

Evidências, economia da saúde e biológicos

DRA. PATRICIA MEDINA

Evidências – Campinas/SP



FÓRUM

Unimed | 
Rio



FÓRUM

Unimed
Rio

Evidências são diferentes quanto à sua confiabilidade





Evidências são diferentes quanto à sua confiabilidade

Revisão sistemática

A pyramid diagram illustrating the hierarchy of evidence. The pyramid is light green and is divided into five horizontal sections. Each section contains a text box with a colored border. From top to bottom, the sections are: 1. Revisão sistemática (yellow border), 2. Estudo randomizado (green border), 3. Coorte controlado (blue border), 4. Séries de casos (purple border), and 5. Mecanismo da doença (purple border).

Estudo randomizado

Coorte controlado

Séries de casos

Mecanismo da doença



Pergunta bem formulada

P

- Paciente, características

I

- Intervenção

C

- Comparador

O

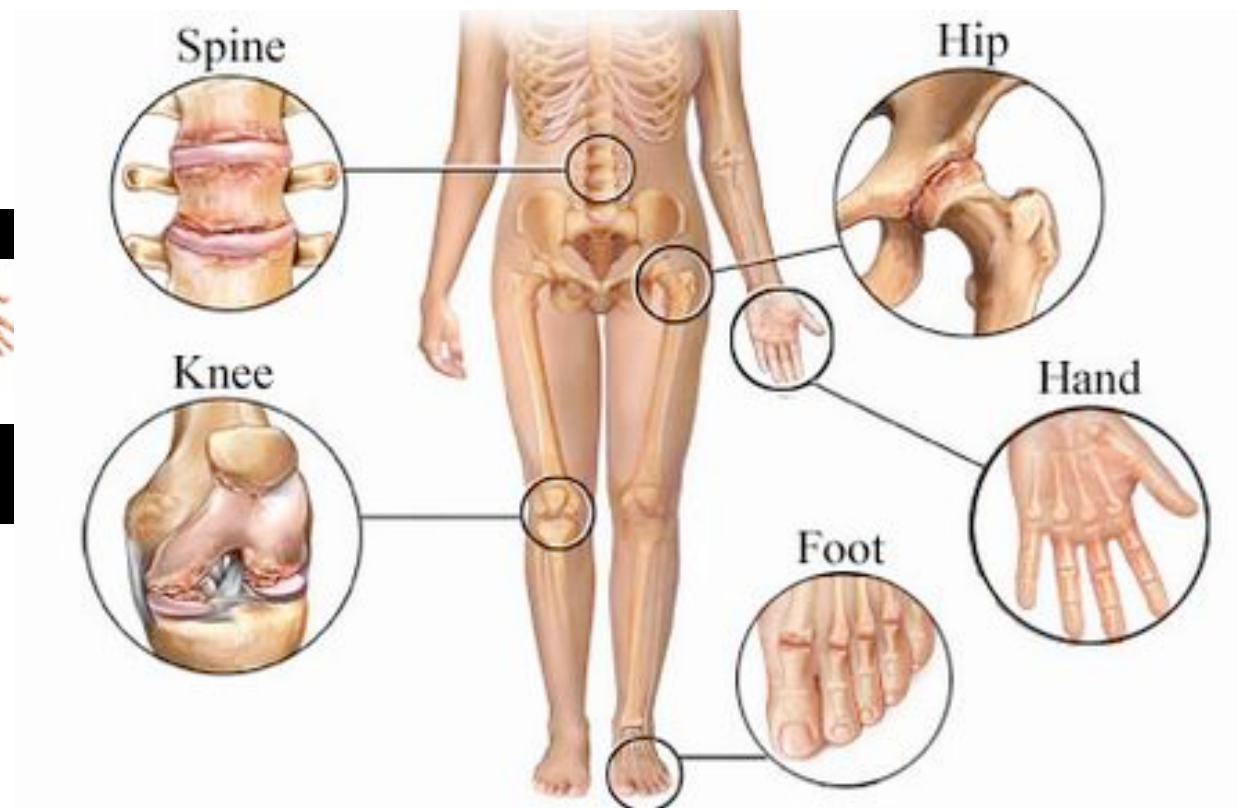
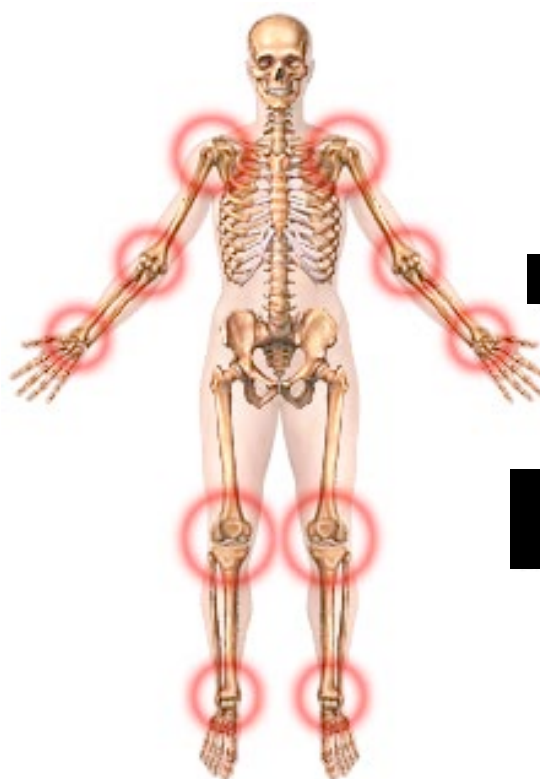
- Outcome (desfecho, resultado clínico)



FÓRUM

Unimed
Rio

Diagnóstico correto





Diagnóstico correto

Table 3. The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis

	Score
Target population (Who should be tested?): Patients who	
1) have at least 1 joint with definite clinical synovitis (swelling)*	
2) with the synovitis not better explained by another disease†	
Classification criteria for RA (score-based algorithm: add score of categories A–D; a score of $\geq 6/10$ is needed for classification of a patient as having definite RA)‡	
A. Joint involvement§	
1 large joint¶	0
2–10 large joints	1
1–3 small joints (with or without involvement of large joints)#	2
4–10 small joints (with or without involvement of large joints)	3
>10 joints (at least 1 small joint)**	5
B. Serology (at least 1 test result is needed for classification)††	
Negative RF <i>and</i> negative ACPA	0
Low-positive RF <i>or</i> low-positive ACPA	2
High-positive RF <i>or</i> high-positive ACPA	3
C. Acute-phase reactants (at least 1 test result is needed for classification)‡‡	
Normal CRP <i>and</i> normal ESR	0
Abnormal CRP <i>or</i> abnormal ESR	1
D. Duration of symptoms§§	
<6 weeks	0
≥ 6 weeks	1

Diagnóstico correto

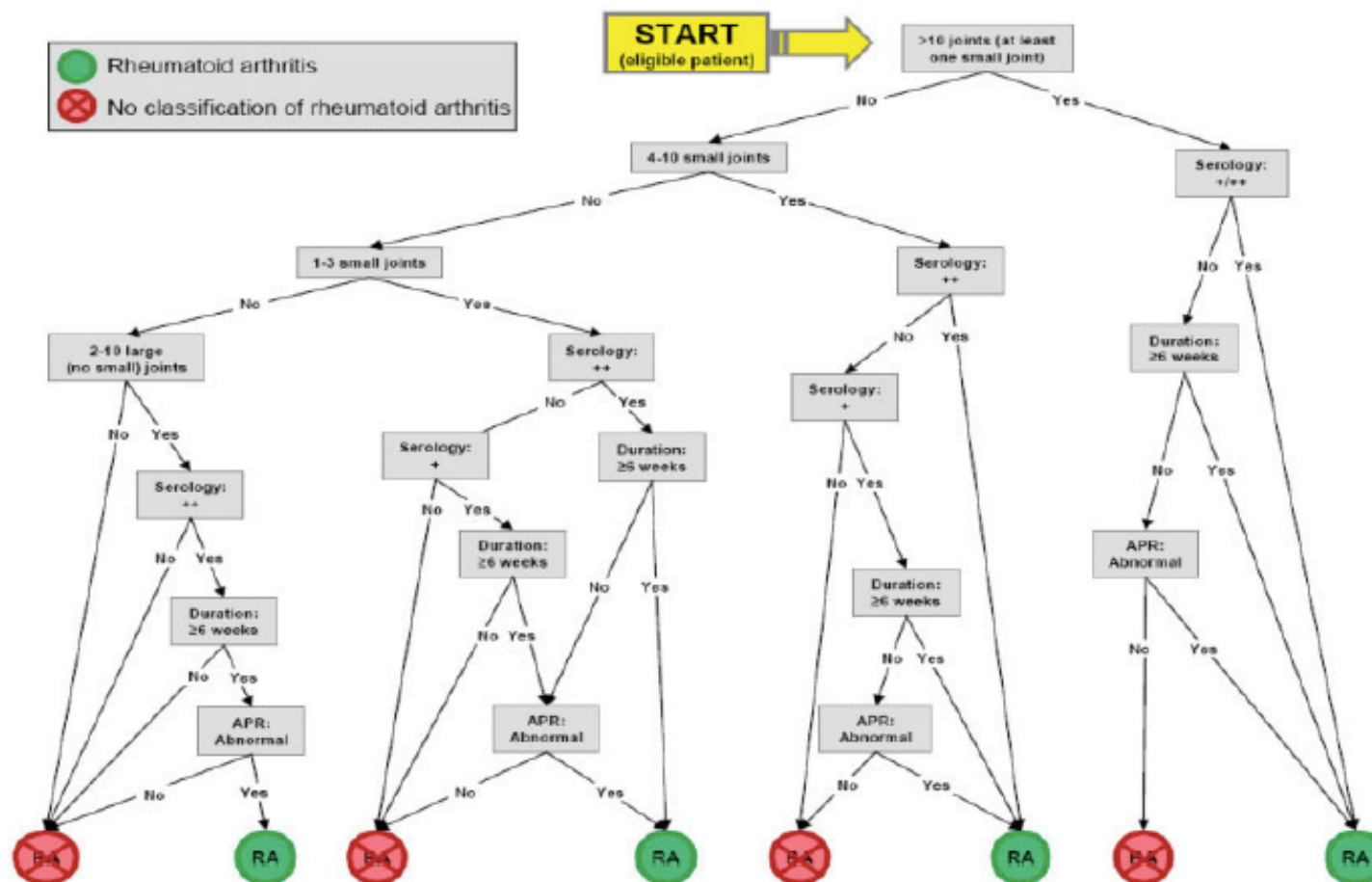


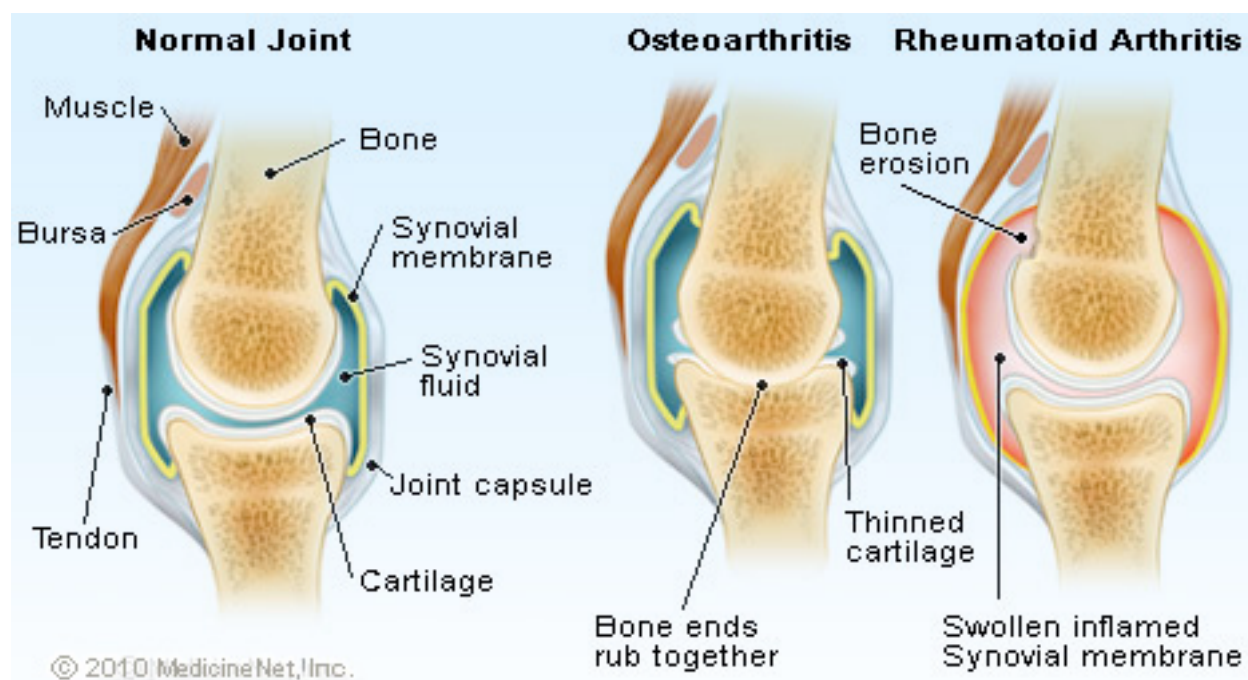
Figure 1. Tree algorithm for classifying definite rheumatoid arthritis (RA) (green circles) or for excluding its current presence (red circles) among those who are eligible to be assessed by the new criteria. APR = acute-phase response. Serology: + = low-positive for rheumatoid factor (RF) or anti-citrullinated protein antibody (ACPA); serology: ++ = high-positive for RF or ACPA; serology: +/+ = serology either + or ++. See footnotes to Table 3 for further explanation of categories.



FÓRUM

Unimed
Rio

Diagnóstico diferencial



Normal and Arthritic Joints

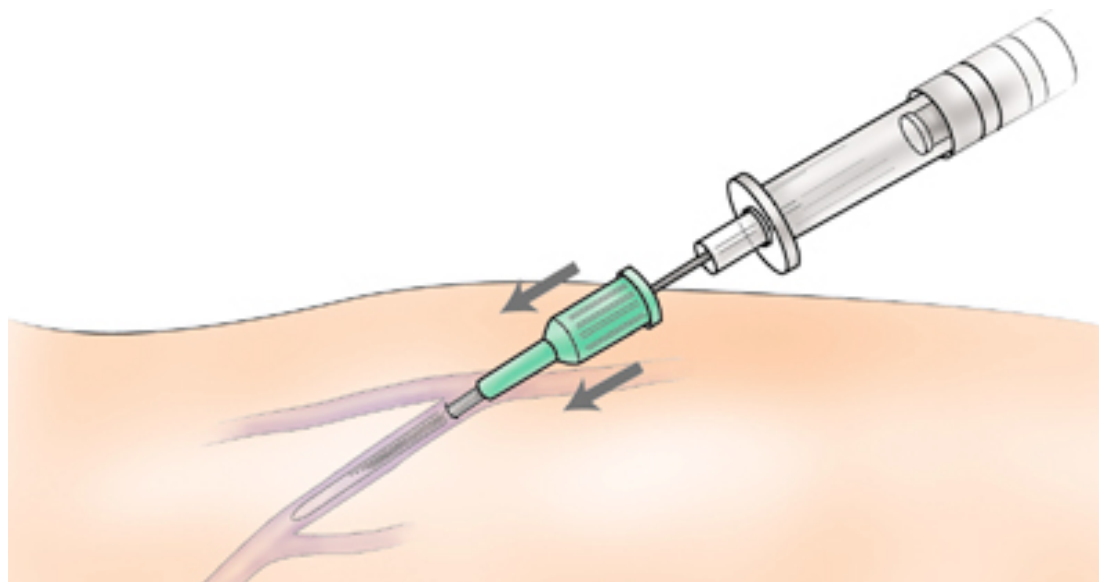


FÓRUM

Unimed
Rio

Vias de aplicação

- EV
- SC
- Orais chegando por aí em breve...



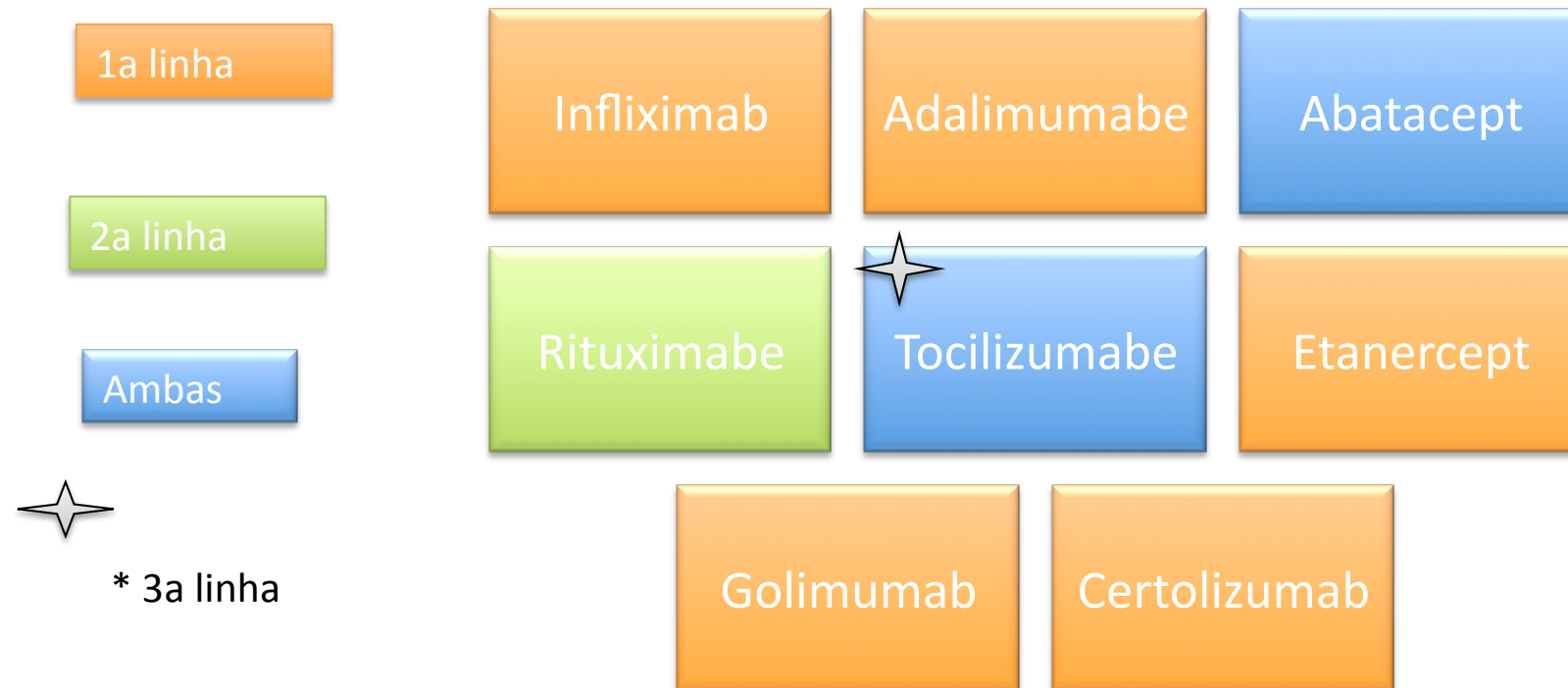


Linhas de tratamento

De uma forma geral, biológicos não são drogas de primeira escolha.
Sequência de utilização importa (muito!)



Ex: AR





Análise crítica

- Atenção aos desfechos clinicamente relevantes
 - POE – patient oriented end points
- Atenção a Mínima Diferença Clinicamente Importante (MCID)*





Unimed 
Rio

Scores de atividade da doença

- Contagem de articulações com edema
- Contagem de articulações dolorosas
- VHS (mm/1ª hora)
- Saúde geral do paciente (VAS, mm)

0 _____ 100mm

Como você se sente em relação a sua artrite? (0= muito bem, 100mm- muito mal)



Cálculo do DAS 28

$0,56 \times \text{V dor 28} + 0,28 \times \text{V edema 28} + 0,70 \times \text{VHS} + 0,014 \times \text{avaliação global}$

VALORES DO DAS 28 (0 a 9,4)

<2,6 = Remissão

$\leq 3,2$ = Baixa atividade

$>3,2$ e $\leq 5,1$ = Moderada atividade

$> 5,1$ = Alta atividade



Scores para Avaliação de resposta ao tratamento

ACR 20 / 50 / 70





Required $\begin{cases} \geq 20\% \text{ improvement in tender joint count} \\ \geq 20\% \text{ improvement in swollen joint count} \end{cases}$
+
 $\geq 20\% \text{ improvement in 3 of following 5:}$
Patient pain assessment
Patient global assessment
Physician global assessment
Patient self-assessed disability
Acute-phase reactant (ESR or CRP)

Disease activity measure	Method of assessment
1. Tender joint count†	ACR tender joint count, an assessment of 28 or more joints. The joint count should be done by scoring several different aspects of tenderness, as assessed by pressure and joint manipulation on physical examination. The information on various types of tenderness should then be collapsed into a single tender-versus-nontender dichotomy.
2. Swollen joint count†	ACR swollen joint count, an assessment of 28 or more joints. Joints are classified as either swollen or not swollen.
3. Patient's assessment of pain	A horizontal visual analog scale (usually 10 cm) or Likert scale assessment of the patient's current level of pain.
4. Patient's global assessment of disease activity	The patient's overall assessment of how the arthritis is doing. One acceptable method for determining this is the question from the AIMS instrument: "Considering all the ways your arthritis affects you, mark 'X' on the scale for how well you are doing." An anchored, horizontal, visual analog scale (usually 10 cm) should be provided. A Likert scale response is also acceptable.
5. Physician's global assessment of disease activity	A horizontal visual analog scale (usually 10 cm) or Likert scale measure of the physician's assessment of the patient's current disease activity.
6. Patient's assessment of physical function	Any patient self-assessment instrument which has been validated, has reliability, has been proven in RA trials to be sensitive to change, and which measures physical function in RA patients is acceptable. Instruments which have been demonstrated to be sensitive in RA trials include the AIMS, the HAQ, the Quality (or Index) of Well Being, the MHIQ, and the MACTAR.
7. Acute-phase reactant value	A Westergren erythrocyte sedimentation rate or a C-reactive protein level.



Artrite reumatóide

- Definição de resposta ao tratamento
 - **ACR 20** / 50 / 70
 - DAS 28: Redução $\geq 1,2$ pontos

Current DAS 28		DAS 28: Difference to initial value		
		$> 1,2$	$> 0,6$ and $\leq 1,2$	$\leq 0,6$
$\leq 3,2$	Inactive	Good improvement	Moderate Improvement	No Improvement
$> 3,2 \leq 5,1$	Moderate	Moderate Improvement	Moderate Improvement	No Improvement
$> 5,1$	Very active	Moderate Improvement	No Improvement	No Improvement

Artrite psoriática

- PsARC - Definição de resposta
 - Redução em 20% na avaliação global feita pelo médico
 - Redução em 20% na avaliação global feita pelo paciente
 - Redução em 30% na contagem de articulações com edema*
 - Redução em 30% na contagem de articulações com dor*

Melhora em ≥ 2 critérios sem piora em nenhum com pelo menos um destes critérios (*) presente



CDAI (Crohn's Disease Activity Index)

Índice de atividade da doença de Crohn	
Número de evacuações líquidas (diariamente por 7 dias)	X 2
Dor abdominal (nenhuma = 0, leve = 1, moderada = 2, intensa = 3)	X 5
Sensação de bem estar (bem = 0, desconfortável = 1, ruim = 2, péssimo = 3, terrível = 4)	X 7
Número de complicações (artrite/artralgia, irite/uveíte, eritema nodoso/pioderma gangrenoso ou estomatite aftosa, fissura/fístula ou abscesso anal, outras fístulas, febre > 37,8°C)	X 20
Uso de difenoxilato ou loperamida (não = 0, sim = 1)	X 30
Massa abdominal (não = 0, questionável = 1, com certeza = 5)	X 10
Hematócrito (homens: 47 – Ht%, mulheres: 42 – Ht%)	X 6
Peso (1 – peso / peso padrão x 100. Adicione ou subtraia segundo o sinal)	X 1
TOTAL	

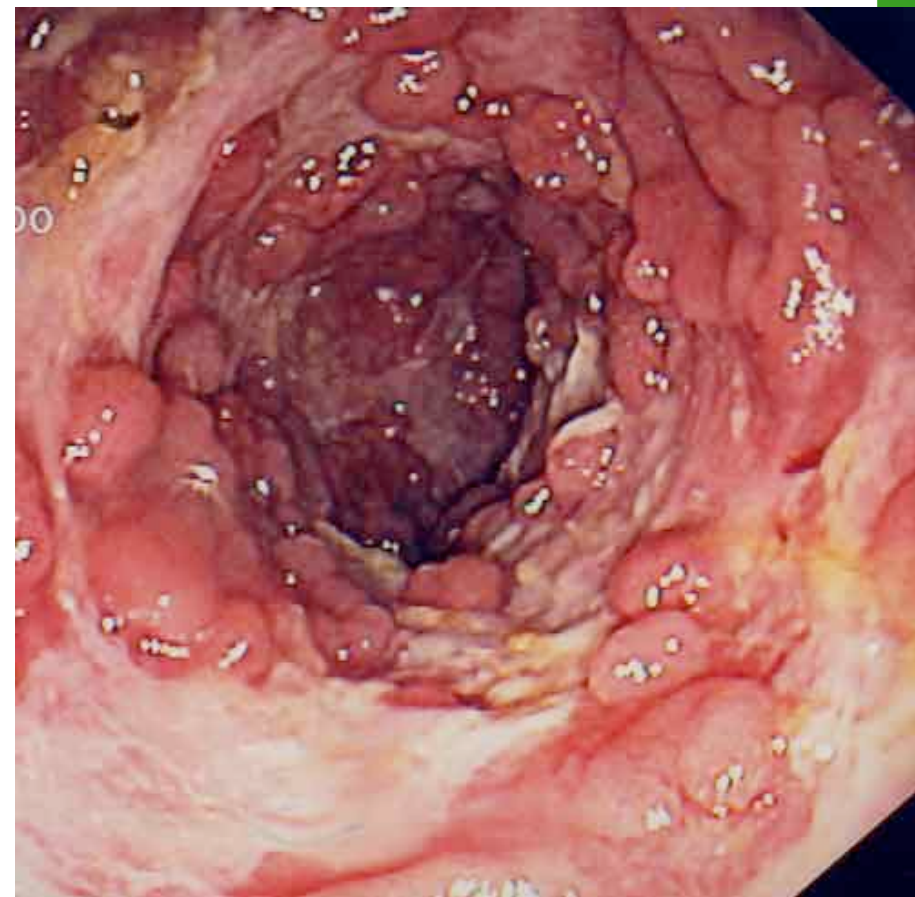


Unimed 
Rio

CDAI

- Remissão: CDAI < 150
- Leve a moderada: entre 150 e 219
- Moderada a grave: entre 220 e 450
- Grave ou fulminante: > 450

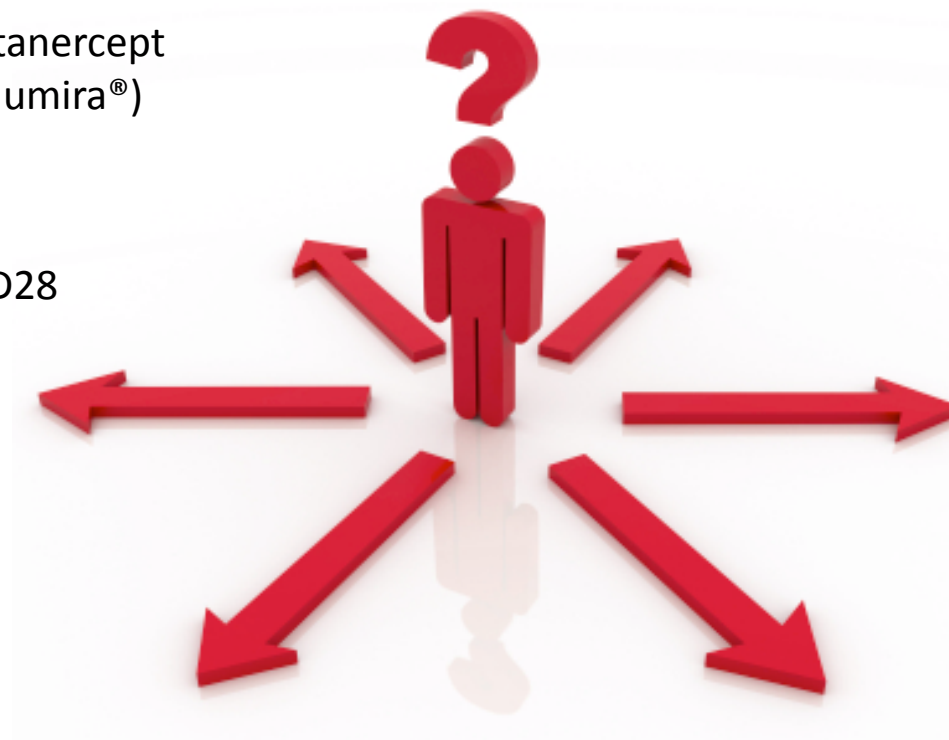
Resposta = Redução $\geq$ 70 pontos





Mecanismo de ação

- Anti-TNF α
 - Infliximab (Remicade[®]), Etanercept (Enbrel[®]), Adalimumab (Humira[®])
- Depletors de Linfócito B
 - Rituximab (Mabthera[®])
- Moduladores da co-estimulação CD86/CD28
 - Abatacept (Orencia[®])
- Anti-receptor de IL-6
 - Tocilizumab (Actemra[®])
- Anti-IL-12/23
 - Ustekinumab (Stelara[®])



Pontos a serem avaliados

- Dose (por peso? independente do peso?)
- Periodicidade entre as aplicações?
- Cobertura somente de endovenosos?
- Tempo de tratamento? Cabe reintrodução?
- Interrupção do tratamento por efeito colateral?
- Substituição por outro biológico em caso de falha?
- Custo do tratamento?
- Segurança/contraindicações





Comparações entre biológicos



ADVERSE EFFECTS OF BIOLOGICS: A NETWORK META-ANALYSIS AND COCHRANE OVERVIEW

Singh Jasvinder A, Wells George A, Christensen Robin, Tanjong Ghogomu Elizabeth, Maxwell Lara, MacDonald John K, Filippini Graziella, Skoetz Nicole, Francis Damian K, Lopes Luciane C, Guyatt Gordon H, Schmitt Jochen, La Mantia Loredana, Weberschock Tobias, Roos Juliana F, Siebert Hendrik, Hershan Sarah, Cameron Chris, Lunn Michael PT, Tugwell Peter, Buchbinder Rachelle

“(All) biologics were associated with statistically significantly higher rates of serious infections, TB reactivation, total AEs and withdrawals due to AE”.



Comparações entre biológicos



Cochrane Database Syst Rev. 2009 Oct 7;(4):CD007848.

Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews.

Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, Tanjong Ghogomu E, Tugwell P.

Medicine, Minneapolis VA Medical Center, 1 Veterans Drive, Rheumatology (111R), Minneapolis, MN, USA, 55417.

“anakinra seemed less efficacious than etanercept, adalimumab and rituximab and etanercept seemed to cause fewer withdrawals due to adverse events than adalimumab, anakinra and infliximab”.



Economia da saúde

- Recursos para custear a saúde são **finitos**
- Administrar recursos escassos da melhor maneira possível





Economia da saúde

- Avaliação sempre dentro de um contexto e com uma determinada perspectiva (relatividade)
- Alguns conceitos





Custo efetividade

- Denominador = ganho em saúde
 - Anos de vida
 - Afastamento do trabalho
 - Casos de cegueira evitados
 - Redução da pressão arterial
 - Etc.
-
- QALY – quality adjusted life years



Custo efetividade diferente em pessoas de 40 e 100kg em drogas peso dependente

Fixa

Peso/ SC

Infliximab

Adalimumabe

Abatacept

Rituximabe

Tocilizumabe

Etanercept

Golimumab

Certolizumab



ICER – Incremental cost-effectiveness ratio

- $ICER = (Custo\ 1 - Custo\ 2) / (Efeito\ 1 - Efeito\ 2)$
- O quanto estou pagando a mais (ou a menos) pelo benefício adicional
- Ex: um novo tratamento custa R\$50.000 a mais para aumentar o benefício em 0,5 QALY – o ICER é de $50.000/0,5=R\$100.000$ por QALY



ICER dos biológicos

Value Health. 2011 Jan;14(1):15-23.

Cost-effectiveness of infliximab for the treatment of active and progressive psoriatic arthritis.

Cummins E, Asseburg C, Punekar YS, Shore E, Morris J, Briggs A, Fenwick E.

McMaster Development Consultants Ltd., Glasgow, Scotland, UK.

The incremental cost-effectiveness ratios for etanercept, adalimumab, and infliximab relative to palliative care were:

-£17,327; £19,246; and £16,942 to £23,022, respectively, across all patients with psoriatic arthritis and

-£16,613; £18,170; and £15,788 to £21,736, respectively, in the subgroup with significant psoriasis.



Willingness to pay

- O quanto a fonte pagadora está disposta a pagar por um determinado benefício





Espondilite anquilosante

- Peso= 66Kg, 6 meses de tratamento
- Infiximab: R\$ 81.160,00
- Etanercept: R\$ 44.220,00
- Adalimumab: R\$ 47.004,00

Doença de Crohn

Peso= 66Kg, 6 meses de tratamento

- Infiximab: R\$ 81.160,00
- Adalimumab: R\$ 66.589,00



Take home message

- Biológicos são drogas eficazes e seguras desde que usadas dentro do que preconizaram os estudos clínicos
- Sempre há várias opções para uma mesma doença
- A interação entre o médico e a fonte pagadora é importante para que a decisão recaia sobre alternativas custo-efetivas que garantam o bem estar do paciente e a sustentabilidade do sistema de saúde

Obrigada!

patricia.medina@evidencias.com.br

Visite nosso site

www.evidências.com.br



FÓRUM

Unimed 
Rio