

available at www.sciencedirect.comjournal homepage: www.elsevier.com/locate/jval

Análise de Custo-Efetividade da Sinvastatina versus Atorvastatina na Prevenção Secundária de Eventos Cardiovasculares no Sistema Único de Saúde Brasileiro

Denizar Vianna Araujo, MD, PhD^{1,*}, Camila Pepe Ribeiro de Souza, MSc¹, Luciana Ribeiro Bahia, MD, PhD¹, Helena Cramer Veiga Rey, MD, MSc², Braulio dos Santos Junior, MD², Bernardo Rangel Tura, MD, PhD², Otavio Berwanger, MD, PhD³, Anna Maria Buehler, PhD³, Marcus Tolentino Silva, MSc⁴

¹Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, Brazil; ²Instituto Nacional de Cardiologia do Ministério da Saúde Rio de Janeiro, Brazil;

³Instituto de Ensino e Pesquisa do Hospital do Coração - IEP-Hcor, São Paulo, Brazil; ⁴Departamento de Ciência e Tecnologia (DECT) do Ministério da Saúde Brasília, Brazil

ABSTRACT

Objective: The objective of this study is to perform an economic evaluation analyzing the treatment with atorvastatin and simvastatin in comparison to placebo treatment, within the Brazilian Public Health-care System (SUS) scenario, for patients with high risk of cardiovascular disease; analyzing if the additional cost related to statin treatment is justified by the clinical benefits expected, in terms of cardiovascular event and mortality reduction. **Methods:** Cardiovascular event risk and mortality risk were used as outcomes. Statin efficacy at LDL-c and cardiovascular events levels lowering data was obtained from a systematic review of literature. A decision analytic model was developed to perform a cost-effectiveness analysis comparing atorvastatin 10mg/day and simvastatin 40mg/day to placebo treatment in patients with dyslipidemia in Brazil. The target population of this study was a hypothetical cohort of men and women with a mean age of 50 years old and high risk of cardiovascular disease. The model includes only direct costs obtained from Ambulatory and Hospital Information System and Price Database of Brazilian Ministry of Health. The comparative cost-effectiveness analysis itself was done through Excel spreadsheets covering a 5 -years time horizon. **Results:** The result shows that atorvastatin 10mg/day in comparison

to placebo has higher cost with higher effectiveness in the time horizon of 5 years (Incremental Cost Effectiveness Ratio of R\$ 433.065,05 per life year gained). In this scenario atorvastatin is not cost effective in comparison to placebo. The simvastatin 40mg/day appears to be a strategy with lower cost and higher effectiveness in comparison to placebo, in the time horizon analyzed (5 years). In the multivariate probabilistic sensitivity analysis, simvastatin showed 53% of the results in the quadrant with greater effectiveness and lower cost. **Conclusions:** This study is an important tool for public decision makers. The study can be used in the decision process of increasing cardiovascular disease treatment access with budgetary sustainability for Ministry of Health. In comparison to placebo, the results show that simvastatin is a cost saving strategy while atorvastatin is not cost effective.

Palabras Claves: cardiovascular disease, cholesterol lowering, cost-effectiveness, secondary prevention, statin therapy.

Copyright © 2011, International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR). Published by Elsevier Inc.

Introdução

A doença cardiovascular de etiologia isquêmica (DCV) é responsável por expressiva carga de morbi-mortalidade na população brasileira [1]. Em estudo multicêntrico brasileiro com 81.262 indivíduos, 40% da amostra avaliada apresentava níveis de colesterol superior a 200 mg/dl e 13 % níveis superiores a 240mg/dl [2]. No Brasil, o gasto do setor público com as estatinas, no ano 2009, foi de cerca de R\$ 92 milhões, sendo que, deste valor, 96% representou o gasto somente com a atorvastatina [3].

O objetivo deste estudo foi à elaboração de análise de custo-efetividade da sinvastatina e atorvastatina versus placebo para o cenário do Sistema Único de Saúde (SUS) em pacientes com alto risco de DCV.

Métodos

Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados.

Crerios de elegibilidade

Estudos

Ensaios clínicos randomizados controlados de estatinas em pacientes com alto risco de eventos cardiovasculares, sem limites de data de publicação ou idioma.

Conflicts of interest: The authors have indicated that they have no conflicts of interest with regard to the content of this article.

Título resumido: Cost-effectiveness of statins in Brazil.

* Autor de Correspondência: Denizar Vianna Araujo - Avenida Visconde de Albuquerque, nº 1400/501 - Leblon, Rio de Janeiro, Brazil 22450-000; Tel: +55 21 8871-6249; Fax: +55 21 2274-0856.

E-mail: denizarvianna@gmail.com.

1098-3015/\$36.00 – see front matter Copyright © 2011, International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR).

Published by Elsevier Inc.

doi:10.1016/j.jval.2011.05.024

Participantes

Adultos com doença arterial coronariana, cerebral ou periférica, ou Diabetes Mellitus.

Intervenções

Atorvastatina e sinvastatina, comparadas com placebo.

Desfechos

1) Eficácia: evento cardiovascular [morte, Infarto Agudo do Miocárdio (IAM), Acidente Vascular Cerebral (AVC) ou revascularização miocárdica cirúrgica ou percutânea], e 2) Segurança: efeitos adversos (mialgia, miopatia, rabdomiólise, hepatopatia ou insuficiência hepática) ou interrupção do tratamento.

Exclusão

Artigos com violação do sigilo de alocação, tempo de seguimento inferior a 24 meses ou perda superior a 20%.

Fontes de informação

MEDLINE, Embase, LILACS, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Clinical Trials, Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness. As buscas em bases de dados foram atualizadas até dezembro de 2008.

Estratégia de busca da literatura (Vocabulário controlado OR Termo livre de cada medicamento) AND Filtro para ensaios clínicos

Os filtros para ensaios clínicos utilizados foram: 1) MEDLINE: filtro da Cochrane Collaboration [4]; 2) LILACS: filtro da Cochrane Collaboration adaptado por Castro et al [5,6]; and 3) Embase: filtro sensível do Hedges Team [7].

Seleção dos estudos

Dois investigadores independentes selecionaram os artigos e as discordâncias foram resolvidas por um terceiro investigador.

Qualidade dos estudos

Os aspectos metodológicos analisados foram: sigilo da lista de alocação, procedimento de geração da randomização, mascaramento da alocação, perda de seguimento e análise por intenção de tratamento. O escore de Jadad [8] foi calculado para cada ensaio.

Análise dos dados

Foi utilizado risco relativo como medida de efeito. Foi realizada metanálise de efeitos aleatórios pelo método de DerSimonian e Laird [9], com ponderação pelo inverso da variância. A heterogeneidade entre os estudos foi analisada pelos testes Q de Cochran e I [10]. Na presença de heterogeneidade significativa foi realizada meta-regressão; quando a origem da heterogeneidade foi identificada, realizou-se estratificação da metanálise. O risco de viés foi avaliado informalmente pela inspeção do gráfico de funil e formalmente pelo teste de Egger [11]. Os programas utilizados para a análise foram o Stata versão 11 (StataCorp, 2009) e o R versão 2.10.1 (The R Foundation for Statistical Computing, 2009).

Delineamento do modelo de custo-efetividade

Perspectiva e horizonte de tempo do estudo

A perspectiva adotada foi a do SUS. O horizonte de tempo analisado no caso base foi de cinco anos. Este foi o maior intervalo temporal encontrado em ensaios clínicos controlados randomizados com estatinas.

Dados probabilísticos

O risco de ocorrência do IAM fatal e não fatal, AVC fatal e não fatal, revascularização e mortalidade por qualquer causa nos pacientes sem tratamento com estatina foi obtido do ensaio clínico Heart Protection Study (HPS) [12].

Os riscos relativos e os riscos esperados no grupo em tratamento com sinvastatina e atorvastatina estão apresentados na Tabela 1 o Material Suplementar: doi:10.1016/j.jval.2011.05.024.

Como este modelo contemplou horizonte de tempo de cinco anos com ciclos de duração anual, foi necessário transformar estas taxas de cinco anos em taxas anuais. Para obter a taxa média anual de evento utilizou-se a fórmula abaixo [13]:

$$tp_1 = 1 - (1 - tp_t)^{1/t}$$

onde:

tp1 = taxa de evento a ser obtida no ciclo de 1 ano

tp_t = taxa total durante o período t

t = período em que está apresentada a taxa total

Tipos e unidades de custos

O custo de aquisição das estatinas foi disponibilizado pelo Departamento de Assistência Farmacêutica (DAF) do Ministério da Saúde, com base no preço médio de cada um dos medicamentos nas últimas compras praticadas pelos hospitais da rede pública, no ano 2009, ponderado pela quantidade de comprimidos adquiridos. Sinvastatina, R\$ 0,10 por comprimido de 40 mg/dia, custo anual de R\$ 36,50. Atorvastatina, R\$ 2,32 por comprimido de 10 mg/dia, custo anual de R\$ 846,80.

Os custos unitários dos exames laboratoriais e de imagem, consultas médicas e fisioterapia foram obtidos do software Sigtag Desktop (Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS), com valores baseados na competência de junho de 2009.

O custo do episódio de IAM e o custo anual de acompanhamento ambulatorial foram obtidos do estudo de Ribeiro et al. [14] para o ano de 2002 e ajustados pela inflação de saúde [15], sendo R\$ 2.111,71 para o tratamento hospitalar e R\$ 2.523,88 para o acompanhamento ambulatorial anual.

O custo do episódio de AVC, no cenário brasileiro, foi obtido do estudo de Cristensen et al. [16] para o ano de 2007. O estudo publicou o custo em dólar, convertendo os valores em Reais para esta moeda através do Purchasing Power Parity (PPP) do ano de 2005 [17]. Assim, convertemos o valor publicado em Dólar para Real usando esta mesma taxa de conversão e ajustamos o valor pela taxa de inflação de saúde [15]. O custo do episódio agudo considerado foi de R\$ 2.994,94.

O custo da cirurgia de revascularização cirúrgica do miocárdio considerado foi obtido do estudo de Girardi et al. [18] para o ano de 2006 e ajustados pela inflação de saúde [15]. O custo de cirurgia de revascularização do miocárdio considerado no modelo foi de R\$ 7.201,59.

O reembolso do procedimento de angioplastia coronariana com implante de stent no SUS foi de R\$ 4.297,11. Foram realizados 62.488 procedimentos de revascularização do miocárdio (RVC) em 2007 no SUS (último ano com dados compilado disponíveis no DATASUS). Do total, angioplastia coronariana representou 66% dos procedimentos (41.144) e cirurgia de revascularização do miocárdio 34% (21.344). O valor final ponderado do desfecho RVC foi de R\$ 5.284,63.

A conduta de tratamento para o acompanhamento dos pacientes após evento foi obtida do primeiro consenso brasileiro do tratamento da fase aguda do AVC [19]. Os itens de custo foram valorados pelo SIGTAP conforme descrito no item anterior. O custo do 1º ano foi de R\$ 1.901,84. O custo de acompanhamento nos anos seguintes, correspondeu a uma consulta médica a cada 2 meses, totalizando R\$ 60,00 ao ano.

Desenho do modelo

Para o desenvolvimento do modelo foram elaboradas duas comparações:

- Tratar com sinvastatina (40mg/dia) versus placebo;
- Tratar com atorvastatina (10mg/dia) versus placebo.

Os ciclos do modelo de Markov ocorreram em intervalos de 1 ano. Os pacientes entraram no modelo em um único estado: como paciente de alto risco cardiovascular. Deste estado, com o passar de um ciclo, os pacientes poderiam permanecer, morrer por outras causas que não um evento cardiovascular (estado 'Morte por outras causas') ou transitar para quatro outros estados de acordo com as probabilidades de transição definidas. Estes estados foram:

- Pós IAM não fatal
- Pós AVC não fatal
- Pós Revascularização do miocárdio
- IAM fatal
- AVC fatal

A Figura 1 o Material Suplementar: [doi:10.1016/j.jval.2011.05.024](https://doi.org/10.1016/j.jval.2011.05.024) sumariza a representação esquemática dos estados do modelo de Markov.

Foi utilizada taxa de desconto de 5% ao ano.

Resultados

Sinvastatina versus placebo

Os resultados de efetividade e custo da sinvastatina versus placebo estão apresentados na Tabela 2 o Material Suplementar: [doi:10.1016/j.jval.2011.05.024](https://doi.org/10.1016/j.jval.2011.05.024).

Observa-se que o custo total de tratamento com sinvastatina é inferior ao custo do tratamento com placebo no horizonte de tempo analisado. Em relação à eficácia, a sinvastatina apresentou um perfil melhor que o grupo em tratamento com placebo (cenário dominante).

Atorvastatina versus placebo

Os resultados de efetividade e custo da atorvastatina versus placebo estão apresentados na Tabela 3 o Material Suplementar: [doi:10.1016/j.jval.2011.05.024](https://doi.org/10.1016/j.jval.2011.05.024).

Nota-se que o custo total de tratamento com atorvastatina é superior ao custo do tratamento com placebo no horizonte de tempo analisado. Em relação à eficácia, a atorvastatina apresentou um perfil melhor que o grupo em tratamento com placebo, exceto em relação ao IAM fatal, pois em nenhum estudo clínico que comparou atorvastatina com placebo foi apresentado este desfecho isolado, apenas combinado ao número de eventos não fatais. Os resultados da razão de custo-efetividade estão apresentados na Tabela 4 o Material Suplementar: [doi:10.1016/j.jval.2011.05.024](https://doi.org/10.1016/j.jval.2011.05.024).

Análise de sensibilidade probabilística multivariada

A análise de sensibilidade probabilística considerou variações de diversos parâmetros por vez, e foi realizada através da atribuição de uma distribuição apropriada para cada um dos parâmetros analisados, apresentados na Tabela 5 o Material Suplementar: [doi:10.1016/j.jval.2011.05.024](https://doi.org/10.1016/j.jval.2011.05.024).

A análise de sensibilidade probabilística foi calculada com 1.000 simulações. Os resultados foram avaliados e classificados em: Quadrante 1 (efetividade incremental > 0 e custo incremental > 0); Quadrante 2 (efetividade incremental < 0 e custo incremental > 0); Quadrante 3 (efetividade incremental < 0 e custo incremental < 0) e Quadrante 4 (efetividade incremental > 0 e custo incremental < 0).

Sinvastatina versus placebo

Os resultados estão apresentados na Figura 2 o Material Suplementar: [doi:10.1016/j.jval.2011.05.024](https://doi.org/10.1016/j.jval.2011.05.024). Cem por cento dos resultados ficaram posicionados no Quadrante 3. Conclui-se pela análise do gráfico acima, que assumindo um Willingness to Pay (WTP) de sessenta mil reais, temos os resultados de todas as iterações simuladas dentro do limite estabelecido ($RCEI < R\$60.000$).

Lembramos que nesta análise uma efetividade incremental < 0 representa uma redução no número de eventos. Assim, temos no Quadrante 3 um cenário onde o tratamento com sinvastatina apresenta um perfil melhor que o grupo em tratamento com placebo (redução de eventos) e com relação aos custos, o tratamento com sinvastatina tem um custo inferior ao tratamento com placebo.

Atorvastatina versus placebo

Os resultados estão apresentados na Figura 3 o Material Suplementar: [doi:10.1016/j.jval.2011.05.024](https://doi.org/10.1016/j.jval.2011.05.024), com 100% dos resultados situados no Quadrante 2. Conclui-se pela análise do gráfico acima, que assumindo um Willingness to Pay (WTP) de sessenta mil reais, temos os resultados de todas as iterações simuladas dentro do limite estabelecido ($RCEI < R\$60.000$).

Lembramos que nesta análise uma efetividade incremental < 0 representa uma redução no número de eventos. Assim, temos no Quadrante 2 um cenário onde o tratamento com atorvastatina apresenta um perfil melhor que o grupo em tratamento com placebo (redução de eventos) e com relação aos custos, o tratamento com atorvastatina tem um custo superior ao tratamento com placebo.

A Figura 4 o Material Suplementar: [doi:10.1016/j.jval.2011.05.024](https://doi.org/10.1016/j.jval.2011.05.024) apresenta o resultado da análise de sensibilidade univariada do custo unitário do comprimido de 10mg de atorvastatina. Observa-se que para que o custo total do tratamento com atorvastatina seja equivalente ao custo total do tratamento com placebo, o custo unitário de um comprimido de atorvastatina é de R\$0,13; inferior ao valor real deste medicamento. Conclui-se que se o comprimido de 10mg de atorvastatina for adquirido por um custo inferior a R\$0,13, temos um resultado onde o tratamento com a atorvastatina é dominante em comparação ao tratamento com placebo.

Como pode ser observado na Figura 5 o Material Suplementar: [doi:10.1016/j.jval.2011.05.024](https://doi.org/10.1016/j.jval.2011.05.024), o parâmetro que mais influenciou o resultado de custo-efetividade foi o custo de aquisição da atorvastatina.

Conclusão

O tratamento da dislipidemia com atorvastatina 10mg/dia é mais efetivo, mas requer custo incremental em comparação ao placebo. A sinvastatina 40mg/dia mostrou ser uma estratégia de menor custo e maior efetividade, em comparação ao placebo, em todos os desfechos analisados.

A análise de sensibilidade probabilística mostrou que, assumindo um Willingness to Pay (WTP) de sessenta mil reais por desfecho evitado, obteve-se todos os resultados das iterações simuladas superiores ao limite estabelecido ($RCEI < R\$60.000$ por desfecho evitado) para a análise que compara atorvastatina ao placebo e todos os 1.000 resultados abaixo deste limite para a análise que compara sinvastatina ao placebo.

Fontes de financiamento: CNPq - Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (The National Council for Scientific and Technological Development).

Material Suplementar

O material suplementar que acompanha este artigo pode ser encontrado na versão na linha como um hiperlink no [doi:10.1016/j.jval.2011.05.024](https://doi.org/10.1016/j.jval.2011.05.024), ou se cópia impressa do artigo, em

www.valueinhealthjournal.com/issues (Selecione: volume, número e artigo).

REFERÊNCIAS

- [1] Araújo DV, Ferraz MB. Impacto Econômico do Tratamento da Cardiopatia Isquêmica Crônica no Brasil. O Desafio da Incorporação de Novas Tecnologias Cardiovasculares. *Arq Bras Cardiol* 2005;85:1–2.
- [2] Martinez TL, Santos RD, Armaganijan D et al. National alert campaign about increased cholesterol. determination of cholesterol levels in 81,262 Brazilians. *Arq Bras Cardiol* 2003;80:635–38.
- [3] Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde, Ano IV, n° 9, setembro de 2009. Disponível em: <http://200.214.130.94/rebrats/Publicacoes.html>. [Acesso em 17 de Janeiro de 2010].
- [4] The Cochrane Collaboration. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions v. 4.2.6. Disponível em: <http://www.cochrane.org/sites/default/files/uploads/Handbook4.2.6Sep2006.pdf>. [Acesso em 12 de Agosto de 2009].
- [5] Castro AA, Clark OA, Atallah AN. Optimal Search Strategy for Clinical Trials in the Latin American and Caribbean Health Science Literature Database (LILACS). *Sao Paulo Med J/ Rev Paul Med* 1997;115:1423–6.
- [6] Castro AA, Clark OA, Atallah AN. Optimal search strategy for clinical trials in the Latin American and Caribbean Health Science Literature Database (LILACS database): Update [Letter]. *Sao Paulo Med J/Rev Paul Med* 1999;117:138–9.
- [7] Wong SS-L, Wilczynski NL, Haynes RB. Developing optimal search strategies for detecting clinically sound treatment studies in EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006;94:41–7.
- [8] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17:1–12.
- [9] DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7:177–88.
- [10] National Cholesterol Education Program. Final report of the expert panel Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). NIH Pub. No. 02-5215. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute 2002;284.
- [11] Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *Br Med J* 1997;315:629–34.
- [12] Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7–22.
- [13] Briggs A, Sculpher M. An introduction to markov modelling for economic evaluation. *Pharmacoeconomics* 1998;13:397–409.
- [14] Ribeiro RA, Mello RG, Melchior R, et al. Custo Anual do Manejo da Cardiopatia Isquêmica Crônica no Brasil. *Perspectiva Pública e Privada. Arq Bras Cardiol* 2005;85:3–8.
- [15] Fundação Instituto de Pesquisas Econômicas: FIPE. Disponível em: www.fipe.org.br. [Acesso em 2009 January 23].
- [16] Christensen MC, Valiente R, Silva GS, et al. Acute Treatment Costs of Stroke in Brazil. *Neuroepidemiology* 2009;32:142–9.
- [17] World Bank. Purchasing Power Parity: PPP. Disponível em: <http://siteresources.worldbank.org/ICPINT/Resources/summary-tables.pdf>. [Acesso em 06 de Abril de 2009].
- [18] Girardi PBMA, Hueb W, Nogueira CRSR, et al. Custos comparativos entre a revascularização Miocárdica com e sem Circulação Extracorpórea. *Arq Bras Cardiol* 2008;91:369–76.
- [19] Sociedade Brasileira de Doenças Cerebrovasculares. Primeiro Consenso Brasileiro do tratamento da fase aguda do Acidente Vascular Cerebral. *Arq Neuropsiquiatr* 2001;59:972–80.