




Análise de custo-efetividade do paricalcitol intravenoso vs. calcitriol oral no tratamento do hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica

Cost-effectiveness analysis of intravenous paricalcitol vs. oral calcitriol in the treatment of hyperparathyroidism secondary to chronic kidney disease

Autores

Marília Mastrocolla de Almeida Cardoso¹ 

Juliana Machado-Rugolo¹ 

Silvana Andrea Molina Lima¹ 

Luis Gustavo Modelli de Andrade¹ 

Daniel da Silva Pereira Curado² 

Daniela Ponce¹ 

¹Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, Departamento de Gestão de Atividades Acadêmicas, Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde, Botucatu, SP, Brasil.

²Ministério da Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde, Brasília, DF, Brasil.

Data de submissão: 27/03/2022.

Data de aprovação: 20/06/2022.

Data de publicação: 15/08/2022.

Correspondência para:

Daniela Ponce.

E-mail: daniela.ponce@unesp.br

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2022-0049pt>

RESUMO

Introdução: O hiperparatireoidismo secundário (HPTS) à doença renal crônica (DRC) é caracterizado por elevados níveis de paratormônio (PTH), hiperplasia das glândulas paratireoides e doença cardiovascular. Para a redução dos níveis do PTH, estão disponíveis no mercado brasileiro os ativadores não seletivos e seletivos do receptor da vitamina D e os calcimiméticos. **Objetivos:** Desenvolver análise de custo-efetividade (C/E) e de impacto orçamentário (IO) do paricalcitol intravenoso vs. calcitriol oral para pacientes em diálise com HPTS, na perspectiva do Sistema Único de Saúde. **Metodologia:** Foi construído um modelo de árvore de decisão para a análise de C/E, que considerou o desfecho morte evitada e um horizonte temporal de 1 ano. Quanto à análise de IO, foram considerados dois cenários, sendo um de demanda aferida e um de abordagem epidemiológica, baseado nos dados da Sociedade Brasileira de Nefrologia. **Resultados:** A análise mostrou que a relação de C/E foi de R\$ 1.213,68 ao ano, e uma efetividade incremental de 0,032, referente à morte evitada. A razão de C/E incremental foi de R\$ 37.927,50 por morte evitada para o paricalcitol. Estimou-se que o IO incremental com a ampliação do uso do paricalcitol estará entre R\$ 1.600.202,28 e R\$ 4.128.565,65 no primeiro ano, considerando os cenários principal e o epidemiológico. Já no fim de 5 anos após a ampliação do uso, estimou-se IO incremental entre R\$ 48.596.855,50 e R\$ 62.90.555,73. **Conclusão:** O paricalcitol intravenoso tem eficácia superior e segurança semelhante ao comparador calcitriol oral, diminuindo a mortalidade geral dos pacientes em diálise, embora implique maior custo.

Descritores: Hiperparatireoidismo Secundário; Insuficiência Renal Crônica; Paricalcitol; Calcitriol; Avaliação de Custo-Efetividade.

ABSTRACT

Introduction: Hyperparathyroidism (SHPT) secondary to chronic kidney disease (CKD) is characterized by high levels of parathyroid hormone (PTH), hyperplasia of the parathyroid glands and cardiovascular disease. Selective and non-selective and selective vitamin D-receptor activators, calcimimetics, are available in the Brazilian market to reduce PTH levels. **Objectives:** To develop a cost-effectiveness (C/E) and budgetary impact (BI) analysis of intravenous paricalcitol vs. oral calcitriol for patients on dialysis with SHPT, from the perspective of the Brazilian Public Health Care System (SUS). **Methodology:** We built a decision-tree model to analyze C/E, which considered the outcome of avoided death and a time horizon of 1 year. As for the BI analysis, two scenarios were considered, one of demand and one of epidemiological approach, based on data from the Brazilian Society of Nephrology. **Results:** The analysis showed that the C/E ratio was R\$ 1,213.68 per year, and an incremental effectiveness of 0.032, referring to avoided death. The incremental C/E ratio was R\$37,927.50 per death averted by paricalcitol. It was estimated that the incremental BI with the expansion of paricalcitol use will be between R\$1,600,202.28 and R\$4,128,565.65 in the first year, considering the main and epidemiological scenarios. At the end of 5 years after the expansion of its use, an incremental BI was estimated between R\$ 48,596,855.50 and R\$ 62,90,555.73. **Conclusion:** Intravenous paricalcitol has superior efficacy and similar safety to oral calcitriol, reducing the overall mortality of dialysis patients, although it implies a higher cost.

Keywords: Hyperparathyroidism, Secondary; Renal Insufficiency, Chronic; Paricalcitol; Calcitriol; Cost-Effectiveness Evaluation.



INTRODUÇÃO

O hiperparatireoidismo secundário (HPTS) à doença renal crônica (DRC) é caracterizado por elevados níveis séricos de paratormônio (PTH), hiperplasia das glândulas paratireoides, doença óssea de alta remodelação e doença cardiovascular¹. O nível sérico de PTH considerado adequado para pacientes com DRC estágio 5D está situado entre 150 e 300 pg/mL ou duas a nove vezes o valor limite do método de dosagem^{2,3}. Segundo o censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), em 2020, estimou-se que 144.779 pacientes estavam em tratamento dialítico no Brasil⁴. Destes, aproximadamente 18% apresentavam níveis de PTH acima de 600 pg/mL em 2019, enquanto que em 2014 eram em torno de 26%, sugerindo que houve certo impacto na redução dos níveis de PTH com a incorporação do paricalcitol e cinacalcete e implementação do PCDT em 2017⁵. Para a redução dos níveis do PTH, estão disponíveis no mercado brasileiro três classes de medicamentos: ativadores não seletivos do receptor da vitamina D (calcitriol e alfacalcidol), ativadores seletivos de VDR (paricalcitol) e calcimiméticos (cloridrato de cinacalcete)⁵. Dentre os medicamentos supracitados, o SUS disponibiliza calcitriol oral, tendo sido descontinuada sua apresentação intravenosa, em 2020, e a do alfacalcidol oral, em 2017. A disponibilização do paricalcitol no SUS está voltada aos pacientes com PTH igual ou superior a 500 pg/mL e, para o cinacalcete, aos pacientes com níveis de PTH acima de 800 pg/mL⁶. Nesse sentido, o objetivo deste documento foi desenvolver análise de custo-efetividade e de impacto orçamentário do paricalcitol *vs.* calcitriol oral para pacientes em diálise com HPTS, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS) após analisar novas evidências científicas existentes sobre o uso do paricalcitol, visando sua ampliação de uso para o tratamento do HPTS associado à DRC estágio 5D nos seguintes cenários: 1) primeira linha para os pacientes com PTH > 300 pg/mL na ausência de hiperfosfatemia e hipercalcemia; 2) em substituição ao cinacalcete em pacientes que apresentem os efeitos adversos hipocalcemia sem melhora após ajuste na concentração de cálcio do dialisato, e da redução da dose do cinacalcete; 3) em associação ao cinacalcete em pacientes que não atingiram os níveis alvo de PTH (< 300 pg/mL).

METODOLOGIA

A busca das evidências foi realizada nas bases de dados The Cochrane Library, MedLine (via PubMed), Embase (Elsevier), PubMed Central, Epistemonikos, NICE e Biblioteca Virtual de Saúde. Ao final, a revisão sistemática de Geng et al.⁷, publicada em 2020 na *Plos One*, foi incluída para a síntese de evidências. Tal revisão teve como objetivo avaliar a segurança e eficácia do paricalcitol *vs.* análogos de vitamina D não seletivos no manejo do HPTS em pacientes com DRC 5D quanto aos níveis de PTH, cálcio, fósforo e eventos adversos. Foram incluídos 15 estudos para metanálise: 11 ensaios clínicos randomizados (ECR), sendo oito comparando paricalcitol *vs.* calcitriol, 1 ECR comparando paricalcitol *vs.* maxacalcidol, 1 ECR comparando paricalcitol *vs.* alfacalcidol, e 1 ECR comparando paricalcitol *vs.* cinacalcete; 3 estudos quase experimentais (NRSI) comparando paricalcitol *vs.* calcitriol; e 1 NRSI comparando paricalcitol *vs.* calcitriol/doxercalciferol, totalizando 110.544 pacientes com DRC estágio 5D. A qualidade metodológica foi classificada como moderada, com base nos 16 domínios do AMSTAR-2⁸.

Quanto aos desfechos clínicos, a mortalidade por todas as causas dos pacientes tratados com paricalcitol foi menor do que a mortalidade dos pacientes que receberam análogos não seletivos de vitamina D, com RR de 0,84 (IC 95% 0,79-0,90; $p < 0,001$), conforme metanálise realizada pelo grupo e que incluiu apenas estudos que compararam paricalcitol *vs.* calcitriol encontrados na RS de Geng et al.⁷. Não foram observadas diferenças significativas na incidência de eventos adversos, como hipercalcemia, hiperfosfatemia e níveis de PTH. Além disso, a maioria dos desfechos apresentou qualidade da evidência baixa, com exceção da mortalidade, que foi moderada.

AValiação EconôMica

Com base nos dados da literatura, foi realizada avaliação econômica para estimar a relação de custo-efetividade incremental (RCEI) do paricalcitol comparado ao calcitriol via oral, para o tratamento de hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica estágio 5D. O desenho do estudo seguiu premissas das Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde⁹. Com a finalidade

de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos dos estudos foram sumarizados conforme o *checklist CHEERS Task Force Report*¹⁰.

ESTIMATIVA DE RECURSOS E CUSTOS

Em consulta ao Banco de Preços em Saúde (BPS), foi identificada uma compra realizada pelo Departamento de Logística em Saúde do Ministério da Saúde (DLOG/MS) no período entre 04/04/2020 a 04/10/2021 no valor de R\$ 16,50 a unidade do medicamento paricalcitol. Para o calcitriol, foi utilizado o valor de R\$1,09 relativo à média ponderada do preço praticado em compras públicas realizadas nos últimos 18 meses, conforme o Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG), já que não foram identificadas compras realizadas pelo DLOG/MS.

Para o calcitriol oral, foi considerada a dose de 2 mcg em dias alternados (6 mcg/semana divididos em 3 sessões de diálise) e para o paricalcitol injetável seriam 5 mcg em dias alternados (15 mcg/semana divididos em 3 sessões de diálise), utilizando-se a proporção de 1:2,5 de calcitriol em relação ao paricalcitol. Para a estimativa dos custos dos medicamentos, foi utilizado o valor de R\$ 16,50 para a unidade de paricalcitol (frasco ampola de 5 ucg/mL), levando-se em conta a identificação de uma compra realizada pelo DLOG/MS, e para o calcitriol foi utilizada a média ponderada (R\$ 1,09 a cápsula de 0,25

ucg) do preço praticado em compras públicas realizadas nos últimos 18 meses, ambos verificados no BPS. Outros custos diretos, como consultas e exames laboratoriais, não foram considerados.

O Quadro 1 apresenta o custo médio mensal e anual dos medicamentos paricalcitol intravenoso e calcitriol oral por paciente.

EFICÁCIA

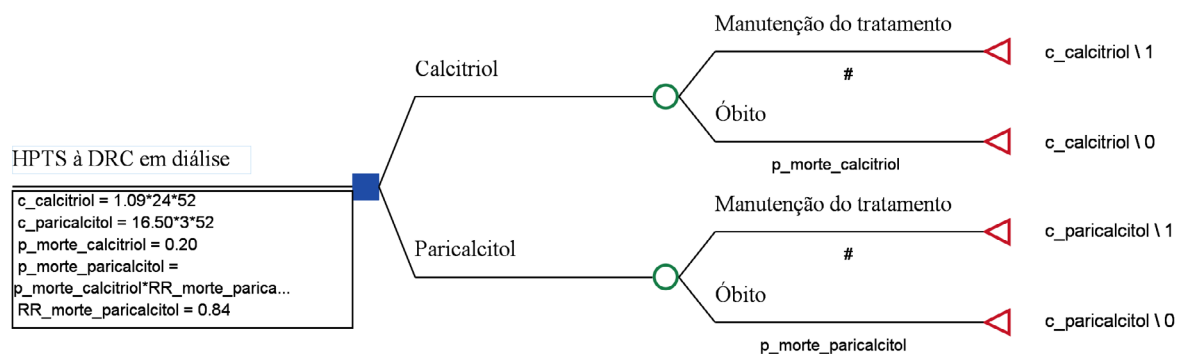
As probabilidades de transição entre os estados (diálise e óbito) foram obtidas da literatura e do Censo Brasileiro em Diálise de 2020 publicado pela SBN, e a mortalidade foi estimada em 20% ao ano^{3,4}. Para o grupo paricalcitol, o RR de mortalidade foi 0,84 (IC 95%, 0,79-0,90), ou seja, redução de 16%, segundo a RS e metanálises consideradas na elaboração deste relatório^{5,6}, sendo considerada a taxa de mortalidade de 16,8% no grupo paricalcitol.

MODELO ECONÔMICO

O modelo analítico adotado foi a árvore de decisão para a condução da avaliação econômica no *software* TreeAge Pro 2009. Foi utilizada a árvore de decisão simples para a construção do modelo econômico. Na decisão foram consideradas duas possibilidades: diálise em uso do medicamento e óbito. O formato da árvore de decisão está apontado na Figura 1.

QUADRO 1 CUSTO MÉDIO SEMANAL E ANUAL DOS MEDICAMENTOS PARICALCITOL INTRAVENOSO E CALCITRIOL ORAL POR PACIENTE

Medicamento	Preço unidade	Dose	Uso semanal	Custo semanal (por paciente)	Custo anual (por paciente)
Paricalcitol 5ucg/mL (ampola)	R\$ 16,50	0,04 – 0,1 ucg/kg/dose	3 ampolas	R\$ 49,50	R\$ 2.574,00
Calcitriol oral 0,25 ucg	R\$1,09	2 ucg/dias alternados	24 comprimidos	R\$26,16	R\$ 1.360,32



Legenda: C_calcitriol: 1.09 (custo por unidade do calcitriol) * 24 (dose semanal) * 52 (número de semanas no ano); C_paricalcitol: 16.50 (custo por unidade do paricalcitol) * 3 (dose semanal) * 52 (número de semanas no ano); Probabilidade de morte anual_calcitriol = 0,20; RR_morte_Paricalcitol = 0,84 (diminuição em 16%).

Figura 1. Árvore de decisão para a análise de custo-efetividade.

ANÁLISE DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Foi realizada uma análise para estimar o impacto orçamentário da ampliação do uso do paricalcitol, no SUS, para o tratamento do HPTS à DRC em pacientes em diálise.

A análise do impacto orçamentário adotou a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), por ser o detentor do orçamento em âmbito federal, conforme recomendado pela Diretriz Metodológica de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (MS)⁹.

O horizonte temporal adotado foi de 5 anos, segundo as Diretrizes do MS.

POPULAÇÃO

Foram considerados três cenários: o principal de demanda aferida, baseado nos dados do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (DAF); o alternativo de demanda aferida, com base nos dados da Sala Aberta de Inteligência em Saúde (SABEIS)¹¹; e o alternativo epidemiológico, baseado nos dados da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN).

Segundo o cenário principal, dados do DAF mostram que, em 2020, 14.138 pacientes fizeram uso do paricalcitol (9,8% da população em diálise). Com a ampliação do uso, estima-se que metade dos pacientes que usa calcitriol via oral teria indicação de paricalcitol por persistirem com os níveis de PTH acima de 300 pg/mL, na ausência de hipercalcemia e hiperfosfatemia, aumentando para 20% dos pacientes em diálise o uso do paricalcitol.

Segundo o cenário alternativo de demanda aferida, dados do SABEIS mostram que, em 2020, em torno de 13,5% dos pacientes usavam paricalcitol (19.326 pacientes). Com a ampliação do uso, estima-se que metade dos pacientes que usa calcitriol via oral teria indicação de paricalcitol por persistirem com os níveis de PTH acima de 300 pg/mL, na ausência de hipercalcemia e hiperfosfatemia, aumentando para 23% dos pacientes em diálise o uso do paricalcitol.

Para o cenário alternativo de abordagem epidemiológica, considerou-se a população prevalente em diálise de 144.779 pacientes, segundo o Censo em Diálise da SBN, 2020, com crescimento anual da população em diálise de 5%. Desses, em torno de 18% dos pacientes apresentam HPTS moderado (PTH acima de 600 pg/mL) (SBN, 2019), o que totaliza 26.060 pacientes com potencial indicação do uso do paricalcitol, desde que os níveis de cálcio e fósforo estivessem controlados. Segundo os dados epidemiológicos da SBN, em torno de 4,9% dos

pacientes usavam paricalcitol, 4,4% usavam calcitriol intravenoso e 20% estavam em uso de calcitriol oral em 2020. Tendo em vista que o calcitriol intravenoso foi descontinuado em 2021, mesmo sem a ampliação do uso do paricalcitol, considerou-se que esses pacientes migraram para o paricalcitol. Assim, a população em uso aumentaria de 4,9% para 9,3%.

Com a ampliação do uso, estima-se que metade dos pacientes que usa calcitriol via oral teria indicação de paricalcitol por persistir com os níveis de PTH acima de 300 pg/mL, na ausência de hipercalcemia e hiperfosfatemia, aumentando para 20% dos pacientes em diálise o uso do paricalcitol.

RESULTADOS

AVALIAÇÃO DE CUSTO-EFETIVIDADE

A análise mostrou que o uso de paricalcitol resulta em um custo incremental de R\$ 1.213,68 ao ano e uma efetividade incremental de 0,032, referente à morte evitada em um ano. A RCEI foi de R\$ 37.927,50 por morte evitada para o paricalcitol.

ANÁLISE DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

CENÁRIO PRINCIPAL – DADOS DAF (DEMANDA AFERIDA)

No cenário principal considerando dados do DAF para uma demanda aferida, estimou-se um impacto orçamentário incremental com a ampliação do uso do paricalcitol de R\$ 4.128.565,65 no primeiro ano, e R\$ 62.290.555,73 no fim de cinco anos (Tabela 1).

CENÁRIO ALTERNATIVO – DADOS SABEIS (DEMANDA AFERIDA)

No cenário alternativo que considerou os dados de demanda aferida advindos do SABEIS, foi verificado um impacto orçamentário incremental com a ampliação do uso de paricalcitol de R\$ 1.600.202,28 no primeiro ano, e R\$ 48.596.855,50 no fim de cinco anos (Tabela 2).

CENÁRIO ALTERNATIVO – DADOS DA SBN (EPIDEMIOLÓGICO)

A Tabela 3 mostra o impacto orçamentário do cenário epidemiológico sem a ampliação do uso e com a ampliação do uso de paricalcitol em 1 a 5 anos. Estimou-se que o impacto orçamentário incremental com a ampliação do uso do paricalcitol será de R\$ 4.128.565,65 no primeiro ano, e de R\$ 62.290.555,73 no fim de cinco anos (Tabela 3).

Estimou-se que o impacto orçamentário incremental com a ampliação do uso do paricalcitol no SUS estará

TABELA 1 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO EM 5 ANOS PARA O TRATAMENTO DO HPTS NA DRC NA POPULAÇÃO EM DIÁLISE COM O USO DE ANÁLOGOS DE VITAMINA D COM AMPLIAÇÃO DO USO DO PARICALCITOL (CENÁRIO DAF)

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com calcitriol oral* (Cenário base)	Taxa de difusão para o paricalcitol	Impacto orçamentário com paricalcitol** e calcitriol* (cenário proposto)	Impacto orçamentário incremental com paricalcitol
2021	27.363	R\$ 73.574.279,71	12%	R\$ 77.702.845,36	R\$ 4.128.565,65
2022	25.539	R\$ 77.253.526,08	14%	R\$ 85.165.059,46	R\$ 7.911.533,38
2023	23.464	R\$ 81.116.202,38	16%	R\$ 93.178.647,48	R\$ 12.062.445,10
2024	21.118	R\$ 85.171.988,30	18%	R\$ 101.780.652,73	R\$ 16.608.663,43
2025	18.478	R\$ 89.430.563,52	20%	R\$ 111.009.911,04	R\$ 21.579.347,52
Total em 5 anos		R\$ 406.546.560,00	-	R\$ 468.837.115,73	R\$ 62.290.555,73

* Custo anual de tratamento com calcitriol oral, por paciente = R\$ 1.260,32; ** Custo anual de tratamento com paricalcitol, por paciente = R\$ 2.574,00. DAF: departamento de assistência farmacêutica; DRC: doença renal crônica; HPTS: hiperparatireoidismo secundário.

TABELA 2 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO EM 5 ANOS PARA O TRATAMENTO DO HPTS NA DRC NA POPULAÇÃO EM DIÁLISE COM O USO DE ANÁLOGOS DE VITAMINA D COM A AMPLIAÇÃO DO USO DO PARICALCITOL (CENÁRIO SABELS)

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com calcitriol oral* (Cenário base)	Taxa de difusão para o paricalcitol	Impacto orçamentário com paricalcitol** e calcitriol* (cenário proposto)	Impacto orçamentário incremental com paricalcitol
2021	27.363	R\$ 86.938.486,13	15%	R\$ 88.538.688,40	R\$ 1.600.202,28
2022	27.135	R\$ 91.286.039,52	16%	R\$ 94.754.518,27	R\$ 3.468.478,85
2023	25.140	R\$ 95.850.341,50	18%	R\$ 103.247.579,23	R\$ 7.397.237,73
2024	17.598	R\$ 100.642.829,98	23%	R\$ 118.267.679,09	R\$ 17.624.850,11
2025	18.478	R\$ 105.674.942,88	23%	R\$ 124.181.029,44	R\$ 18.506.086,56
Total em 5 anos		R\$ 480.392.640,01	-	R\$ 528.989.495,51	R\$ 48.596.855,50

* Custo anual de tratamento com calcitriol oral, por paciente = R\$ 1.360,32; ** Custo anual de tratamento com paricalcitol, por paciente = R\$ 2.574,00. DAF: departamento de assistência farmacêutica; DRC: doença renal crônica; HPTS: hiperparatireoidismo secundário; SABELS: Sala Aberta de Inteligência em Saúde.

TABELA 3 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO EM 5 ANOS PARA O TRATAMENTO DO HPTS NA DRC NA POPULAÇÃO EM DIÁLISE COM O USO DE ANÁLOGOS DE VITAMINA D COM A AMPLIAÇÃO DO USO DO PARICALCITOL (CENÁRIO EPIDEMIOLÓGICO)

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com calcitriol oral* (Cenário base)	Taxa de difusão para o paricalcitol	Impacto orçamentário com paricalcitol** e calcitriol* (cenário proposto)	Impacto orçamentário incremental com paricalcitol
2021	27.363	R\$ 73.574.279,71	12%	R\$ 77.702.845,36	R\$ 4.128.565,65
2022	25.539	R\$ 77.253.526,08	14%	R\$ 85.165.059,46	R\$ 7.911.533,38
2023	23.464	R\$ 81.116.202,38	16%	R\$ 93.178.647,48	R\$ 12.062.445,10
2024	21.117	R\$ 85.171.988,30	18%	R\$ 101.780.652,73	R\$ 16.608.663,43
2025	18.478	R\$ 89.430.563,52	20%	R\$ 111.009.911,04	R\$ 21.579.347,52
Total em 5 anos		R\$ 406.546.560,00	-	R\$ 468.837.115,73	R\$ 62.290.555,73

* Custo anual de tratamento com calcitriol oral, por paciente = R\$ 1.360,32; ** Custo anual de tratamento com paricalcitol, por paciente = R\$ 2.574,00. DRC: doença renal crônica; HPTS: hiperparatireoidismo secundário.

entre R\$ 1.600.202,28 e R\$ 4.128.565,65 no primeiro ano, considerando os cenários principal, baseado nos dados do DAF e nos dados da SIBEIS¹⁰, e o epidemiológico, com base nos dados da SBN. Depois de 5 anos de ampliação de uso, estimou-se um impacto incremental que variou de R\$ 48.596.855,50 a R\$ 62.90.555,73, a depender do cenário considerado.

DISCUSSÃO

Neste estudo, os pacientes com HPTS à DRC estágio 5 foram avaliados com o objetivo de realizar uma análise de custo-efetividade e impacto orçamentário do paricalcitol *versus* calcitriol oral, sob a perspectiva do SUS. Optou-se por não desenvolver modelo de decisão de Markov porque o horizonte temporal escolhido foi de um ano.

A revisão sistemática de Geng et al.⁷, publicada em 2020 na *Plos One*, foi incluída para a síntese de evidências por ter como objetivo avaliar a segurança e eficácia do paricalcitol *vs.* calcitriol no manejo do HPTS em pacientes com DRC 5D quanto aos níveis de PTH, cálcio, fósforo e eventos adversos. Quanto aos desfechos clínicos, a mortalidade por todas as causas dos pacientes tratados com paricalcitol foi menor quando comparada à mortalidade dos pacientes que receberam calcitriol (RR = 0,84; IC 95% 0,79-0,90; p < 0,001). Não foram observadas diferenças significativas na incidência de eventos adversos como hipercalcemia e hiperfosfatemia e níveis de PTH.

Embora sem benefícios adicionais quanto aos níveis de PTH, fósforo e necessidade de paratireoidectomia, concluiu-se que o paricalcitol tem eficácia superior e segurança semelhante ao comparador calcitriol oral, diminuindo o risco de mortalidade nos pacientes em diálise. Diante dessas evidências, para a análise de custo-efetividade, considerou-se o desfecho morte evitada. Como resultado da comparação paricalcitol *vs.* calcitriol via oral na perspectiva do SUS, a análise de custo-efetividade mostrou que o uso de paricalcitol resulta em um custo incremental de R\$ 1.213,68 ao ano e uma efetividade incremental de 0,032 referente a morte evitada em um ano. A RCEI foi de R\$ 37.927,50 por morte evitada para o paricalcitol. Esse valor de RCEI é aceitável para o Brasil, cujo limiar de custo-efetividade é em torno de R\$ 81.675,00 por aumento de QALY¹².

Quanto à AIO, estimou-se que o impacto orçamentário incremental com a ampliação do uso do paricalcitol no SUS estará entre R\$ 1.600.202,28

e R\$ 4.128.565,65 no primeiro ano, considerando os cenários principal, baseado nos dados do DAF e nos dados da SIBEIS, e o epidemiológico, com base nos dados da SBN. Depois de 5 anos de ampliação de uso, estimou-se um impacto incremental que variou de R\$ 48.596.855,50 a R\$ 62.90.555,73, a depender do cenário considerado.

A principal limitação do estudo realizado diz respeito à estimativa da população-alvo, a qual foi estimada baseando-se em dados de registros da SBN. Embora existam dados epidemiológicos sobre a população em diálise, com HPTS à DRC e com níveis de PTH, cálcio e fósforo acima do alvo, são dados estimados, baseados em registros, os quais podem estar superestimados, considerando que aproximadamente 40% dos centros brasileiros de diálise participaram do Censo de 2020, a maioria deles acadêmicos. Essa hipótese é fortalecida quando comparamos os dados epidemiológicos da SBN com os dados reais do DAF, os quais são 20% inferiores aos dados relatados pela SBN, porém próximos aos dados do SIBEIS.

Tendo em vista que o calcitriol intravenoso foi descontinuado em 2021, mesmo sem a ampliação do uso do paricalcitol, considerou-se que os pacientes migraram para o paricalcitol, levando ao aumento das estimativas dos custos com o medicamento, pois a população em uso aumentaria de 4,9% para 9,3%.

Também se caracteriza como limitação do estudo a extrapolação da redução de mortalidade a partir de dados de revisão sistemática da literatura. Ademais, a revisão sistemática realizada por Geng et al.⁷ inclui estudos bastante heterogêneos.

Outro ponto a destacar é que a taxa de difusão prevista nos três cenários foi definida por meio de pressupostos relacionados à provável utilização futura do paricalcitol no SUS, sendo ainda muito incerta. Por fim, outra limitação da AIO é o não conhecimento do número de pacientes com contraindicação ao uso do paricalcitol e a não obtenção do número de pacientes em uso de calcitriol pelo DAF ou SIBEIS, já que a droga também é dispensada para outros CID.

CONCLUSÃO

Como resultado da comparação entre paricalcitol e calcitriol oral na perspectiva do SUS, a análise mostrou que a relação de custo efetividade (C/E) foi de R\$ 1.213,68 ao ano e uma efetividade incremental de 0,032, referente à morte evitada em um ano. A razão de C/E incremental foi de R\$ 37.927,50 por morte

evitada para o paricalcitol. Estimou-se que o impacto orçamentário incremental com a ampliação do uso do cinacalcete no SUS estará entre R\$ 1.600.202,28 e R\$ 4.128.565,65 no primeiro, considerando os cenários principal e o epidemiológico baseado nos dados da SBN. Já no fim de 5 anos após a ampliação do uso, estimou-se um impacto incremental entre R\$ 48.596.855,50 e R\$ 62.90.555,73; considerando os mesmos cenários. Logo, o paricalcitol tem eficácia superior e segurança semelhante ao comparador calcitriol, diminuindo a mortalidade geral dos pacientes em diálise, podendo ser considerado custo-efetivo para o SUS.

AGRADECIMENTOS

Aos profissionais do Hospital Moinhos de Vento e do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (Ministério da Saúde), que nos assessoraram na realização desse estudo.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

MMAC, JRMR e SAM contribuíram substancialmente para a concepção, desenho do trabalho, coleta e análise dos dados. LGMA, DSPC e DP contribuíram para a interpretação dos dados e redação do trabalho. DSPC e DP contribuíram para a revisão crítica e aprovação final da versão a ser publicada.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MDB Update Work Group. KDIGO Clinical practice

2. Natoli JL, Boer R, Nathanson BH, Miller RM, Chiroli S, Goodman WG, et al. Is there an association between elevated or low serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and mortality in patients with end stage renal disease? A meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2013 Abr;17(14):88.
3. Carvalho AB, Barreto FC. Update of Brazilian guidelines for treatment and assessment of chronic kidney disease – mineral and bone disorders. *J Bras Nefrol*. 2021 Dez;43(4 Supl 1):645-9. DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2021-S101>
4. Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN). Censos anteriores [Internet]. São Paulo: SBN; 2022; [acesso em 2021 Jul 05]. Disponível em: <http://www.censo-sbn.org.br/censosAnteriores>
5. Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN). Censo 2020 [Internet]. São Paulo: SBN; 2021; [acesso em 2021 Jul 05]. Disponível em: <http://www.censo-sbn.org.br/censosAnteriores>
6. Ministério da Saúde (BR). Relatório de recomendação. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas, distúrbio mineral e ósseo na doença renal crônica (DMO). Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2016.
7. Geng X, Shi E, Wang S, Song Y. A comparative analysis of the efficacy and safety of paricalcitol versus other vitamin D receptor activators in patients undergoing hemodialysis: a systematic review and meta-analysis of 15 randomized controlled trials. *PLoS One*. 2020 May;15(5):e0233705.
8. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008. DOI: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.j4008>
9. Ministério da Saúde (BR). Diretrizes metodológicas. Análise de impacto orçamentário. Manual para o sistema de saúde do Brasil [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2012; [acesso em 2020 Fev 26]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_analise_impacto.pdf
10. Ministério da Saúde (BR). Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). Departamento de Logística em Saúde (DLOG). Banco de Preços em Saúde (BPS). Brasília (DF): Ministério da Saúde/OPAS; 2013.
11. Ferré F, Oliveira G, Queiroz M. Sala de Situação aberta com dados administrativos para gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas de tecnologias providas pelo SUS, in SBCAS 2020.
12. Soarez PC, Novaes HMD. Limiares de custo-efetividade e o Sistema Único de Saúde. *Cad Saúde Pública*. 2017;33(4):e00040717.