



## ***Strain* Global Longitudinal para detecção precoce de cardiotoxicidade**

**Dossiê de valor (COSAÚDE)**

**Análise de custo-efetividade**

**Preparado para:**

Sociedade Brasileira de Cardiologia

**Preparado por:**

Miguel Medeiros, Mariana Rosim, Bruno Salgado Riveros, Marcelo Eidi Nita

MAPES

bruno.riveros@mapesolutions.com

marcelo.nita@mapesolutions.com

**Declaração de conflito de interesse dos autores:**

Os autores declaram terem sido contratados e remunerados para a elaboração deste Parecer Técnico-Científico sob a premissa de exercerem livremente sua condição de pesquisador e avaliador da tecnologia em questão.

## **Dossiê de valor de *Strain Global Longitudinal* para detecção precoce de cardiotoxicidade.**

Esse dossiê é fornecido por MAPES com propósito de ser usado para avaliação da técnica de *Strain* Global Longitudinal para efeito de incorporação no Sistema de Saúde Suplementar.

A MAPES somente assegura a acurácia de qualquer parte desse dossiê se utilizada unicamente no contexto do documento como um todo.

Esse dossiê foi preparado pela MAPES através do seu Departamento de Economia da Saúde e Pesquisas de Desfechos com base em estudos clínicos e econômicos realizados globalmente.

# SUMÁRIO

---

<b>SUMÁRIO .....</b>	<b>4</b>
<b>LISTA DE FIGURAS .....</b>	<b>5</b>
<b>LISTA DE TABELAS.....</b>	<b>6</b>
<b>LISTA DE QUADROS.....</b>	<b>7</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....</b>	<b>8</b>
<b>RESUMO EXECUTIVO .....</b>	<b>9</b>
<b>1    DOMÍNIO ECONÔMICO .....</b>	<b>11</b>
1.1.    ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE - DESENHO .....	11
3.1.1.    POPULAÇÃO.....	12
3.1.2.    INTERVENÇÃO E COMPARADORES .....	12
3.1.3.    DESFECHOS - MEDIDAS DE EFETIVIDADE.....	12
3.1.4.    MODELO ESCOLHIDO .....	12
3.1.5.    EFEITOS .....	13
3.1.6.    PERSPECTIVA.....	14
3.1.7.    CUSTOS .....	14
3.1.8.    ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA MULTIVARIADA .....	16
3.1.9.    RESULTADO DO CASO BASE.....	16
3.1.10.    RESULTADO DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA .....	17
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>19</b>

## LISTA DE FIGURAS

---

Figura 1. Modelo econômico.....	13
Figura 2. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade (CEAC) para (A) anos de vida ganhos e (B) QALY. ....	17
Figura 3. Gráfico de dispersão entre SGL e ECO para (A) anos de vida ganhos e (B) QALY. ....	18

## LISTA DE TABELAS

---

Tabela 1. Matriz de transição .....	13
Tabela 2. Custo do acompanhamento dos pacientes recendo quimioterapia .....	14
Tabela 3. Custos por paciente relacionado à cardiotoxicidade.....	14
Tabela 4. Custos relacionados à exames realizados por pacientes com insuficiência cardíaca .....	15
Tabela 5. Tratamento medicamentoso de pacientes com insuficiência cardíaca .....	15
Tabela 6. Custo de hospitalização e atendimento médico por pacientes com insuficiência cardíaca .....	15
Tabela 7. Resultados da análise de custo-efetividade (OCT vs IVUS). .....	16

## LISTA DE QUADROS

---

Quadro 1. Características do modelo de análise de custo-efetividade.....	11
--	----

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

---

<b>2DSTE</b>	Two-dimensional speckle tracking echocardiography;
<b>ACE</b>	Análise de custo-efetividade
<b>AIO</b>	Análise de impacto orçamentário
<b>ANVISA</b>	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
<b>ATS</b>	Avaliação de tecnologias em saúde
<b>BNP</b>	Peptídeo natriurético cerebral
<b>CADTH</b>	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
<b>CONITEC</b>	Comissão Nacional de Incorporação de Novas Tecnologias no SUS
<b>ECO</b>	Ecocardiografia
<b>EMA</b>	<i>European Medicines Agency</i>
<b>FDA</b>	<i>U S Food and Drug Administration</i>
<b>GRADE</b>	<i>Grading of recommendations assessment, development and evaluation</i>
<b>IQWiG</b>	<i>Institute for Quality and Efficiency in Health Care;</i>
<b>NHS</b>	<i>National Health Service</i>
<b>NICE</b>	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>PBAC</b>	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
<b>RCEI</b>	Relação de custo-efetividade incremental
<b>SBU</b>	<i>Swedish Council on Health Technology Assessment</i>
<b>SGL</b>	Strain global longitudinal
<b>SIGN</b>	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
<b>SMC</b>	<i>Scottish Medicine Consortium</i>
<b>SSS</b>	Sistema de saúde suplementar



## RESUMO EXECUTIVO

---

<b>Título</b>	Dossiê de valor de <i>Strain</i> Global Longitudinal para detecção precoce de cardiotoxicidade.
<b>Motivo da solicitação</b>	Inclusão no Rol.
<b>Especialidade envolvida</b>	Cardiologia e oncologia
<b>Descrição da tecnologia</b>	Exame de EcoDoppler transtorácico com equipamento que apresente a medida do <i>strain</i> global longitudinal (SGL). Essa medida avalia a deformação miocárdica, que reflete a contratilidade intrínseca do miocárdio
<b>Justificativa</b>	Embora seja preconizado que o acompanhamento de pacientes realizando tratamento com potencial cardiotóxico seja feito através da medida de <b>fração de ejeção do ventrículo esquerdo</b> , a medida do SGL permite a detecção precoce e subclínica de disfunção miocárdica.
<b>População-alvo</b>	Pacientes que fazem uso de quimioterapia para tratamento de câncer
<b>Descrição da evidência científica clínica</b>	Existe um robusto corpo de evidências que mostra que o SGL, medido pela técnica de <i>speckle tracking</i> , tem a capacidade de identificar precocemente a disfunção miocárdica em pacientes em tratamento com quimioterápicos. Em especial, a medida de SGL no terceiro mês de tratamento se mostrou um preditor de cardiotoxicidade e de alteração na fração de ejeção do ventrículo esquerdo, além de mostrar alta acurácia na detecção de cardiotoxicidade.
<b>Descrição das avaliações econômicas</b>	<p><i>Análise de custo-efetividade</i></p> <p>Tanto para o desfecho de anos de vida ganhos como para o desfecho de QALY, SGL domina ECO (medidas convencionais de ecocardiografia), ou seja, há um ganho clínico e uma diminuição de custo total médio quando SGL é utilizado.</p> <p><i>Análise de impacto orçamentário</i></p> <p>A incorporação de SGL tem o potencial de resultar em economia ao sistema de saúde a partir do quarto ano de incorporação. No quinto ano de incorporação a economia chega a cerca de R\$ 38 milhões.</p>
<b>Recomendação</b>	Recomenda-se a incorporação do procedimento de Strain Global Longitudinal para avaliação de pacientes com potencial de

apresentarem cardiotoxicidade pelo tratamento com quimioterapia.

# 1 DOMÍNIO ECONÔMICO

---

**A avaliação de pacientes em tratamento com quimioterápicos realizada por Strain Global Longitudinal resulta em benefícios clínicos e menores custos em comparação ao acompanhamento realizado por medidas convencionais de ecocardiografia.**

## 1.1. Análise de custo-efetividade - Desenho

Essa análise de custo efetividade tem por objetivo analisar a relação de custo efetividade incremental do uso da medida de *strain* longitudinal global medida por *speckle tracking imaging* em comparação à medida convencional de ecocardiografia de fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos dos estudos foram sumarizados conforme o checklist *CHEERS Task Force Report*<sup>1</sup> (Quadro 1).

**Quadro 1. Características do modelo de análise de custo-efetividade.**

<b>Título</b>	Análise de custo-efetividade do uso da medida de SGL para detecção de cardiotoxicidade em comparação à fração de ejeção do ventrículo esquerdo
<b>Contexto e objetivos</b>	A medida do SGL permite a detecção precoce e subclínica de disfunção miocárdica em pacientes submetidos a terapias com potencial cardiotóxico. Esse procedimento não se encontra incorporado no SSS.
<b>População-alvo</b>	Pacientes em tratamento quimioterápico contra o câncer com medicamentos com potencial cardiotóxico
<b>Perspectiva de análise</b>	Sistema de Saúde Suplementar
<b>Comparadores</b>	Strain Global Longitudinal  ECO – Medidas convencionais de ecocardiografia (Fração de Ejeção do ventrículo esquerdo)
<b>Horizonte temporal</b>	5 anos
<b>Taxa de desconto</b>	5% para custos e desfechos
<b>Medidas de efetividade</b>	QALY  Anos de vida ganhos

<b>Estimativa de custos</b>	Custos médicos diretos
<b>Moeda</b>	Reais (R\$)
<b>Modelo escolhido</b>	Modelo de estados transicionais - Cadeia de Markov. Ciclos anuais.
<b>Análise de sensibilidade</b>	Análise probabilística foi conduzida para permitir conclusões sobre a incerteza em torno dos pressupostos e insumos do modelo.

### 1.1.1 População

A população analisada na presente análise foi baseada naquela descrita no estudo de Nolan (2016)<sup>2</sup>, compreendendo pacientes com câncer submetidos à quimioterapia com antraciclinas.

### 1.1.2 Intervenção e comparadores

O comparador utilizado foi a medida da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, medida convencional de ecocardiografia para detecção de cardiotoxicidade.

### 1.1.3 Desfechos - medidas de efetividade

Os desfechos analisados foram eventos de insuficiência cardíaca, anos de vida ganhos e anos de vida ajustados pela qualidade (QALY).

### 1.1.4 Modelo escolhido

Um modelo de estados transicionais de cadeias de Markov foi desenvolvido com base na história natural da cardiotoxicidade desencadeada por quimioterapia e no modelo desenvolvido por Nolan (2016)<sup>2</sup>.

Assim, o modelo conceitual inicia com o início do tratamento quimioterápico e contempla os estados de saúde *sem alterações*, *cardiotoxicidade*, *insuficiência cardíaca*, *reversibilidade* e *morte* (

Figura 1). Cada estado de saúde está associado a um custo, de forma que a análise de custo-efetividade é capaz de capturar o custo total médio para um indivíduo para o horizonte temporal

determinado, neste caso de 5 anos, bem como os benefícios (QALY, insuficiência cardíaca evitada e morte evitada). Os ciclos do modelo são anuais.

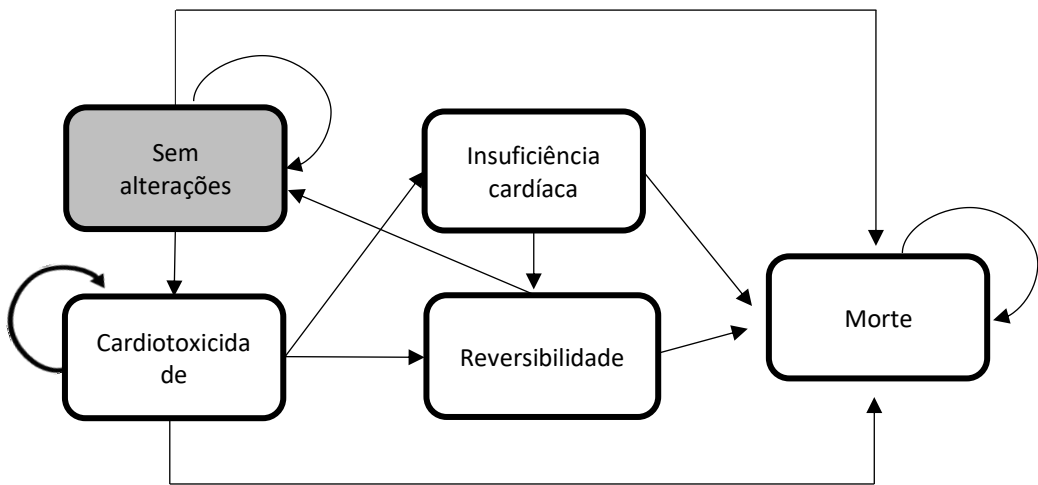


Figura 1. Modelo econômico.

1.1.5 Efeitos

A evidência clínica utilizada para fundamentar o modelo econômico foi oriunda do estudo de Nolan (2016)<sup>2</sup>. As probabilidades de transição são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1. Matriz de transição

De	Para				
SGL					
	Sem alterações	Cardiotoxicidade	Insuficiência cardíaca	Reversibilidade	Morte
Sem alterações	0,765*	0,23	-	-	0,005
Cardiotoxicidade	-	0,6**	0,02	0,37*	0,01
Insuficiência cardíaca	-	-	-	0,9*	0,1 <sup>3</sup>
Reversibilidade	0,995*	-	-	-	0,005
Morte	-	-	-	-	1
ECO					
	Sem alterações	Cardiotoxicidade	Insuficiência cardíaca	Reversibilidade	Morte
Sem alterações	0,795*	0,2	-	-	0,005
Cardiotoxicidade	-	0,8**	0,05	0,12*	0,03
Insuficiência cardíaca	-	-	-	0,9*	0,1 <sup>3</sup>
Reversibilidade	0,995*	-	-	-	0,005

\*Probabilidade complementar; \*\*Suposição.

### 1.1.6 Perspectiva

A análise foi conduzida sob a perspectiva do Sistema Suplementar de Saúde.

### 1.1.7 Custos

Foram estimados os custos para cada estado de saúde. O estado *sem alterações* tem o custo relacionado ao acompanhamento para verificação de cardiotoxicidade (Tabela 2).

**Tabela 2. Custo do acompanhamento dos pacientes recendo quimioterapia**

<b>Strain Global Longitudinal</b>	<b>Frequência anual</b>	<b>Custo anual</b>
Ecocardiograma Transtorácico com STRAIN Bidimensional	4	R\$ 2.210
Consulta cardiologista	4	R\$ 373
<b>Ecocardiografia tradicional</b>		
Ecodopplercardiograma transtorácico	4	R\$ 1.895
Consulta cardiologista	4	R\$ 373

## Cardiotoxicidade

Assume-se que pacientes que apresentam cardiotoxicidade realizem consultas mensais com cardiologista, bem como ecocardiografias para acompanhamento. Além disso, os pacientes com cardiotoxicidade realizam tratamento com medicamentos como carvedilol e enalapril<sup>4</sup>. O custo anual desse estado de saúde é de R\$ 8.803,88 (Tabela 3).

**Tabela 3. Custos por paciente relacionado à cardiotoxicidade**

<b>Cardiotoxicidade</b>	<b>Frequência anual</b>	<b>Custo/ ano</b>
<b>Carvedilol 25 mg/2x dia</b>	-	R\$ 1.749,08 CMED
<b>Enalapril 20 mg/dia</b>	-	R\$ 253,20 CMED
<b>Cosultas com cardiologista</b>	12	R\$ 1.117,80 CBHPM
<b>Ecoardiografia</b>	12	R\$ 2.841,90 CBHPM

## Insuficiência cardíaca

Os componentes de custo referentes ao tratamento do paciente com insuficiência cardíaca são oriundos do artigo de Araújo (2005)<sup>5</sup>. A esses componentes foram atribuídos custos referentes ao SSS e, com a frequência apresentada no artigo, estimado o valor médio de um paciente no período de um ano.

O tratamento do paciente com insuficiência cardíaca foi dividido em exames realizados (Tabela 4), tratamento medicamentoso (Tabela 5) e hospitalização/atendimento médico (Tabela 6). O custo de procedimento é proveniente da tabela CBHPM e o custo de medicamentos da tabela CMED.

**Tabela 4. Custos relacionados à exames realizados por pacientes com insuficiência cardíaca**

Exames	Frequência anual	Custo unitário	Custo total
Coagulograma	2,13	R\$ 49,09	R\$ 104,49
Lipidograma	0,53	R\$ 66,09	R\$ 34,93
Avaliação hepática	0,16	R\$ 100,83	R\$ 15,84
Hemograma	3,66	R\$ 17,31	R\$ 63,29
Exame de sedimento urinário	0,13	R\$ 16,66	R\$ 2,14
radiografia de tórax	1,63	R\$ 55,82	R\$ 90,91
Coronariografia	0,14	R\$ 1.444,42	R\$ 206,35
Cintilografia miocárdica	0,16	R\$ 590,41	R\$ 92,78
ECG	3,01	R\$ 50,10	R\$ 151,02
Ecocardiograma	0,91	R\$ 473,65	R\$ 433,05

**Tabela 5. Tratamento medicamentoso de pacientes com insuficiência cardíaca**

	Proporção de pacientes	Dose média	Custo/paciente (ano)	Custo total
Captopril	64%	100mg/dia	R\$ 95,87	R\$ 61,63
Furosemida	59%	40mg/dia	R\$ 172,82	R\$ 101,22
Hidroclorotiazida	34%	25mg/dia	R\$ 73,32	R\$ 25,14
Propranolol	37%	80mg/dia	R\$ 79,68	R\$ 29,60
Ácido acetilsalicílico	59%	200mg/dia	R\$ 221,76	R\$ 129,89
Sinvastatina	27%	10mg/dia	R\$ 951,36	R\$ 258,23

**Tabela 6. Custo de hospitalização e atendimento médico por pacientes com insuficiência cardíaca**

Hospitalização	Média de dias/ paciente por ano	Custo/dia	Custo total
Enfermaria	5,5	R\$ 2.000,00	R\$ 5.500,00
UTI	1,12	R\$ 3.500,00	R\$ 2.240,00
Consultas	6	R\$ 93,15	R\$ 558,90

### 1.1.8 Análise de sensibilidade probabilística multivariada

Para a análise de sensibilidade probabilística multivariada foram executadas 1000 simulações em que todos os parâmetros variam, obedecendo um comportamento pré-estabelecido que respeita funções validadas na literatura. Foram consideradas as seguintes funções para representar comportamento das variáveis: beta para probabilidades e gama para frequências. O erro padrão foi obtido pelo intervalo de confiança associado ao tamanho amostral do estudo em que os parâmetros foram identificados (p. ex. mortalidade geral). Custos, quando oriundos da CBHPM e tabela CMED não foram variados na análise de sensibilidade.

### 1.1.9 Resultado do caso base

Levando em consideração os custos apresentados, bem como os efeitos clínicos decorrentes das diferentes tecnologias de acompanhamento, os resultados da análise de custo-efetividade comparando o uso de SGL e ECO encontram-se apresentados na Tabela 7. Realizando a análise com horizonte temporal de 5 anos, o uso de SGL em relação ao ECO resultou em ganho de anos de vida e ganho de anos de vida ajustados pela qualidade (QALY), com menores custos, ou seja, tanto para o desfecho de QALY como de anos de vida ganhos o SGL domina ECO.

**Tabela 7. Resultados da análise de custo-efetividade (OCT vs IVUS).**

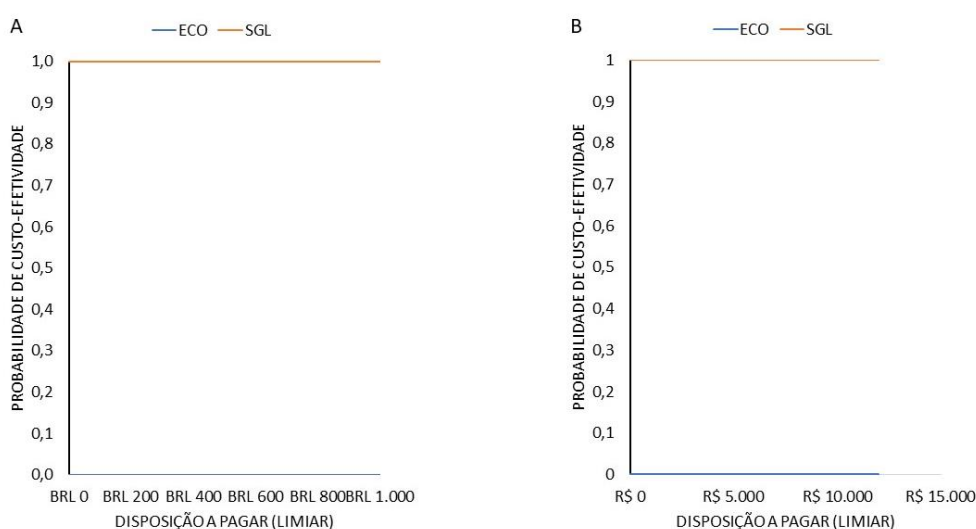
Tecnologias	Custos (R\$)	Anos de vida ganhos	QALY
SGL	R\$ 18.299	4,25	4,17
ECO	R\$ 19.631	4,20	4,11
Incremental	-R\$ 1.332	0,05	0,07
<b>RCEI</b>		<b>SGL domina ECO</b>	<b>SGL domina ECO</b>

### RCEI – Razão de custo-efetividade incremental



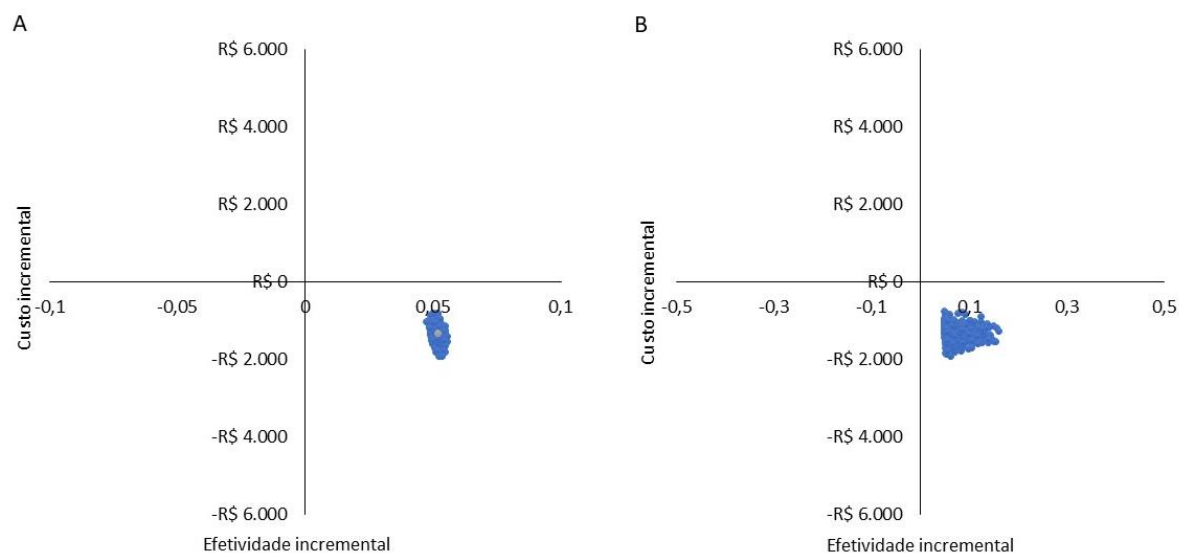
### 1.1.10 Resultado da análise de sensibilidade probabilística

Levando em consideração as incertezas dos valores inseridos no modelo, realizou-se a análise de sensibilidade probabilística. Nas figuras Figura 2A e Figura 2B, observam-se as curvas de aceitabilidade de custo-efetividade, em que independentemente da disposição a pagar, o SGL tem 100% de chance de ser a opção mais custo-efetiva em comparação a medidas convencionais de ecocardiografia.



**Figura 2. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade (CEAC) para (A) anos de vida ganhos e (B) QALY.**

As figuras Figura 3A e Figura 3B mostram que os dados determinísticos são corroborados pelos dados probabilísticos com relação a anos de vida ganhos e QALY. Todas as simulações na análise de sensibilidade mostram que há benefícios clínicos na utilização de SGL e a maior parte mostra uma diminuição de custos.



**Figura 3. Gráfico de dispersão entre SGL e ECO para (A) anos de vida ganhos e (B) QALY.**

## 2 CONCLUSÃO

---

Além das evidências clínicas, a análise de custo efetividade demonstrou que, para um horizonte temporal de 5 anos, o uso de SGL para acompanhamento de pacientes em tratamento com quimioterápicos resultou em benefícios clínicos (anos de vida e anos de vida ajustados pela qualidade) e resultou em menores custos totais médios por paciente. No mesmo sentido, a análise de impacto orçamentário demonstrou que a incorporação de SGL é capaz de gerar economia ao sistema de saúde a partir do quarto ano de análise.

É importante notar que os valores de cada procedimento (ecocardiografia convencional e SGL) são provenientes da tabela CBHPM, tabela usada como referência e sugestão para a remuneração de profissionais de saúde. No entanto, sabe-se que existe uma grande heterogeneidade com relação ao valor pago por operadoras de planos de saúde e se acredita que o valor da diferença entre os dois procedimentos aqui retratado esteja superestimado com relação à realidade. **Dessa forma, o custo do tratamento médio total de um paciente quando SGL é utilizado pode estar subestimada, e a economia gerada pela incorporação de SGL pode ser ainda maior do que o apresentado.**

Com base nos dados apresentados nesse dossiê, recomenda-se a incorporação do procedimento de medida do *Strain* Global Longitudinal para acompanhamento de pacientes que estejam recebendo tratamento quimioterápico que possa ser cardiotóxico.

### 3 REFERÊNCIAS

---

1. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)—Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force.
2. Nolan MT, Plana JC, Thavendiranathan P, Shaw L, Si L, Marwick TH. Cost-effectiveness of strain-targeted cardioprotection for prevention of chemotherapy-induced cardiotoxicity. *International Journal of Cardiology* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2018 Dec 20];212:336–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27060722>
3. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, et al. Early Detection of Anthracycline Cardiotoxicity and Improvement With Heart Failure Therapy. *Circulation* [Internet]. 2015 Jun 2 [cited 2019 Jan 11];131(22):1981–8. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777>
4. Kalil Filho R, Hajjar L, Bacal F, Hoff P, Diz M del P, Galas F. I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* [Internet]. 2011 [cited 2018 Nov 15];96(2):01-52. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0066-782X2011000700001&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2011000700001&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)
5. Araujo DV, Tavares LR, Veríssimo R, Ferraz MB, Mesquita ET. Custo da insuficiência cardíaca no Sistema Único de Saúde. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* [Internet]. 2005 May [cited 2018 Dec 20];84(5):422–7. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0066-782X2005000500013&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2005000500013&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)