

## Avaliação econômica da utilização de calprotectina fecal para diagnóstico e monitoramento da doença inflamatória intestinal

Cliente: ThermoFisher

Versão: 10 de Abril de 2019

## SUMÁRIO

SUMÁRIO.....	2
LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES .....	3
LISTA DE TABELAS.....	4
LISTA DE FIGURAS.....	5
LISTA DE EQUAÇÕES.....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
1 AVALIAÇÃO ECONÔMICA .....	6
1.1 Objetivo .....	6
1.2 População-alvo .....	6
1.3 Horizonte de tempo .....	6
1.4 Perspectiva .....	6
1.5 Comparadores .....	6
1.6 Desconto .....	6
1.7 Desfecho.....	7
1.8 Modelo econômico .....	7
1.9 Dados de eficácia.....	8
1.10 Dados de custo .....	9
1.11 Resultados .....	9
1.12 Análise de sensibilidade .....	11
1.12.1 Análise de sensibilidade univariada .....	11
1.12.2 Análise de sensibilidade probabilística .....	12
2 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	14
3 REFERÊNCIAS .....	15
ANEXO 1. MICROCUSTEIO .....	16

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

<b>ACG</b>	<i>American College of Gastroenterology</i>
<b>ANS</b>	Agência Nacional de Saúde Suplementar
<b>Anti-TNF</b>	Anti-fator de necrose tumoral
<b>AUC</b>	Área sob a curva
<b>AZA</b>	Azatioprina
<b>BUD</b>	Budesonida
<b>CBHPM</b>	Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos
<b>CDEIS</b>	<i>Crohn's disease endoscopic index of severity</i>
<b>CF</b>	Calprotectina fecal
<b>CRD</b>	<i>Center for Reviews and Dissemination</i>
<b>CS</b>	Corticoides
<b>CSA</b>	Ciclosporina A
<b>DC</b>	Doença de Crohn
<b>DII</b>	Doença inflamatória intestinal
<b>ECR</b>	Ensaio clínico randomizado
<b>ELISA</b>	<i>Enzyme linked immunosorbant assay</i>
<b>IBGE</b>	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
<b>IC95%</b>	Intervalo de Confiança 95%
<b>IM</b>	Intramuscular
<b>IV</b>	Intravenoso
<b>LILACS</b>	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
<b>MTX</b>	Metotrexato
<b>OR</b>	<i>Odds Ratio</i>
<b>PCDT</b>	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
<b>PCR</b>	Proteína C Reativa
<b>QPOC</b>	<i>Quantitative point of care test</i>
<b>RCEI</b>	Razão de custo-efetividade incremental
<b>RCU</b>	Retocolite ulcerativa
<b>ROC</b>	<i>Receiver operating characteristic</i>
<b>RS</b>	Revisão sistemática
<b>RV</b>	Razão de verossimilhança
<b>SC</b>	Subcutâneo
<b>SEM</b>	Erro padrão da média
<b>SES-CD</b>	<i>Simple endoscopic score for Crohn's disease</i>
<b>SSS</b>	Sistema de Saúde Suplementar
<b>TNF</b>	Fator de necrose tumoral
<b>VPP</b>	Valor preditivo positivo
<b>VPN</b>	Valor preditivo negativo
<b>5-ASA</b>	Ácido 5-aminossalicílico (mesalazina)
<b>6-MP</b>	6-mercaptopurina

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Sensibilidade e especificidade da calprotectina fecal. Mosli <i>et al.</i> , 2015 (4) .....	8
Tabela 2. Custo dos testes diagnósticos.....	9
Tabela 3. Resultados diagnósticos da calprotectina fecal.....	10
Tabela 4. Resultados de custo-efetividade. ....	10
Tabela 5. Variação de parâmetros. ....	12

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Modelo de Árvore de decisão. ....	8
Figura 2. Diagrama de tornado. ....	12
Figura 3. Plano de custo-efetividade.....	13

# **1 AVALIAÇÃO ECONÔMICA**

## **1.1 Objetivo**

O objetivo desta análise foi avaliar a relação de custo-benefício do uso do teste de calprotectina fecal para o diagnóstico e monitoramento da atividade da DII.

## **1.2 População-alvo**

Pacientes com suspeita de DII com base na avaliação clínica e pacientes com diagnóstico confirmado de DII, RCU ou DC, requerendo monitoramento da atividade da doença.

## **1.3 Horizonte de tempo**

Para a presente análise avaliou-se desde o diagnóstico até a realização de um exame de acompanhamento único para um paciente, assim, foi desenvolvido um modelo com 1 ano de duração após o diagnóstico.

## **1.4 Perspectiva**

A perspectiva adotada foi a do Sistema de Saúde Suplementar (SSS), na qual foram considerados os custos médicos diretos, incluindo o custo de exames, materiais e procedimentos.

## **1.5 Comparadores**

O comparador selecionado foi a colonoscopia, uma vez que a endoscopia digestiva é considerada como o método padrão ouro para o monitoramento da atividade da DII. (1,2)

## **1.6 Desconto**

Dado o curto horizonte temporal, avaliando um único evento diagnóstico, não foi aplicada uma taxa de desconto. (3)

## 1.7 Desfecho

A análise contou com o desfecho de saúde de número de colonoscopias evitadas, uma vez que este tipo de exame é mais invasivo e oneroso quando comparado a utilização de marcadores presentes nas fezes, como no caso da calprotectina fecal. Foram considerados como desfechos econômicos os custos médicos diretos, incluindo o custo de exames, diárias, materiais e procedimentos.

Custos indiretos, como aqueles relacionados à perda de produtividade do paciente, não foram contemplados na análise, conforme preconizado pelas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicado pelo Ministério da Saúde. (3)

As estratégias de tratamento foram comparadas através da RCEI, definida como a relação entre a diferença de custos dividida pela diferença de efetividade entre as diferentes estratégias de tratamento (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**).

## 1.8 Modelo econômico

O tipo de análise selecionada foi a análise de custo-benefício uma vez que o modelo tem o objetivo de comparar os custos médicos diretos e os desfechos de saúde envolvidos no diagnóstico e monitoramento da atividade das DII.

Um modelo analítico de decisão (modelo de Árvore de decisão) foi desenvolvido como objetivo de reproduzir um evento diagnóstico e subsequente monitoramento de pacientes com DII.

Os pacientes iniciam no modelo com suspeita de DII e podem realizar o teste de calprotectina fecal ou ser submetido a colonoscopia. Pacientes submetidos ao teste de calprotectina fecal recebem o diagnóstico da atividade da doença, ativa (resultados verdadeiros positivo e falsos positivo) ou inativa (resultados verdadeiros negativo e falsos negativo), sendo que em caso de doença ativa são submetidos a colonoscopia. Após colonoscopia e confirmação da doença, os pacientes que possuem DII, realizam um teste de calprotectina fecal a cada 6 meses para monitoramento da doença, já em caso de doença inativa os pacientes com resultado negativo encerram o modelo sem a realização da colonoscopia porém, consideramos que os pacientes com resultados falsos negativo irão em algum momento realizar o exame de colonoscopia para confirmar o resultado anterior e, dessa forma, passam a realizar 1 exame de calprotectina fecal

a cada 6 meses para monitoramento da doença. Os pacientes submetidos a colonoscopia como primeira opção diagnóstica oneram tal custo e os pacientes com diagnóstico positivo passam a realizar 1 exame de colonoscopia a cada 6 meses para o monitoramento da doença. (Figura 1)

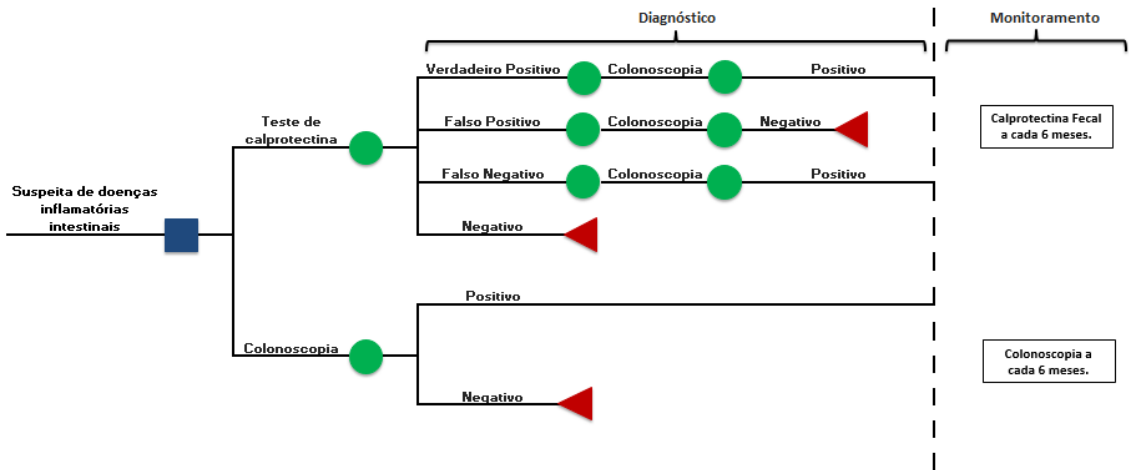


Figura 1. Modelo de Árvore de decisão.

### 1.9 Dados de eficácia

Os dados de especificidade e sensibilidade do teste de calprotectina fecal foram obtidos do estudo de Mosli *et al.*, 2015, sendo a mesma avaliada em comparação a colonoscopia, atual padrão ouro de diagnóstico para a DII ativa. A revisão sistemática de Mosli *et al.* É uma das mais recentes que inclui indivíduos de qualquer faixa etária (4)

Além dos dados de sensibilidade e especificidade, foi necessário considerar o percentual de pacientes com DII que apresentam a doença ativa, sendo 66% segundo o estudo de Lin *et al.*, 2014. (5)

Tabela 1. Sensibilidade e especificidade da calprotectina fecal. Mosli *et al.*, 2015 (4)

Monitoramento da atividade da doença	Média	Intervalo de confiança 95%	
		Limite inferior	Limite Superior
Sensibilidade	88,0%	84,0%	90,0%
Especificidade	73,0%	66,0%	79,0%

### 1.10 Dados de custo

Para a presente análise, considerou-se o custo dos procedimentos diagnósticos, calprotectina fecal e colonoscopia. Para a composição dos custos, foram considerados consultas, exames, procedimentos e honorários, sendo os custos unitários extraídos da Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM) e Planserv. (6,7) O custo por teste diagnóstico está apresentado na Tabela 2 e o detalhamento de custos estão disponíveis no ANEXO 1.

**Tabela 2. Custo dos testes diagnósticos.**

Teste	Custo
Calprotectina fecal	R\$ 590,67
Colonoscopia	R\$ 1.302,26

### 1.11 Resultados

Os resultados comparativos das estratégias alternativas de tratamento foram medidos pela RCEI. Esta é definida, para duas ou mais alternativas de tratamento específicas, como o custo adicional proporcionado pelo medicamento em análise dividido pelo ganho adicional em saúde alcançado pelo mesmo (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**).

O desfecho principal analisado foi o de número de colonoscopias evitadas. Portanto, a RCEI foi calculada indicando o total de recursos necessários para que se evite uma colonoscopia.

Os resultados de custo e efetividade do modelo foram avaliados considerando a realização de um exame de acompanhamento único para um paciente, ou seja, com um horizonte temporal de 12 meses após o diagnóstico.

A Tabela 3 apresenta os diagnósticos esperados para cada um dos braços do modelo, sendo separado entre primeiro e segundo exame para o braço do teste de calprotectina fecal.

No primeiro teste da calprotectina fecal, espera-se que 67,26% dos pacientes recebam diagnóstico positivo para a DII ativa porém destes, 9,18% apresentam resultado falso positivo. Após o primeiro teste, os pacientes com resultados positivo, seja verdadeiro positivo ou falso

positivo, são encaminhados a colonoscopia. E, então, os 9,18% dos pacientes que apresentavam resultado falso positivo recebem o diagnóstico correto para inatividade da doença. Além disso, é esperado que 7,92% dos pacientes que receberam o resultado falso negativo necessite realizar uma colonoscopia no futuro para que recebam o diagnóstico correto.

**Tabela 3. Resultados diagnósticos da calprotectina fecal.**

Diagnóstico	Calprotectina fecal		Colonoscopia	
	Primeiro exame (Calprotectina fecal)	Segundo exame (Colonoscopia)	Exame único (Colonoscopia)	Incremental
Verdadeiro positivo	58,08%	58,08%	66,00%	-7,92%
Falso Positivo	9,18%	9,18%	0,00%	9,18%
Verdadeiro negativo	24,82%	24,82%	34,00%	-9,18%
Falso Negativo	7,92%	7,92%	0,00%	7,92%

**Tabela 4. Resultados de custo-benefício.**

Resultados	Calprotectina fecal	Colonoscopia	Incremental
<b>Custo Total</b>	<b>R\$2.349,40</b>	<b>R\$3.021,25</b>	<b>-R\$671,85</b>
Calprotectina fecal Diag.	R\$590,67	-	R\$590,67
Colonoscopia Diag.	R\$979,04	R\$1.302,26	-R\$323,22
Calprotectina fecal Mon.	R\$779,69	-	R\$779,69
Colonoscopia Mon.	-	R\$1.718,99	-R\$1.718,99
<b>Diagnóstico</b>			
Verdadeiro positivo	58,08%	66,00%	-7,92%
Falso Positivo	9,18%	0,00%	9,18%
Verdadeiro negativo	24,82%	34,00%	-9,18%
Falso Negativo	7,92%	0,00%	7,92%
<b>Colonoscopias Diagnóstico</b>	<b>75,18%</b>	<b>100,00%</b>	<b>-24,82%</b>
<b>Colonoscopias Acompanhamento (2x/ano)</b>	<b>0%</b>	<b>66%</b>	<b>-66%</b>

Os resultados indicam que o uso do teste de calprotectina fecal como primeiro exame diagnóstico evitou que 24,82% dos pacientes fossem submetidos a colonoscopias quando comparado ao uso da colonoscopia como único exame diagnóstico. Quando avaliamos a calprotectina no acompanhamento dos pacientes já diagnosticados, evitou-se que 66% dos pacientes fossem submetidos a duas colonoscopias por ano. Ou seja, a cada 100 pacientes evita-se que 132 colonoscopias sejam realizadas por ano para o monitoramento dos pacientes. Em relação aos custos, espera-se uma economia anual de R\$671,85 por paciente com a utilização do teste de calprotectina fecal como primeira opção diagnóstica e para o monitoramento do paciente.

### **1.12 Análise de sensibilidade**

Um importante elemento em um estudo econômico para a tomada de decisão é a quantificação da incerteza envolvida nos seus resultados e a identificação das variáveis que mais afetam esta incerteza.

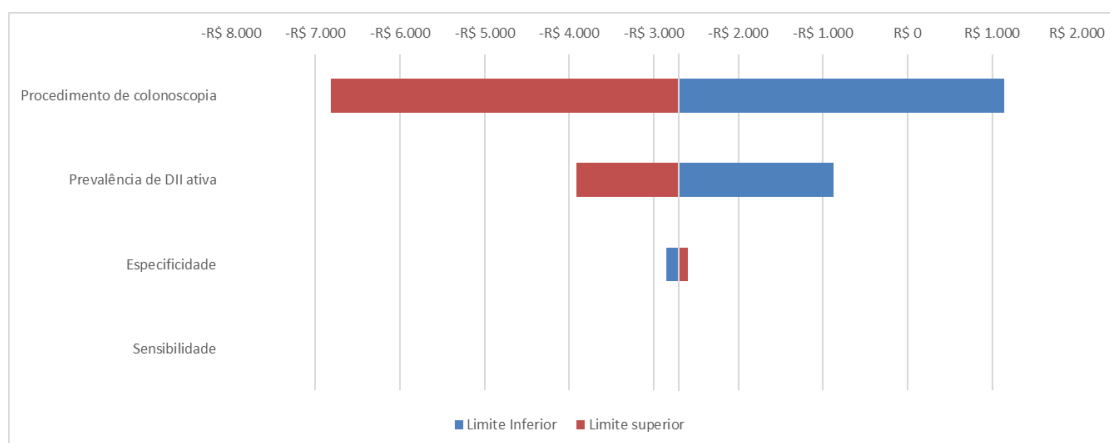
#### **1.12.1 Análise de sensibilidade univariada**

As análises de sensibilidade univariadas consideram variações de um único parâmetro por vez, mantendo os demais parâmetros constantes. Neste caso, os parâmetros considerados críticos foram variados a partir do seu valor no cenário base para os valores limite e os resultados obtidos foram documentados para avaliar a robustez dos resultados encontrados no cenário base da análise.

A Tabela 5 apresenta os parâmetros e os limites testados na análise de sensibilidade univariada. Os limites de especificidade e sensibilidade foram retirados do estudo de Mosli *et al.*, 2015. (4) Para a prevalência de DII ativa, estipulou-se limites fictícios, variando o valor de 25 a 75%. O custo do procedimento de colonoscopia foi variado tendo como limite inferior o custo do mesmo procedimento calculado com base nos valores encontrados na Planserv de 2018, equivalente a R\$ 692,23, e com um limite superior de 50% acima do valor da CBHPM. (6,7)

**Tabela 5. Variação de parâmetros.**

Teste	Cenário base	Limite inferior	Limite superior
<b>Prevalência de DII ativa</b>	0,66	0,25	0,75
<b>Procedimento de colonoscopia (R\$)</b>	1.302,26	692,23	1.953,39
<b>Especificidade</b>	73%	66%	79%
<b>Sensibilidade</b>	88%	84%	90%



**Figura 2. Diagrama de tornado.**

Os resultados da análise de sensibilidade univariada indicam que o parâmetro com maior influência nos resultados foi o custo do procedimento de colonoscopia, seguido pela prevalência da DII ativa, especificidade e sensibilidade. Ao variar a prevalência da DII ativa para 25%, espera-se que 54,75% dos pacientes evitem uma colonoscopia ao utilizar o teste de calprotectina fecal, consequentemente gerando menor custo total para este braço do modelo.

### 1.12.2 Análise de sensibilidade probabilística

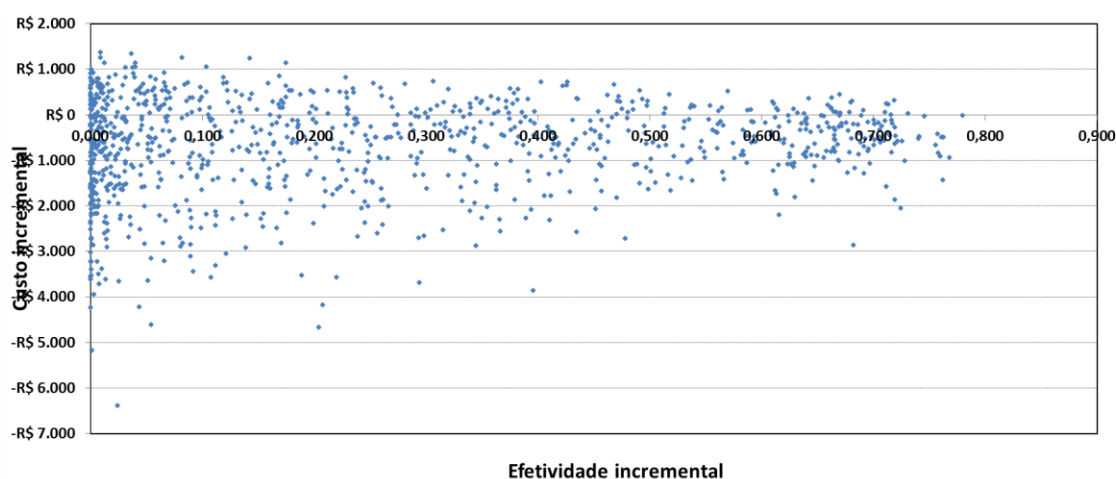
A análise de sensibilidade probabilística representa um elemento importante na avaliação de um modelo econômico. É usada como forma de se representar as variações entre pacientes

encontradas na prática clínica. Neste tipo de análise os diversos parâmetros do modelo são variados simultaneamente. A cada nova iteração, uma coorte simulada de pacientes é criada, cada qual com suas características próprias, de forma a refletir a variação entre pacientes vista na prática clínica. Cada um destes pacientes que integram a coorte simulada tem sua própria variação de custo e benefício.

A partir destes dados é possível avaliar, através da análise de quadrantes, qual a probabilidade média do procedimento ser custo-benéfico e estar dentro de um limite de disposição a pagar, podendo, assim, ser chamado de custo-benéfico

Todos os parâmetros da análise foram variados de acordo com a distribuição apropriada para cada item. A análise de sensibilidade probabilística foi calculada com 1.000 iterações.

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  $< 0$ ).



**Figura 3. Plano de custo-benefício.**

Segundo os resultados da análise de sensibilidade probabilística, a utilização de do teste de calprotectina fecal como primeiro exame diagnóstico sempre resultará em redução no número de colonoscopias sendo que em 72,9% dos resultados, demonstrou que será *cost saving*.

## **2 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A análise econômica conduzida baseou-se num modelo de custo-benefício para projetar os ganhos em eficácia e os custos relacionados ao procedimento em um horizonte de 1 ano após o diagnóstico. Os resultados econômicos sugerem que o teste de calprotectina fecal evita colonoscopias, e em média gera uma economia de cerca de 2,7 mil reais por colonoscopia evitada.

Em outras palavras, se, hipoteticamente, tivermos uma coorte de 100 pacientes com suspeita de DII, a utilização da calprotectina, quando comparada à colonoscopia apenas, evitaria a realização de cerca de 157 colonoscopias diagnósticas e geraria uma economia total de aproximadamente 424 mil reais, considerando o diagnóstico e um ano de acompanhamento. Essa análise é ainda conservadora, pois não levou em consideração o potencial custo vinculado às complicações na realização do exame de colonoscopia o qual, por ser um exame invasivo, possui riscos associados.

Estes resultados foram avaliados em análise de sensibilidade probabilística, onde 100% das iterações apresentaram redução no número de colonoscopias evitadas, sugerindo robustez na análise.

### 3 REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Crohn. 2017.
2. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Vigilância em Saúde. Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas. Retocolite Ulcerativa. Portaria SAS/MS 861. 2002. p. 557–76.
3. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. 2nd ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132 p.
4. Mosli MH, Zou G, Garg SK, Feagan SG, MacDonald JK, Chande N, et al. C-reactive protein, fecal calprotectin, and stool lactoferrin for detection of endoscopic activity in symptomatic inflammatory bowel disease patients: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Gastroenterology*. 2015.
5. Lin J-F, Chen J-M, Zuo J-H, Yu A, Xiao Z-J, Deng F-H, et al. Meta-analysis: Fecal Calprotectin for Assessment of Inflammatory Bowel Disease Activity. *Inflamm Bowel Dis*. 2014 Aug;20(8):1407–15.
6. PlanServ. Tabelas Planserv. 2018.
7. Associação Médica Brasileira (AMB). Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos. São Paulo; 2016.

## ANEXO 1. MICROCUSTEIO

### CUSTO DO TESTE DE CALPROTECTINA FECAL

Itens de custo	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	2	R\$ 91,65	R\$ 183,30	CBHPM 2016	1.01.01.01-2
Hemograma	100%	1	R\$ 17,02	R\$ 17,02	CBHPM 2016	4.03.04.36-1
VHS	100%	1	R\$ 7,67	R\$ 7,67	CBHPM 2016	4.03.04.37-0
Proteína C reativa	100%	1	R\$ 22,83	R\$ 22,83	CBHPM 2016	4.03.07.64-6
Calprotectina fecal	100%	1	R\$ 359,86	R\$ 359,86	CBHPM 2016	-
<b>CUSTO TOTAL</b>	-	-	-	<b>R\$ 590,67</b>	-	-

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da ThermoFisher.

## CUSTO DE COLONOSCOPIA

Itens de custo	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	2	R\$ 91,65	R\$ 183,30	CBHPM 2016	1.01.01.01-2
Hemograma	100%	1	R\$ 17,02	R\$ 17,02	CBHPM 2016	4.03.04.36-1
VHS	100%	1	R\$ 7,67	R\$ 7,67	CBHPM 2016	4.03.04.37-0
Proteína C reativa	100%	1	R\$ 22,83	R\$ 22,83	CBHPM 2016	4.03.07.64-6
TC abdome	20%	1	R\$ 1.006,43	R\$ 201,29	CBHPM 2016	4.10.01.09-5
RNM abdome inferior	20%	1	R\$ 1.234,65	R\$ 246,93	CBHPM 2016	4.11.01.18-9
Colonoscopia	100%	1	R\$ 1.394,77	R\$ 1.394,77	Calculado	-
<b>CUSTO TOTAL</b>	-	-	-	<b>R\$ 1.302,26</b>	-	-

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da ThermoFisher.

## CUSTO DO PROCEDIMENTO DE COLONOSCOPIA

Itens de custo	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	2	R\$ 91,65	R\$ 183,30	CBHPM 2016	1.01.01.01-2
Hemograma	100%	1	R\$ 17,02	R\$ 17,02	CBHPM 2016	4.03.04.36-1
VHS	100%	1	R\$ 7,67	R\$ 7,67	CBHPM 2016	4.03.04.37-0
Proteína C reativa	100%	1	R\$ 22,83	R\$ 22,83	CBHPM 2016	4.03.07.64-6
TC abdome	20%	1	R\$ 1.006,43	R\$ 201,29	CBHPM 2016	4.10.01.09-5
RNM abdome inferior	20%	1	R\$ 1.234,65	R\$ 246,93	CBHPM 2016	4.11.01.18-9
Honorários	100%	1	R\$ 715,74	R\$ 715,74	CBHPM 2016	4.02.01.08-2
Custos hospitalares	100%	1	R\$ 355,71	R\$ 355,71	Planserv, 2018	82.30.102-5
<b>CUSTO TOTAL</b>	-	-	-	<b>R\$ 1.394,77</b>	-	-

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da ThermoFisher.