeiro; 2. Medinsight - Empresa do grupo Resulta CNP, São Paulo, Brasil

Fontes de financiamento: Takeda Brasil.

Conflitos de interesse: os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse

Endereço para correspondência: Camila Pepe, Av. Adolfo Pinheiro, 2058 / 12o andar, São Paulo, SP, Brasil – CEP: 04734-003 – Telefone: (11) 2161-8200,

e-mail: camilapepe@medinsight.com

considered. Costs and benefits were discounted at 5% yearly. Outcomes were expressed as quality adjusted life years (QALY). Probability sensitivity analysis (PSA) was conducted to assess model robustness. **Results:** The economic analysis suggests that MMX mesalazine treatment is likely to generate gains when compared with mesalazine (5-year: 0.0130 QALYs/patient / Lifetime: 0.0458 QALYs/patient). In economics terms, MMX mesalazine has incremental cost of -39.414BRL in comparison with Pentasa[®], during lifetime. Effects of remission maintenance on CRC rates suggest an incremental benefit of MMX mesalazine over mesalazine even better (Life-time: 0.0680 QALYs/patient). This analysis suggests that MMX mesalazine is cost-saving compared with conventional mesalazine (Pentasa[®]). **Conclusion:** Our study demonstrates that advantages in adherence to treatment with MMX mesalazine suggested an effect in quality of life with lower cost being cost-saving for UC treatment compared with conventional mesalazine (Pentasa[®]).

Introdução

A retocolite ulcerativa (RCU) é uma doença caracterizada por episódios recorrentes de inflamação limitada à mucosa colônica. Quase sempre há envolvimento retal, usualmente com extensão proximal e contínua, envolvendo outras regiões do cólon. Os principais sintomas da doença são o aumento da frequência evacuatória, alteração na consistência das fezes e sangramento retal.

A incidência de RCU varia bastante em diferentes regiões do planeta. Em recente revisão sistemática, foi visto que a incidência anual pode chegar a 24,3 casos por 100.000 pessoas-ano na Europa, 6,3 casos por 100.000 na Ásia e Oriente Médio, e 19,2 casos por 100.000 na América do Norte (Molodecky *et al.*, 2012). Este estudo também mostrou que, em 60% dos trabalhos, a incidência tem crescido nos últimos anos de forma estatisticamente significativa.

As taxas de prevalência da doença, conseqüentemente, também tem ampla variação, desde 37 até 249 casos por 100.000 pessoas. Em um grande estudo americano foi vista uma prevalência de 238 casos por 100.000 adultos (Kappelman *et al.*, 2007).

No Brasil, não existem estudos de base populacional realizados para estimar a prevalência da doença, havendo algumas informações publicadas com estimativas baseadas principalmente em registros de casos, englobando áreas geográficas não muito abrangentes. Em estudo da região centro-oeste de São Paulo, foi feita estimativa com base em um registro de doentes com RCU, sendo calculada uma taxa de incidência e prevalência de 4,48 e 14,81 casos por 100.000 habitantes, respectivamente (Victoria *et al.*, 2009). Em artigo avaliando a oscilação temporal do número de internações pela doença em um hospital universitário de São Paulo, o número de internações por casos novos da doença subiu quase 50% em 20 anos (Souza *et al.*, 2002).

O tratamento medicamentoso da RCU em casos leves e moderados é baseado na utilização da sulfasalazina e em agentes derivados do ácido 5-aminossalicílico (5-ASA). A principal utilização de agentes 5-ASA é em pacientes intole-

rantes à sulfasalazina, a qual provoca reações alérgicas em até 25% dos pacientes. Estas drogas são utilizadas tanto na indução de remissão dos pacientes quanto na manutenção de remissão. Dentre os compostos derivados do 5-ASA, o mais conhecido e utilizado há mais tempo é a mesalazina.

Existem várias formulações diferentes de mesalazina. A mais recente é a mesalazina com o sistema multi-matriz (MMX – *multi matrix system*), desenhado para liberação de mesalazina ao longo do cólon (Prantera *et al.*, 2005). A principal diferença desta preparação em relação às outras formas de mesalazina está na posologia. A mesalazina MMX pode ser prescrita em uma única tomada diária. As preparações convencionais de mesalazina necessitam ingestão da medicação três vezes ao dia.

A principal motivação para o desenvolvimento de uma droga que necessita apenas de uma tomada diária é o aumento da adesão medicamentosa. A Organização Mundial de Saúde reconhece a aderência ao tratamento no caso de doenças crônicas como a psoríase como um dos fatores mais importantes que contribuem para a eficácia da terapêutica (OMS, 2012a). A RCU é uma doença inflamatória crônica e debilitante que requer tratamento crônico, vitalício (Kane, 2006).

O objetivo desta avaliação econômica é desenvolver uma análise de custo-utilidade avaliando o uso da mesalazina MMX (Mesacol[®] MMX) em comparação à mesalazina convencional (Pentasa[®]) no tratamento da RCU leve ou moderada, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

Métodos

O tipo de análise selecionada foi a análise de custo-utilidade, uma vez que o modelo objetiva comparar os custos médicos diretos e os desfechos de saúde envolvidos no tratamento da RCU com mesalazina MMX *versus* mesalazina convencional.

Para a estimativa dos custos e desfechos dos tratamentos foi elaborado um modelo de Markov que acompanhou pacientes com RCU ao longo do curso natural da doença, considerando a transição dos pacientes por diferentes estados de saúde.

Foram considerados ciclos de oito semanas, ou seja, a cada oito semanas foram avaliadas transições dos pacientes entre os estados de saúde. O ciclo de oito semanas foi escolhido porque os estudos clínicos utilizados para alimentar esta avaliação econômica avaliaram a taxa de remissão da doença em atividade e de manutenção da remissão após 8 semanas de tratamento.

Foi analisado o horizonte de tempo *lifetime*, de forma a refletir o horizonte de tratamento dos pacientes na condição clínica deste estudo. Também serão apresentados os resultados no horizonte de tempo de 5 anos de forma a mostrar o impacto clínico e econômico da mesalazina MMX no curto prazo. Taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos foi aplicada a partir do segundo ano de análise.

A Figura 1 abaixo representa a estrutura do modelo.

O paciente inicia o tratamento com mesalazina MMX (Mesacol® MMX) ou mesalazina convencional como tratamento de 1ª linha da doença ativa (DA: 1ª linha). Durante o próximo ciclo de Markov os pacientes podem permanecer neste estado de saúde “DA: 1ª linha”, necessitar um aumento de dose evoluindo para o estado de saúde “DA: Aumento de dose” ou ter remissão da doença, evoluindo para o estado de saúde de remissão. No estado de saúde de remissão os pacientes iniciam o tratamento de manutenção da retocolite ulcerativa e podem ser aderentes ao tratamento de manutenção ou não. O tratamento de manutenção é realizado com o mesmo medicamento utilizado na doença em atividade. Considera-se que o paciente é aderente ao tratamento se faz a administração correta de pelo menos 80% da dose recomendada. A aderência ao tratamento indica se o paciente evolui para o estado de saúde “Remissão aderente” ou “Remissão não aderente”. O paciente pode iniciar o tratamento de manutenção sendo aderente ao tratamento e deixar de ser ao longo do tempo. O paciente com doença em ativi-

dade que já realizou o aumento de dose e não evoluiu para remissão da doença muda para o estado de saúde “DA: 2ª linha” que indica a adição de prednisona ao tratamento inicial com mesalazina MMX ou mesalazina convencional. Após um ciclo do modelo, se estes pacientes não evoluírem para remissão, eles evoluem para o estado de saúde “DA: Falha 5-ASA” que indica que o paciente será hospitalizado e receberá tratamento com um imunossupressor. Parte destes pacientes evoluirá para remissão e parte necessitará de cirurgia. Após a cirurgia, os pacientes permanecem em um estado de saúde nomeado “Pós-cirurgia” e não podem mais ter doença em atividade. De todos os estados de saúde os pacientes podem evoluir para o estado de saúde “Morte”.

O desfecho clínico considerado foi anos de vida ajustados para qualidade (QALY). Os desfechos econômicos contemplados foram os custos médicos diretos, incluindo os recursos médicos utilizados diretamente para o tratamento do paciente, como custos de medicamentos, honorários, exames, procedimentos e *follow-up*.

Consideramos que os pacientes apenas deixam de usar a medicação (mesalazina MMX ou mesalazina convencional) quando realizam a cirurgia (colectomia), morrem ou quando não aderem ao tratamento.

Dados Clínicos

Taxa de remissão da doença em atividade

A probabilidade do paciente com doença em atividade ter remissão foi extraída do estudo clínico que avaliou o uso de mesalazina MMX (2,4 gramas por dia), mesalazina (2,4 gramas por dia) e placebo ao longo de 8 semanas de tratamento (Kamm *et al.*, 2007). Este estudo foi utilizado porque foi o único ensaio clínico que avaliou a taxa de remissão em pacientes com doença ativa que comparou o uso de mesalazina MMX com mesalazina. O outro ensaio clínico avaliando o paciente com doença em atividade comparou mesalazina MMX com placebo apenas (Lichtenstein *et al.*, 2007).

A taxa de remissão para os pacientes que aumentaram a dose da medicação utilizada como primeira linha foi extraída do estudo clínico de extensão (Kamm *et al.*, 2009). Este estudo acompanhou por mais 8 semanas os pacientes dos dois estudos clínicos principais de mesalazina MMX (pacientes com doença ativa) (Kamm *et al.*, 2007; Lichtenstein *et al.*, 2007). Neste estudo de extensão, os pacientes que não responderam à dose de 2,4 g de mesalazina MMX aumentaram a dose para 4,8 g e, após 8 semanas de tratamento com a dose aumentada, avaliou-se a taxa de remissão dos pacientes. Os pacientes que estavam recebendo mesalazina (2,4 g por dia) e que não responderam ao tratamento também migraram para o tratamento com mesalazina MMX 4,8 g por dia. No entanto, na ausência de dado na literatura que mostre a taxa de remissão do paciente que aumenta a dose para me-

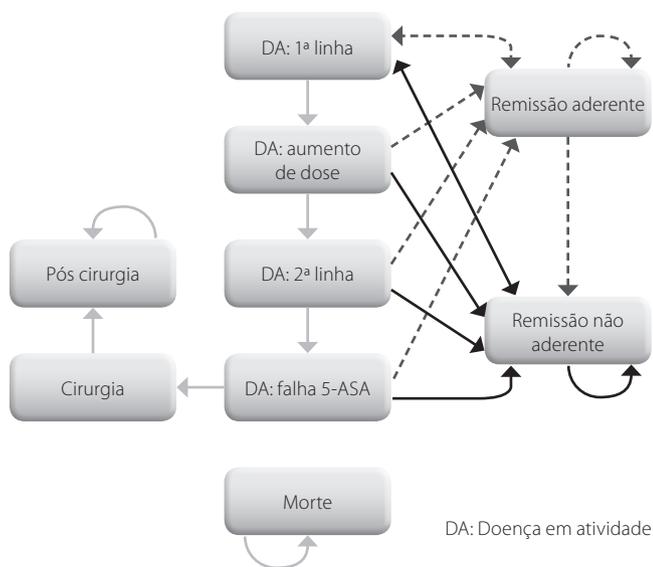


Figura 1 Estrutura do modelo de Markov

salazina 4,8 g ao dia, o dado deste estudo foi utilizado para alimentar o modelo econômico.

A taxa de remissão para os pacientes que iniciam a segunda linha de tratamento, adicionando prednisona ao 5-ASA utilizado em primeira linha, foi extraída do estudo de Leonnard-Jones e colaboradores, sendo de 68% em 8 semanas (Lennard-Jones *et al.*, 1960).

A Tabela 1 apresenta a probabilidade de remissão em 8 semanas considerada na avaliação econômica.

Tabela 1 Probabilidade do paciente com doença ativa ter remissão

Parâmetro	Mesalazina MMX	Mesalazina Convencional
1ª linha: 5-ASA ⁸	40,50%	32,60%
Aumento de dose ¹⁰	61,50%	61,00%
2ª linha: 5-ASA + prednisona ¹¹	68,00%	68,00%

Aderência

Os pacientes com retocolite ulcerativa com doença em atividade ou em manutenção do tratamento necessitam de administração diária de drogas para controle da doença. As mesalazinas simples são drogas utilizadas no tratamento desta doença e podem ser administradas duas, três ou quatro vezes ao dia. Além disso, em cada tomada o paciente necessita ingerir um grande número de comprimidos. Alguns estudos avaliaram a aderência dos pacientes ao tratamento com mesalazinas, pois acredita-se que o número de tomadas e o número de comprimidos influenciam na aderência dos pacientes ao tratamento. Estes estudos consideram que o paciente aderente é aquele que toma pelo menos 80% da dose prescrita pelo médico (Kane *et al.*, 2006; Kane & Hanauer, 2001; Kane *et al.*, 2009; Kane *et al.*, 2003). Kane e colaboradores mostraram que o número de tomadas por dia influencia na aderência ao tratamento com mesalazinas (Kane *et al.*, 2003). Segundo os autores, após 6 meses, 39% dos pacientes que tomavam mesalazina 2 vezes ao dia aderiram ao tratamento, 27% dos pacientes que tomavam 3 vezes ao dia e 6% dos pacientes que tomavam a medicação 4 vezes ao dia. Este estudo não avaliou os pacientes que usam a medicação uma vez ao dia, pois no momento ainda não tínhamos a mesalazina MMX disponível no mercado. Como não existem estudos avaliando a aderência em pacientes em uso da mesalazina MMX, uma estimativa foi feita com base nos resultados do estudo de Kane, conforme apresentado na figura abaixo. Esta estimativa também foi adotada na avaliação econômica realizada para mesalazina MMX no Reino Unido (Breteron *et al.*, 2010). Estimou-se, com base em uma curva polinomial de segunda ordem, que 42% dos pacientes que recebem a medicação uma única vez no dia aderem ao tratamento.

Taxa de manutenção da remissão

Kane e colaboradores também relataram que, após 24 meses de tratamento, 89% dos pacientes aderentes ao tratamento permanecem em remissão, enquanto que 39% dos pacientes não aderentes permanecem em remissão (Kane & Hanauer, 2001). Este dado pode ser observado na Figura 3, adaptada do estudo de Kane.

Outras probabilidades

O risco de cirurgia após falha do tratamento com drogas da classe 5-ASA considerada nesta avaliação econômica é de 25,8%. Como não encontramos um valor específico para o Brasil, foi utilizado o valor relatado na avaliação econômica de Breteron e colaboradores realizada no Reino Unido (Breteron *et al.*, 2010).

A taxa de mortalidade após a cirurgia considerada é de 12% e foi extraída do estudo de Bacellar e colaboradores

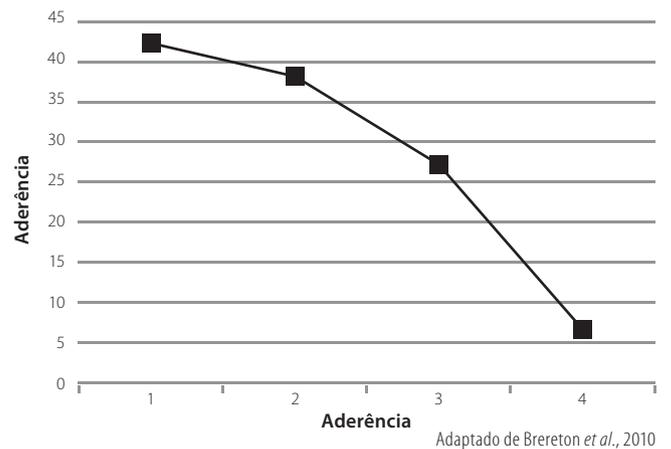


Figura 2 Aderência ao tratamento com mesalazinas após 6 meses de tratamento

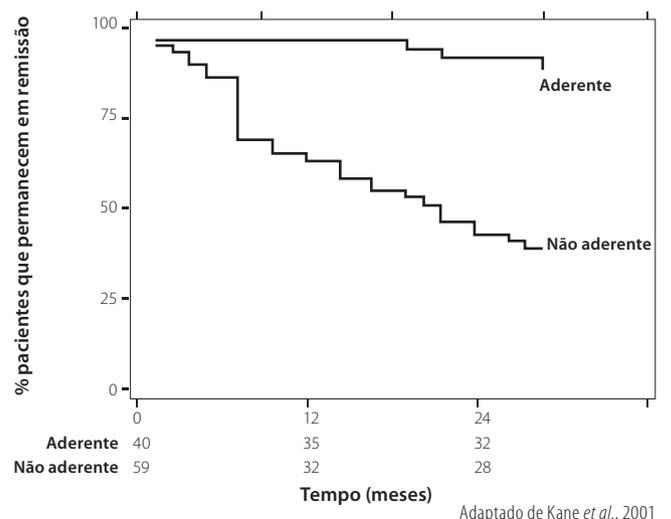


Figura 3 Taxa de manutenção da remissão

(Bacellar *et al.*, 2001). A taxa de mortalidade por outras causas foi extraída do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística-IBGE, segmentada por faixa etária (IBGE, 2012).

Qualidade de vida

Não há dados de qualidade de vida em pacientes com retocolite ulcerativa coletados em indivíduos brasileiros, por isso, foi necessário recorrer a dados internacionais (Brereton *et al.*, 2010). Os valores de *utility* utilizados na avaliação econômica estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 2 Dados de *utilities*

Estado de Saúde	Utility
Doença em atividade: 1ª linha, 2ª linha ou aumento de dose	0,589
Doença em atividade: Falha de 5-ASA	0,317
Remissão da doença (manutenção de 5-ASA)	0,845
Cirurgia	0,317
Pós-cirurgia	0,845

Fonte: Brereton *et al.*, 2012.

Dados Econômicos

Custo com os medicamentos

Os recursos de saúde considerados se referem aos custos inerentes à perspectiva pública e resumem-se a medicamentos, exames laboratoriais, procedimentos e hospitalizações.

As doses dos medicamentos consideradas no modelo foram:

Mesalazinas:

1ª linha de tratamento:

Mesalazina MMX: 2,4 g por dia, via oral.

Mesalazina convencional: 2,5 g por dia, via oral.

Aumento de dose:

Mesalazina MMX: 4,8 g por dia, via oral.

Mesalazina simples: 4,5 g por dia, via oral.

Outros medicamentos:

Prednisona (imunossupressor): 40 mg por dia, via oral.

Hidrocortisona (imunossupressor): 100 mg de 8 em 8 horas, via venosa.

Os custos das drogas foram obtidos da lista de preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED (ANVISA, 2012) e estão apresentados na Tabela 3.

Outros custos

Os outros custos incluídos na análise são:

Custo com consultas médicas para acompanhamento da doença (R\$ 10,00);

Custo com as hospitalizações que ocorrem quando o paciente está no estado de saúde "DA: Falha 5-ASA" (R\$ 204,15, valor do pacote que cobre até 12 dias de internação);

Custo com as cirurgias que ocorrem quando o paciente está no estado de saúde "Cirurgia" (R\$ 1.403,91).

Estes custos foram extraídos do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP), competência de junho de 2012 (DATASUS, 2012).

Com base em opinião de especialistas, assumiu-se que os pacientes que estão com doença ativa realizam uma consulta por mês e que os pacientes em remissão realizam uma consulta a cada seis meses.

Resultados

Caso Base

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.

Pode-se observar que o custo total de tratamento com mesalazina MMX é inferior ao tratamento com mesalazina em ambos os horizontes de tempo analisados (5 anos e *life-time*). A mesalazina MMX apresentou um perfil melhor do que as mesalazinas convencionais, reduzindo a mortalidade

Tabela 3 Custo dos medicamentos incluídos no modelo econômico

Medicamento	Unidade	Custo Unitário (PF 18% ICMS)	Custo diário 1ª linha	Custo diário Aumento de dose
Mesalazina MMX:	Comprimido de 1.200 mg	R\$5,30	R\$10,60	R\$21,20
Mesalazina (Pentasa®):	Comprimido de 500 mg	R\$3,85	R\$19,27	R\$34,69
Prednisona	Comprimido de 20 mg	R\$0,0358		R\$0,07
Hidrocortisona	Ampola de 100 mg	R\$0,7178		R\$2,15

PF: Preço Fábrica; CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos.

e melhorando a qualidade de vida dos pacientes. Este benefício foi encontrado devido ao melhor perfil de aderência ao tratamento que a mesalazina MMX tem em comparação à mesalazina convencional. Sendo assim, dizemos que o tratamento da retocolite ulcerativa leve ou moderada com mesalazina MMX é mais efetivo e requer um custo menor em comparação ao tratamento com as mesalazinas convencionais. Assim, com base nos resultados de custo e efetividade incrementais (Tabela 4 e Tabela 5) e segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS, 2012b), pode-se dizer que mesalazina MMX é *cost-saving* (dominante) em comparação ao tratamento com as mesalazinas convencionais.

Análise de sensibilidade probabilística

A análise de sensibilidade probabilística considera variações de diversos parâmetros por vez, e foi realizada através da atribuição de uma distribuição de probabilidade apropriada para cada um dos parâmetros analisados. Para os parâmetros de eficácia e taxa de desconto foi atribuída a distribuição de probabilidade Beta, e para os parâmetros de custos foi atribuída a distribuição de probabilidade Gama. A análise de sensibilidade probabilística foi calculada com 1.000 simulações.

Observa-se que os resultados concentram-se em dois possíveis quadrantes: mais efetivo com menor custo e menos efetivo com menor custo. Não temos nenhum resultado no quadrante I (mesalazina MMX é mais cara e mais efetiva) e no quadrante II (mesalazina MMX é mais cara e menos efetiva): 59,4% dos resultados estão no quadrante III (mesalazina MMX é mais barata e menos efetiva) e 40,6% dos resultados estão no quadrante IV (mesalazina MMX é mais barata e mais efetiva, cenário dominante).

Análise de cenário: câncer colorretal

Pacientes com retocolite ulcerativa têm maior risco de desenvolver câncer colorretal (Katsanos *et al.*, 2007).

Alguns estudos têm relatado que o uso de 5-ASA diminui o risco de câncer colorretal em pacientes com retocolite ulcerativa (Van Staa *et al.*, 2005; Velayos *et al.*, 2005). Velayos e colaboradores, por exemplo, estimaram que o uso de 5-ASA está associado com um menor risco de câncer colorretal (odds ratio: 0,51; IC95%: 0,37-0,69) (Velayos *et al.*, 2005). Van Staa e colaboradores também estimaram que o uso de 5-ASA está associado com um menor risco de câncer colorretal (odds ratio: 0,51; IC95%: 0,26-0,99) (Van Staa *et al.*, 2005). Além disso, Van Staa e colaboradores relataram que o paciente não aderente ao tratamento com 5-ASA tem uma menor redução no risco de desenvolver o câncer colorretal do que aquele aderente ao tratamento (odds ratio: 0,60; IC95%: 0,38-0,96) (Van Staa *et al.*, 2005).

Meta-análise desenvolvida por Eaden e colaboradores mostrou que o risco de câncer colorretal na população com retocolite ulcerativa é de 2%, 8% e 18%, respectivamente, em 10, 20 e 30 anos após o diagnóstico da retocolite ulcerativa (Eaden *et al.*, 2001). Brereton e colaboradores apresentaram os parâmetros alpha (2,166) e beta (62,496) que estimam a curva *Weibul* que melhor representa o risco de câncer colorretal em pacientes com retocolite ulcerativa em função da duração da doença (Brereton *et al.*, 2010). Esta curva foi utilizada nesta avaliação econômica para estimar o risco anual de câncer colorretal em pacientes com retocolite ulcerativa.

Consideramos que os pacientes que desenvolvem câncer colorretal têm um risco de morte de 45% em 5 anos (HABR-GAMA, 2005).

Tabela 4 O resultado de custo-utilidade no horizonte de tempo da análise (5 anos) de Mesacol[®] MMX foi 43,3% menor que com Pentasa[®].

	Custo	Incremental (vs placebo)	Efetividade QALY	Incremental (vs placebo)	RCEI:
Mesalazina MMX: Mesacol [®] MMX	R\$ 16.502	-	3,3208	-	-
Mesalazina: Pentasa [®]	R\$ 29.065	-R\$ 12.563	3,3078	0,0130	Cost-saving

QALY: Ano de vida ajustado para qualidade; RCEI: Razão de Custo Efetividade Incremental

Tabela 5 O resultado de custo-utilidade no horizonte de tempo da análise (life-time) de Mesacol[®] MMX foi 42,8% menor que com Pentasa[®].

	Custo	Incremental (vs placebo)	Efetividade QALY	Incremental (vs placebo)	RCEI:
Mesalazina MMX: Mesacol [®] MMX	R\$ 52.583	-	13,7554	-	-
Mesalazina: Pentasa [®]	R\$ 91.997	-R\$ 39.414	13,7096	0,0458	Cost-saving

QALY: Ano de vida ajustado para qualidade; RCEI: Razão de Custo Efetividade Incremental

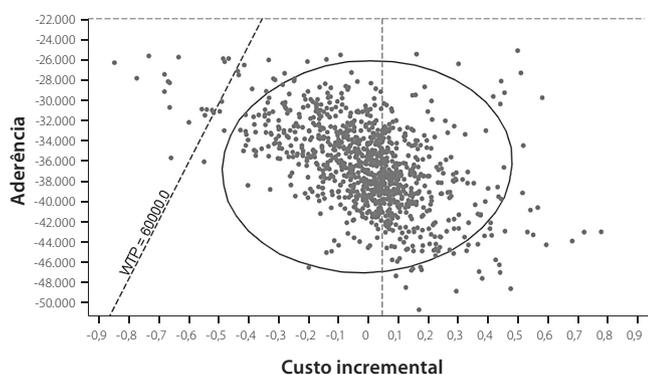


Figura 4 Plano de Custo-Efetividade Incremental (Horizonte de tempo: Lifetime): Mesacol® MMX vs Pentasa®

Assim, com base nos dados de incidência de câncer colorretal em pacientes com retocolite ulcerativa e na influência que o tratamento com 5-ASA tem na manifestação desta doença, foi possível incorporar no modelo de Markov um estado de saúde denominado 'Câncer colorretal' (os pacientes podem migrar ao longo do modelo para este estado de saúde a qualquer momento).

Em termos de custo, assumimos que o tempo médio de tratamento do câncer colorretal é de 6 meses e consideramos o valor mensal de tratamento de R\$ 4.448. Este valor foi extraído do SIGTAP e refere-se ao tratamento de 1ª linha do paciente com adenocarcinoma de cólon avançado (DATASUS, 2012).

Os resultados comparativos das estratégias alternativas de tratamento mostram que o tratamento com mesalazina MMX e mesalazina convencional custa R\$ 41.357 e R\$ 70.119, respectivamente, no horizonte de tempo analisado (*lifetime*). Em relação à eficácia, a mesalazina MMX apresentou um perfil melhor do que as mesalazinas convencionais (8,0663 vs 7,9983), reduzindo a mortalidade e melhorando a qualidade de vida dos pacientes.

Análise de cenário: custo-minimização – taxa de remissão equivalente para todas as mesalazinas

Apesar dos valores médios observados no ensaio clínico serem diferentes para mesalazina MMX e mesalazina simples (Kamm *et al.*, 2007), não há diferença significativa entre estes números. Isso pode ser observado quando avaliamos o intervalo de confiança 95% do risco relativo (RR) que compara mesalazina MMX versus placebo (RR: 1,83; IC95%: 1,14-2,94) e mesalazina simples versus placebo (RR: 1,47; IC95%: 0,89-2,43), pois existe uma sobreposição dos intervalos. Assim, de forma a minimizar erro no resultado desta avaliação econômica, foi realizada análise de cenário considerando as mesmas taxas observadas para mesalazina MMX também para a mesalazina simples, ou seja, assumindo que o único benefício entre mesalazina MMX e mesalazina convencional é a aderência ao tratamento (custo-minimização).

Os resultados mostram que o tratamento com mesalazina MMX é dominante (*cost-saving*) em comparação ao tratamento com mesalazina convencional, resultando em uma economia ao longo de 5 anos de R\$ 12.560.

Discussão

O resultado desta análise econômica mostra que mesalazina MMX é dominante (*cost-saving*) em comparação a mesalazina convencional no horizonte de tempo de 5 anos e *life-time*. Os parâmetros que mais influenciam este resultado são os custos das drogas e as taxas de eficácia. Podemos dizer que o resultado desta avaliação econômica é robusto, dado as análises de sensibilidade conduzidas que comprovam os resultados do caso base.

Entretanto, vale ressaltar que este estudo tem algumas limitações. A primeira delas é a extrapolação dos dados de eficácia para além das 16 semanas dos estudos clínicos. Soma-se a isso, a inexistência na literatura de estudo clínico *head-to-head* comparando mesalazina MMX (Mesacol® MMX) e mesalazina convencional (Pentasa®). Os estudos de mesalazina MMX incluem um braço controle com outra mesalazina convencional (Asacol®). Entretanto, como os estudos que avaliaram as mesalazinas convencionais incluíram populações de pacientes com características clínicas semelhantes (Kamm *et al.*, 2007; Kamm *et al.*, 2009; Hanauer *et al.*, 1993; Miner *et al.*, 1995) e os resultados encontrados para Asacol® e Pentasa® foram similares, assumiram-se os resultados clínicos do Asacol® no estudo de mesalazina MMX para alimentar os dados clínicos de Pentasa® (Kamm *et al.*, 2007; Kamm *et al.*, 2009). Optou-se por considerar os dados do Asacol® para que os dados de eficácia pudessem ser extraídos de um único estudo clínico randomizado, assegurando que a população de ambos os grupos de tratamento são semelhantes.

Outro ponto que merece consideração é a taxa de aderência estimada em 42% para mesalazina MMX. Este número pode estar sendo subestimado e, caso esteja, os resultados de custo-efetividade ficam ainda melhores para mesalazina MMX.

O tratamento de pacientes que têm recaídas frequentes pode incluir, além de mesalazinas, o uso de imunossuppressores orais na manutenção da remissão. Este custo não foi incluído na análise, pois seria necessária a inclusão de outros estados de saúde para contabilizar as recidivas, e isso traria grande complexidade para o modelo. Além disso, em recaídas graves pode ser necessária hospitalização ou cirurgia imediata, porém isso não foi considerado pela falta de dados na literatura para alimentar o modelo com estas probabilidades de necessidade de cirurgia e hospitalização no curto prazo. O tratamento da recaída inicia sempre com o uso de mesalazina ou mesalazina MMX e as hospitalizações e cirurgias são consideradas apenas se o paciente não tem remissão da doença.

Outra limitação é que os resultados acima consideram os valores médios para taxa de remissão da doença observados no ensaio clínico que comparou mesalazina MMX e mesalazina simples (Kamm *et al.*, 2007). Entretanto, sabe-se que apesar dos valores médios serem diferentes, não há diferença significativa entre estes números. Para contornar essa limitação foi realizada análise de cenário considerando as mesmas taxas observadas para mesalazina MMX também para a mesalazina simples. Assumindo que o único benefício entre mesalazina MMX e mesalazina convencional é a aderência ao tratamento (custo-minimização), os resultados mostram que o tratamento com mesalazina MMX permanece dominante (*cost-saving*) em comparação ao tratamento com mesalazina convencional no horizonte de tempo analisado.

Por último, vale ressaltar que as premissas de longo prazo para aderência e persistência do tratamento e seus efeitos na manutenção da remissão refletem a escassez de dados de longo-prazo na literatura.

Brereton e colaboradores construíram análise econômica semelhante no Reino Unido. Os resultados clínicos encontrados nesta avaliação econômica estão em linha com os resultados encontrados por Brereton e colaboradores no Reino Unido. Os resultados econômicos não podem ser comparados, pois refletem a realidade individual de cada país.

Apesar das limitações discutidas, a avaliação econômica aqui apresentada fornece evidências convincentes de que mesalazina MMX é dominante (*cost-saving*) em comparação com as mesalazinas convencionais consideradas no estudo.

Conclusões

O resultado da avaliação econômica revela que o uso de mesalazina MMX como primeira opção terapêutica no tratamento de RCU leve e moderada é mais efetivo com menor custo em comparação ao tratamento com mesalazina convencional nos horizontes de tempo analisados (5 anos e life-time). A comparação de mesalazina MMX com mesalazina convencional resultou em uma redução de custo de R\$ 39.414 (-42,8% vs mesalazina convencional), ao longo de todo o tratamento do paciente. Assim, de acordo com a OMS, concluímos que mesalazina MMX é *cost-saving* (dominante) (OMS, 2012b).

Referências bibliográficas

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Secretaria Executiva - CMED. Lista de preços de medicamentos. Atualizada em 19/06/12. Acesso em: Junho de 2012.

Bacellar MS, Baraviera AC, Almeida MG, Kiss DR. Colectomia Total: Indicações e Complicações. *Rev Bras Coloproctol.* 2001;21(2):84-87.

Brereton N, Bodger K, Kamm MA, *et al.* A cost-effectiveness analysis of MMX mesalazine compared with mesalazine in the treatment of mild-to-moderate ulcerative colitis from a UK perspective. *Journal of Medical Economics.* 2010;13(1):148-161.

DATASUS. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS - SIGTAP. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp> Acessado em: Junho de 2012.

Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut.* 2001;48:526-535.

HABR-GAMA, A. CCR - A Importância de sua Prevenção. *Arq gastroenterol.* v.42, n.1, p.2-3, jan. 2005.

Hanauer S, Schwartz J, Robinson M, Roufail W, Arora S, Cello J, Safdi M. Mesalamine capsules for treatment of active ulcerative colitis: results of a controlled trial. Pentasa Study Group. *Am J Gastroenterol.* 1993;88(8):1188-97.

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/> Acessado em: Junho de 2012.

Kamm MA, Lichtenstein GR, Sandborn WJ, Schreiber S, Lees K, Barrett K, *et al.* Effect of extended MMX mesalazine therapy for acute, mild-to-moderate ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15(1):1-8.

Kamm MA, Sandborn WJ, Gassull M, Schreiber S, Jackowski L, Butler T, *et al.* Once-daily, high-concentration MMX mesalazine in active ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2007;132(1):66-75; quiz 432-3.

Kane S, Huo D, Aikens J, *et al.* Medication nonadherence and the outcomes of subjects with quiescent ulcerative colitis. *Am J Med.* 2003;114:39-43.

Kane SV, Hanauer SB. National adherence rates with IBD therapy: PO vs PR. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:S296.

Kane SV, Sumner M, Solomon D, *et al.* Twelve-month persistence with 5-aminosalicylic acid therapy: results from a large pharmacy database. Poster presented at the 40th Annual Digestive Disease Week, Chicago, IL, USA; May 30-June 4, 2009.

Kane SV. Systematic review: adherence issues in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23(5):577-85.

Kappelman MD, Rifas-Shiman SL, Kleinman K, Ollendorff D, Bousvaros A, Grand RJ, *et al.* The prevalence and geographic distribution of Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(12):1424-9.

Katsanos KH, Vermeire S, Christodoulou DK, *et al.* Dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease 10 years after diagnosis: results of a population-based European collaborative follow-up study. *Digestion.* 2007;75:113-121.

Lennard-Jones JE, Longmore AJ, Newell AC, *et al.* An assessment of prednisone, salazopyrin, and topical hydrocortisone hemisuccinate used as outpatient treatment for ulcerative colitis. *Gut.* 1960;1:217.

Lichtenstein GR, Kamm MA, Boddu P, Gubergrits N, Lyne A, Butler T, *et al.* Effect of once- or twice-daily MMX mesalazine (SPD476) for the induction of remission of mild to moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(1):95-102.

Miner P, Hanauer S, Robinson M, Schwartz J, Arora S. Safety and efficacy of controlled-release mesalazine for maintenance of remission in ulcerative colitis. Pentasa UC Maintenance Study Group. *Dig Dis Sci.* 1995;40(2):296-304.

Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, *et al.* Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology.* 2012;142(1):46-54 e42; quiz e30.

OMS - Organização Mundial de Saúde: Adherence to long term therapy: evidence for action. http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_introduction.pdf - acessado 02/06/2012.

OMS - Organização Mundial de Saúde. Disponível em: http://www.who.int/choice/costs/CER_thresholds/en/index.html Acessado em: Junho de 2012.

Prantera C, Viscido A, Biancone L, Francavilla A, Giglio L, Campieri M. A new oral delivery system for 5-ASA: preliminary clinical findings for MMx. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11(5):421-7.

Souza MH, Troncon LE, Rodrigues CM, Viana CF, Onofre PH, Monteiro RA, *et al.* [Trends in the occurrence (1980-1999) and clinical features of Crohn's disease and ulcerative colitis in a university hospital in southeastern Brazil]. *Arq Gastroenterol.* 2002;39(2):98-105.

Van Staa TP, Card T, Logan RF, *et al.* 5-Aminosalicylate use and colorectal cancer risk in inflammatory bowel disease: a large epidemiological study. *Gut.* 2005;54:1573-1578.

Velayos FS, Terdiman JP, Walsh JM. Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:1345-1353.

Victoria CR, Sasaki LY, Nunes HR. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of Sao Paulo State, Brazil. *Arq Gastroenterol.* 2009;46(1):20-5.