

Limiar de disposição a pagar: revisão sistemática da literatura e de dossiês da CONITEC

Rodrigo Antonini Ribeiro, MD, MSc, PhD

Pesquisador do IATS

Sócio-diretor da HTAnalyze Economia e Gestão em Saúde

Professor do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da UFRGS



O problema

- Limiar de disposição a pagar (LDP): referencial contra o qual uma relação de custo-efetividade incremental (ICER) deve ser contraposto;
- No Brasil: não há definição explícita por agências reguladoras;
- Artigos científicos e dossiês de submissão de incorporação costumam citar “sugestão” da OMS, de 1-3x o PIB per capita.



O problema

Blog - Carteira Técnica - O Brasil já possui um limiar de disposição a pagar implícito?

O Brasil já possui um limiar de disposição a pagar implícito?

Publicado em 19 de julho de 2015 por Rodrigo Ribeiro — Sem comentários ↓

Table 3. Cost-effectiveness thresholds and related information across countries and agencies (cont.).

WE access level	Thresholds					
Country/agency	PCM	T + GDPFC	T + upper	T + GDPFC	T + lower	T + 0%
Upper middle	BR	34,000	23,000	9000	8000	LF

A semântica de limiar de disposição a pagar é de grande importância no contexto de avaliações econômicas em saúde, já tendo sido foco de um [post](#) da HTAnalyze e de uma [mesa redonda](#) na ISPOR latino-americana de 2015, liderada por um dos sócios da HTAnalyze. Até o momento, não há nenhum limiar definido para o Brasil, ao menos explicitamente. Porém, aparentemente, um valor implícito está se consolidando.

<http://htanalyze.com/blog/limiar2>
J Comp Eff Res. 2015 Sep;4(5):485-504



O problema

- Possíveis caminhos para definição do limiar:



- Avaliação de tecnologias já incorporadas ao sistema;
- Decisões prévias;
- Mensuração da eficiência já instalada do sistema;
- Surveys/pesquisa de opinião
- Outros métodos...



Revisão sistemática de literatura

- Objetivo: localizar estudos de custo-efetividade que tenham avaliado tecnologias que se encontrem disponíveis no SUS, para compor uma *league table*.
- Critérios de inclusão: estudos com desfecho de R\$/QALY ou AVG, sem situação de dominância, metodologia adequada.
- Buscas: PubMed, Embase, LILACS, Scielo e base da REBRATS, até agosto de 2016.

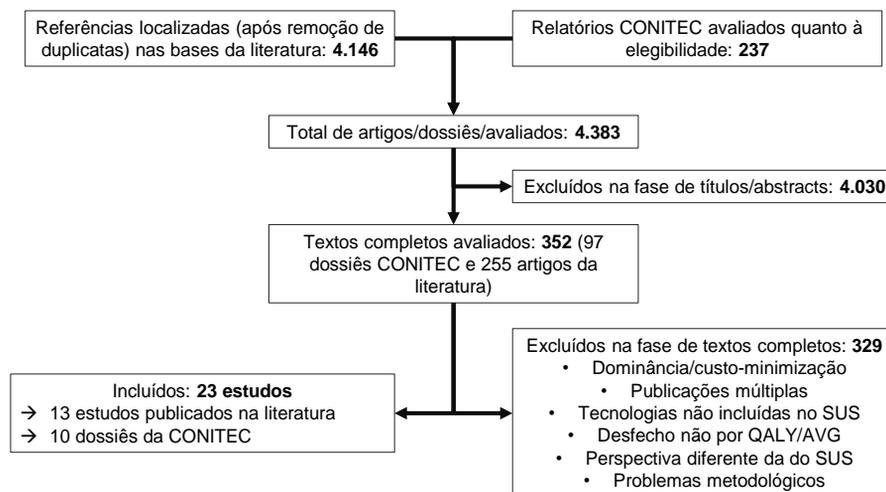


Revisão de dossiês da CONITEC

- Objetivo 1: identificar as tecnologias incorporadas (com R\$/QALY ou AVG), para compor a *league table* juntamente com os estudos da literatura.
- Objetivo 2: avaliar todos os dossiês (com R\$/QALY ou AVG), para tentar verificar associação entre ICER e decisão de incorporação.
- Elegibilidade (objetivo 2): qualquer dossiê com ICER por QALY ou AVG, entre 2012 e 2017.



Resultados: revisão sistemática



Author and Year of Publication	Technology under evaluation	Comparison	Condition	Inflation-adjusted per QALY ICER	Inflation-adjusted per LYG ICER
CONITEC Dossier, 2016	Hydroxocobalamin	Standard of care	Cyanide poisoning	R\$ 2.372,00	
CONITEC Dossier, 2017	Biotronik Home Monitoring System	Absence of monitoring system	Patients with cardiac devices		R\$ 2.599,00
Vianna, 2012	Interferon plus ribavirin	No treatment	Hepatitis C, genotype 1, without cirrhosis	R\$ 3.120,00	
Soarez, 2008	Universal rotavirus vaccination	No vaccination program	Children between 2-4 months		R\$ 4.198,00
Ribeiro, 2015	Intermediate-dose statin	No statin	Primary CV prevention, 20% risk of CV events in 10 years	R\$ 5.456,00	
Ribeiro, 2015	Intermediate-dose statin	No statin	Primary CV prevention, 15% risk of CV events in 10 years	R\$ 7.392,00	
Ribeiro, 2015	Low-dose statin	No statin	Secondary CV prevention	R\$ 7.412,00	
Ribeiro, 2015	Intermediate-dose statin	Low-dose statin	Secondary CV prevention	R\$ 9.246,00	
Ribeiro, 2015	Intermediate-dose statin	No statin	Primary CV prevention, 10% risk of CV events in 10 years	R\$ 9.319,00	
CONITEC Dossier, 2015	Paricalcitol	Calcitriol and sevelamer	Dialysis with severe secondary hyperparathyroidism		R\$ 16.963,00
Oliveira, 2013	Entecavir	Lamivudine	Chronic hepatitis B, Hbe-		R\$ 20.430,00
Ribeiro, 2013	Breast cancer organized screening program	Opportunistic screening	General female population > 40 years old	R\$ 20.758,00	R\$ 28.862,00
Marti, 2011	Pneumococcal vaccination	No vaccination program	Children < 10 years-old	R\$ 22.706,00	R\$ 25.810,00
CONITEC Dossier, 2013	MMRV vaccine	No vaccination program	General children population with 12 months		R\$ 24.025,00

Author and Year of Publication	Technology under evaluation	Comparison	Condition	Inflation-adjusted per QALY ICER	Inflation-adjusted per LYG ICER
CONITEC Dossier, 2015	Dolutegravir	Raltegravir	HIV patients, third line of treatment	R\$ 35.476,00	R\$ 28.605,00
Almeida, 2011	Non-pegylated interferon	Lamivudine	Chronic hepatitis B, Hbe-		R\$ 39.867,00
Sartori, 2016	Maternal Pertussis Vaccination	No vaccination program	General pregnancy population		R\$ 42.515,00
Soarez, 2011	Universal meningococcal C vaccination	Vaccination only in high risk population	Children < 1 year-old		R\$ 46.722,00
CONITEC Dossier, 2015	Cinacalcet	Standard of care	Dialysis with severe secondary hyperparathyroidism		R\$ 47.597,00
CONITEC Dossier, 2013	Quadrivalent HPV vaccine	No vaccination program	General female population > 10 years old		R\$ 56.230,00
	Levetiracetam + valproate	Valproate only	Epilepsy	R\$ 58.294,00	
Sasse, 2009	Anastrozol	Tamoxifen	Breast cancer, positive for hormone receptors	R\$ 62.997,00	
Ribeiro, 2015	High-dose statin	Intermediate-dose statin	Primary CV prevention, 20% risk of CV events in 10 years	R\$ 69.934,00	
CONITEC Dossier, 2017	Fingolimod	Beta-interferon	Multiple sclerosis, 2nd line of treatment	R\$ 77.095,00	
Vianna, 2013	Interferon plus ribavirin, extended regimen if slow responder	Interferon plus ribavirin, exclusion if slow responder	Hepatitis C, genotype 1, without cirrhosis	R\$ 85.410,00	
Rodrigues, 2013	Pegylated interferon alfa-2a	No treatment	Coinfection of HCV and HIV	R\$ 86.149,00	
Ribeiro, 2015	High-dose statin	Intermediate-dose statin	Primary CV prevention, 15% risk of CV events in 10 years	R\$ 88.519,00	
CONITEC Dossier, 2016	Analogue insulin	Regular insulin	Type 1 diabetes	R\$ 89.503,00	

Author and Year of Publication	Technology under evaluation	Comparison	Condition	Inflation-adjusted per QALY ICER	Inflation-adjusted per LYG ICER
Ribeiro, 2015	High-dose statin	Intermediate-dose statin	Secondary CV prevention	R\$ 105.995,00	
Ribeiro, 2015	High-dose statin	Intermediate-dose statin	Primary CV prevention, 10% risk of CV events in 10 years	R\$ 124.909,00	
Vianna, 2012	Pegylated interferon	Non-pegylated interferon	Hepatitis C, genotype 1, without cirrhosis	R\$ 169.326,00	
CONITEC Dossier, 2017	Trastuzumab	Standard of care	Breast cancer, HER2+	R\$ 172.460,00	
Almeida, 2011	Pegylated interferon	Non-pegylated interferon	Chronic hepatitis B, Hbe+		R\$ 254.779,00

- **Valores máximos:** R\$ 172.460/QALY e R\$ 254.779 por AVG
- **Percentis 75:** R\$ 87.926/QALY e R\$ 45.670/AVG

Resultados: dossiês CONITEC

- 51 dossiês (52 incorporações);
- Origem dos pedidos: indústria = 73%, MS ou alguma outra esfera pública = 19%;
- Pedidos mais frequentes = medicamentos e imunobiológicos (75%);
- Áreas clínicas mais frequentes: oncologia (N=12), cardiologia (N=8) e neurologia (N=7);
- Modelo mais comumente → Markov (74%).



Resultados: qualidade da evidência

- Fonte de evidência para os modelos → RS de ECRs em apenas 35% dos estudos;
- Alguns dossiês possuíam RS de ECRs, porém não utilizada como parâmetro do modelo econômico;
- Descrição da qualidade da evidência em geral fraca (frequentemente Oxford, Jadad ou nenhuma classificação);
- Avaliação da CONITEC usualmente não apresentou avaliação baseada em alguma metodologia padronizada (como o GRADE).



Resultados: decisões

- 15 (29%) tecnologias incorporadas e 37 negadas.

Razões/ Motivos	Ocorrências: nas considerações finais	Ocorrências: ao longo do documento	Total
Pressupostos do modelo de custo-efetividade	20	15	35
Efetividade: qualidade da evidência	32	1	33
Pressupostos da análise de impacto orçamentário	8	14	22
Segurança	12	1	13
Efetividade: magnitude e/ou relevância clínica	8	0	8
Custo-efetividade elevada	6	2	8
Impacto orçamentário alto	5	3	8



Análises bivariadas: preditores de incorporação

- Origem da demanda vs incorporação: decisão final

Demandante	Recomendar	Não recomendar
Indústria	15,8%	84,2%
MS	87,5%	12,5%
Outra esfera pública	50,0%	50,0%
Sociedade Médica	25,0%	75,0%

P<0,01

Análises bivariadas:

Preditores de incorporação

- Medicamentos órfãos/doenças raras
- Doença de fim de vida
- Área clínica
- Características gerais do modelo:
 - Horizonte temporal
 - Taxa de desconto
 - Fonte dos dados de utilidade.

**Sem associação
com incorporação**



Análises bivariadas:

Preditores de incorporação

- **Qualidade metodológica:**
 - ❖ 21 trabalhos baseados em RS (ECRs e observacionais): 29% de tecnologias incorporadas
 - ❖ 31 avaliações sem revisão sistemática: 29% de proporção de incorporação ($p=1,00$).
 - ❖ Não foi possível avaliar qualidade da evidência vs incorporação utilizando GRADE.



Análises bivariadas: ICER vs incorporação

Tecnologia e indicação	ICER por AVG
Calcipotriol + dipropionato de betametasona no tratamento da psoríase	Dominante
CoaguChek® XS no monitoramento do INR em pacientes recebendo tratamento com varfarina	Dominante
Everolimo para imunossupressão em transplante hepático em adultos	Dominante
Pegvisomanto para Acromegalia	Dominante
Vacina de Hepatite A	Dominante
Biotronik Home Monitoring System® para avaliação remota de pacientes portadores de Dispositivos Cardíacos Eletrônicos Implantáveis	R\$ 2.599
Ivabradina para o tratamento de insuficiência cardíaca	R\$ 9.571
Cateter Balão Farmacológico no tratamento da reestenose coronariana intra-stent	R\$ 10.217
Ivabradina no tratamento da angina estável	R\$ 10.558
Cetuximabe para câncer de cabeça e pescoço localmente avançado	R\$ 12.762
Ticagrelor para prevenção de eventos em pacientes com síndrome coronariana	R\$ 13.345
Paricalcitol para o tratamento de pacientes com hiperparatireoidismo secundário à doença renal (2015)	R\$ 13.961
Rituximabe para o tratamento de linfoma não-Hodgkin de células B, folicular, CD20 positivo	R\$ 14.292
Vacina Tetraviral (Sarampo, Caxumba, Rubéola e Varicela)	R\$ 16.582
Dolutegravir sódico para 3ª linha de tratamento da infecção pelo HIV	R\$ 23.542
Erlotinibe para câncer de pulmão de células não pequenas	R\$ 26.631
Cetuximabe no câncer colorretal metastático com metástases hepáticas exclusivas (2013)	R\$ 33.032
Vacina contra HPV na prevenção de câncer de colo do útero	R\$ 33.099
Cinacalcete para tratamento de pacientes com hiperparatireoidismo secundário (2013)	R\$ 34.063
Indacaterol para o tratamento de DPOC	R\$ 37.853
Paricalcitol em hiperparatireoidismo secundário (HPTS) associado à insuficiência renal crônica	R\$ 39.017
Cinacalcete para o tratamento de pacientes com hiperparatireoidismo em diálise (2015)	R\$ 39.172
Bevacizumabe para o Tratamento de Câncer de Colo de Útero Persistente, Recorrente ou Metastático	R\$ 44.529
Sistema AngelMed Guardian para o Monitoramento Ambulatorial de Isquemia do Miocárdio	R\$ 67.016
Temozolomida para o tratamento adjuvante de pacientes portadores de Gliomas de Alto Grau	R\$ 69.375
Everolimo para tratamento do câncer de mama avançado na pós menopausa	R\$ 71.484
Implante por Cateter de Bioprótese Valvar Aórtica (TAVI) para o Tratamento Estenose Valvar Aórtica Grave	R\$ 72.520
Natalizumabe para Esclerose Múltipla Remitente Recorrente em segunda linha de tratamento	R\$ 89.224
Cetuximabe no câncer colorretal metastático com metástases hepáticas exclusivas (2015)	R\$ 109.236
Cetuximabe no Tratamento do Câncer de Cabeça e Pescoço Recidivado/Metastático	R\$ 228.193
Canaquinumabe - Síndromes Periódicas Associadas à Criopirina	R\$ 455.678
Pegvisomanto para o tratamento da Acromegalia (2013)	R\$ 823.170

Tecnologia e indicação	ICER por QALY
Calcipotriol + dipropionato de betametasona no tratamento da psoríase	Dominante
CoaguChek® XS no monitoramento do INR em pacientes recebendo tratamento com varfarina	Dominante
ECMO no Suporte de Pacientes com Insuficiência Respiratória	Dominante
Ranelato de estrôncio no tratamento da osteoporose pós-menopausa	Dominante
Ranibizumabe para Degeneração Macular Relacionada à Idade (2012)	Dominante
Ranibizumabe para Degeneração Macular Relacionada à Idade (2015)	Dominante
Hidroxocobalamina no tratamento de intoxicações por cianeto	R\$ 2.126
Fingolimode para o tratamento da Esclerose Múltipla (2012)	R\$ 4.261
Dexrazoxano na prevenção de cardiotoxicidade causada por antraciclina em crianças	R\$ 7.294
Cateter Balão Farmacológico no tratamento da reestenose coronariana intra-stent	R\$ 11.539
Ticagrelor para prevenção de eventos em pacientes com síndrome coronariana	R\$ 15.392
Rituximabe para o tratamento de linfoma não-Hodgkin de células B, folicular, CD20 positivo	R\$ 15.444
Dolutegravir sódico para 3ª linha de tratamento da infecção pelo HIV	R\$ 29.197
Erlotinibe para câncer de pulmão de células não pequenas	R\$ 37.936
Omalizumabe para o tratamento da asma alérgica grave	R\$ 53.890
Levetiracetam como terapia adjuvante em pacientes com epilepsia mioclônica juvenil resistentes à monoterapia	R\$ 58.294
Insulinas análogas de ação rápida para Diabetes Mellitus Tipo 1	R\$ 61.551
Fingolimode para o tratamento da Esclerose Múltipla (2014)	R\$ 66.592
Fingolimode no tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente após falha terapêutica com betainterferona ou glatirâmer	R\$ 77.095
Sistema AngelMed Guardian para o Monitoramento Ambulatorial de Isquemia do Miocárdio	R\$ 82.840
Radioterapia Intraoperatória de Tumores de Mama	R\$ 100.528
Everolimo para tratamento do câncer de mama avançado na pós menopausa	R\$ 110.757
Fumarato de dimetila no tratamento da esclerose múltipla remitente-recorrente	R\$ 144.355
Trastuzumabe para o tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha de tratamento	R\$ 172.460
Esfíncter urinário artificial na incontinência urinária masculina grave pós-prostatectomia	R\$ 179.000
Natalizumabe para Esclerose Múltipla Remitente Recorrente em segunda linha de tratamento	R\$ 199.617
Pegvisomanto para o tratamento da Acromegalia (2013)	R\$ 236.399
Souvenaid® para Doença de Alzheimer	R\$ 399.075
Radioterapia de Intensidade Modulada (IMRT) para Tumores de Cabeça e Pescoço	R\$ 574.087

Valor do impacto orçamentário

- Incorporadas: valores oscilando entre economia de recursos e R\$ 404 milhões em 5 anos;
- Negadas: valor mínimo é de impacto negativo, em 4 tecnologias, e o máximo é de cerca de 4 bilhões de reais.



Posicionamentos CONITEC: 2012-2016

- Em nenhuma tecnologia incorporada foi dito claramente que o ICER foi considerado “custo-efetivo”.
- Nas tecnologias negadas, em apenas 7 havia sido dito que o ICER era pouco custo-efetivo.
- Em 6 delas, valores acima de R\$ 100.000/QALY ou AVG
- Única com valor mais baixo foi de omalizumab para asma – ICER = R\$ 53.890 (ano = 2016) - *“Ademais, os dados econômicos apresentados possuem limitações importantes em sua construção, podendo determinar uma tecnologia potencialmente pouco custo-efetiva”*



Posicionamentos CONITEC: 2017

- “O plenário considerou que o fingolimode não se apresenta como uma opção custo-efetiva para a indicação solicitada de primeira falha terapêutica no tratamento da esclerose múltipla remitente-recorrente” (março de 2017, ICER = R\$ 77.000 por QALY)
- “No caso-base, a RCUI foi de R\$ 58.294 por ano de vida ajustada pela qualidade” / “O demandante apresentou uma análise da terapia adjuvante com levetiracetam que demonstrou ser custo-efetiva” (julho de 2017)
- “A RCEI foi de R\$171.486,00/AVAQ. Dessa forma, o tratamento com trastuzumabe não seria custo-efetivo sobre um limiar de três PIB/capita.” (abril de 2017)



Discussão

- Há poucas tecnologias incorporadas no Brasil que tem ICER calculado com metodologia apropriada e que usou R\$/QALY ou R\$/AVG;
- Os valores mais altos de tecnologias incorporadas são expressivos
- Não temos um limiar visível baseado em decisões da CONITEC → ICERs com pouca credibilidade
- Mesmo que houvesse tal indicação, não necessariamente seria um ICER adequado → replicá-lo poderia ser simplesmente uma perpetuação de uma distorção, caso esse valor esteja acima da eficiência média do sistema.

