

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E
ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

GUSTAVO LAINE ARAÚJO DE OLIVEIRA

AVALIAÇÃO ECONÔMICA DE VILDAGLIPTINA PARA O
TRATAMENTO DE PESSOAS VIVENDO COM DIABETES
MELLITUS TIPO 2 – PERSPECTIVA DO SISTEMA PÚBLICO
DE SAÚDE BRASILEIRO

Belo Horizonte
2017

GUSTAVO LAINE ARAÚJO DE OLIVEIRA

**AVALIAÇÃO ECONÔMICA DE VILDAGLIPTINA PARA O
TRATAMENTO DE PESSOAS VIVENDO COM DIABETES MELLITUS
TIPO 2 – PERSPECTIVA DO SISTEMA PÚBLICO DE SAÚDE
BRASILEIRO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Área de concentração: Medicamentos e Assistência Farmacêutica

Orientador: Francisco de Assis Acurcio

Belo Horizonte
2017

O48a Oliveira, Gustavo Laine Araújo de.
Avaliação econômica de vildagliptina para o tratamento de pessoas vivendo com Diabetes mellitus tipo 2 – perspectiva do sistema público de saúde brasileiro / Gustavo Laine Araújo de Oliveira. – 2017.
148 f.: il.

Orientador: Francisco de Assis Acurcio.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

1. Sistema Único de Saúde (Brasil) – Teses. 2. Assistência Farmacêutica – Teses. 3. Diabetes mellitus tipo 2 – Teses. 4. – Farmacoeconomia – Teses. 5. Vildagliptina – Teses. I. Acurcio, Francisco de Assis. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. III. Título.

CDD: 338.473621

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor

Prof. Jaime Arturo Ramíres

Vice-reitora

Prof.^a Sandra Regina Goulart Almeida

Pró-Reitora de Pós-Graduação

Prof.^a Denise Maria Trombert de Oliveira

Pró-Reitor de Pesquisa

Prof. Ado Jório

FACULDADE DE FARMÁCIA

Diretora

Prof.^a Leiliane Coelho André

Chefe do Departamento de Farmácia Social

Prof.^a Cristiane Aparecida Menezes de Pádua

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

Coordenador

Prof. Francisco de Assis Acurcio

Subcoordenador

Prof. Augusto Afonso Guerra Junior

Colegiado

Prof.^a Djenane Ramalho de Oliveira – Titular

Prof.^a Cristina Mariano Ruas Brandão – Suplente

Prof. Francisco de Assis Acurcio – Titular

Prof.^a Juliana Alvares – Suplente

Prof.^a Maria das Graças Braga Ceccato – Titular

Prof. Augusto Afonso Guerra Júnior – Suplente

Prof.^a Eli Iola Gurgel Andrade – Titular

Prof.^a Mariângela Leal Cherchiglia – Suplente

Gabriela de Araújo Brum – Titular

André Soares Santos – Suplente



FOLHA DE APROVAÇÃO

AVALIAÇÃO ECONÔMICA DE VILDAGLIPTINA PARA O TRATAMENTO DE PESSOAS VIVENDO COM DIABETES MELLITUS TIPO 2 – PERSPECTIVA DO SISTEMA PÚBLICO DE SAÚDE BRASILEIRO

GUSTAVO LAINE ARAÚJO DE OLIVEIRA

Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICAMENTOS E ASSISTENCIA FARMACEUTICA, como requisito para obtenção do grau de Doutor em MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, área de concentração MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA.

Aprovada em 31 de março de 2017, pela banca constituída pelos membros:

Prof. Francisco de Assis Acuréio - Orientador
UFMG

Profa. Márcia Ferreira Teixeira Pinto
Fundação Oswaldo Cruz - FioCruz

Prof. Luiz Henrique Costa
Fundação Universidade da Região de Blumenau - FURB

Profa. Cristina Mariano Ruas Brandão
UFMG

Profa. Alessandra Maciel Almeida
Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais - FCMMG

Belo Horizonte, 31 de março de 2017.

AGRADECIMENTOS

À Alyne Duarte Pereira, pelo constante, generoso e imprescindível apoio afetivo, emocional, motivacional e científico.

À minha família: mãe, pai, irmãos, tios, primos, sogros, cunhado e concunhada, pelo perseverante incentivo e pelo afeto incondicional.

Ao Professor Francisco de Assis Acurcio, pelas oportunidades, confiança, tranquilidade e por todo o apoio.

Àqueles que contribuíram diretamente para a realização desse trabalho: Felipe Ferré, Jans Bastos Izidoro, Samuel Rodrigues Almeida e Sousa, Prof. Augusto Afonso Guerra Junior e Prof. Brian Godman, por todas as contribuições.

Àqueles que estiveram junto nos trabalhos de pesquisa: Anne Karoline Borges Silva, Gabriela de Araújo Brum, Leonardo Vidal Mattos, Mariane Nascimento Dimas, Marianne Sardenberg Costa, Michael Ruberson Ribeiro da Silva e Vânia Eloísa de Araújo Silva, pela parceria.

Aos demais grandes camaradas dessa jornada: Denyr Jeferson Dutra Alecrim, Haliton Alves de Oliveira Junior, Isabela Neves de Almeida e Orozimbo Henriques Campos Neto, por manterem aceso o ímpeto revolucionário.

Aos professores Edson Perini e Gil Sevalho, por me inspirarem a ensinar aprendendo, a aprender ensinando e a defender criticamente o Sistema Único de Saúde.

A Silas Lopes Rosado, Valéria Soares Jorge, Gustavo Gonçalves Rodrigues e João Victor Caldeira dos Santos, pelo apoio institucional aliado a dedicação e competência.

Às professoras Micheline Rosa Silveira e Maria das Graças Braga Ceccato, pela construção do conhecimento e retidão dentro e fora da sala de aula.

Aos colegas do Ministério da Saúde: do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos e do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde, pelos ensinamentos e pela práxis.

*“A minha alucinação
é suportar o dia-a-dia
e meu delírio
é a experiência
com coisas reais (...)
amar e mudar as coisas
me interessa mais”*
Alucinação – Belchior

*“Pelo mais fraco dentre os fracos
pelo menor dentre os menores
minha voz pelos sem voz
meus punhos pelo inocente
a inocente – voz dos sem voz
à beira de uma nova era
esse ainda é o nosso dogma”*
Voice of the voiceless – Heaven Shall Burn

*“Por um mundo onde sejamos socialmente iguais,
humanamente livres e totalmente diferentes”*
Rosa Luxemburgo

RESUMO

No Brasil, saúde é entendida como um direito de cidadania. Para garanti-la, o país fez adoção por um sistema universal – o Sistema Único de Saúde (SUS). Por meio deste, devem ser executadas ações de assistência terapêutica integral, incluindo a assistência farmacêutica. Uma das etapas da assistência farmacêutica é a seleção dos medicamentos. Para subsidiar a escolha, tem ganhado importância o conjunto de conceitos e métodos denominado Avaliação de Tecnologias em Saúde. Essa abordagem utiliza as evidências científicas e econômicas para subsidiar as decisões em saúde. No Brasil, cerca de 6% de todos os óbitos são atribuídos ao diabetes mellitus, sendo que 41% deles ocorrem antes dos setenta anos de idade. Dentre as pessoas vivendo com a doença, o diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) é o tipo diagnosticado em 85% a 95% delas. No Brasil, os medicamentos considerados essenciais pelo SUS para pessoas vivendo com DMT2 são metformina, glibenclamida, gliclazida, insulina regular e insulina NPH. Pacientes com prescrição médica de medicamentos diferentes desses têm acionado o SUS judicialmente para sua obtenção. Em Minas Gerais, vildagliptina foi o hipoglicemiante oral mais adquirido para o atendimento de demandas judiciais. O objetivo deste estudo foi definir a razão custo-efetividade de vildagliptina para o tratamento de pessoas vivendo com DMT2. Estudo transversal identificou o preço médio registrado para aquisições de hipoglicemiantes orais pelo SUS. Estes preços foram comparados aos subsídios federais no programa de copagamento “Aqui Tem Farmácia Popular” e aos reembolsos de outros países com sistemas universais de saúde – Portugal, Espanha, Canadá e Reino Unido. Por meio de revisão sistemática da literatura, foram obtidos dados de eficácia e efetividade de tratamentos contendo vildagliptina e respectivos comparadores. Modelos de Markov foram utilizados na construção de coortes hipotéticas de pessoas vivendo com DMT2, para o estabelecimento da razão custo-efetividade de tratamentos contendo vildagliptina. Análise de sensibilidade probabilística foi realizada para avaliação das incertezas dos modelos, considerando disponibilidade a pagar de até o valor de um PIB per capita. O valor subsidiado pelo governo federal para cada comprimido de medicamento essencial para DMT2 pode chegar a 1023% do valor médio das aquisições do SUS por licitação. Em geral, o preço médio no SUS é inferior ao reembolsado em outros países. Por outro lado, o copagamento com recurso público no Brasil representa valores maiores que nos países estudados. A razão custo-efetividade incremental (RCEI) de vildagliptina em monoterapia comparada a metformina isolada foi de aproximadamente R\$ 35 mil, considerada acima da disponibilidade a pagar no Brasil. Para a comparação entre associações com metformina, vildagliptina apresentou RCEI de cerca de R\$ 8 mil. Avaliando dados de estudos observacionais, a RCEI de esquemas duplos contendo vildagliptina foi de aproximadamente R\$ 15 mil. Apesar de estas duas RCEI estarem abaixo da disponibilidade a pagar estabelecida, análises de sensibilidade indicaram altas probabilidades de esses valores serem acima do PIB per capita. Assim, de acordo com as premissas deste estudo, não se recomenda a inclusão de tratamentos contendo vildagliptina na linha de cuidado do SUS para tratamento de pessoas vivendo com DMT2.

Palavras-chave: Sistema Único de Saúde. Assistência Farmacêutica. Diabetes Mellitus Tipo 2. Farmacoeconomia. Vildagliptina.

ABSTRACT

In Brazil, health is a citizen's right. To ensure it, Brazil has adopted a universal system - the Unified Health System (SUS), which has to perform integrated therapeutic care actions, including pharmaceutical services. One of the steps in pharmaceutical services is the selection of medicines. To support a choice between treatments has gained importance the set of concepts and methods called Health Technology Assessment. This approach uses scientific and economic evidence to support the health decisions. In Brazil, about 6% of all deaths are attributed to diabetes mellitus and 41% of them occur before the age of seventy. Among people living with this disease, type 2 diabetes mellitus (T2DM) is the type diagnosed in 85% to 95% of them. In Brazil, the drugs considered essential by SUS for people living with T2DM are metformin, glibenclamide, gliclazide, regular insulin and NPH insulin. Patients with a medical prescription of other drugs go to court to force the SUS to provide them. In Minas Gerais, vildagliptin was the most frequently acquired oral hypoglycemic agent to meet legal demands. The aim of this study is to define the cost-effectiveness of vildagliptin for the treatment of people living with T2DM. A cross-sectional study was conducted to identify the average price recorded for purchases of oral hypoglycemic agents by SUS. These prices were compared to federal subsidies in the "Aqui Tem Farmácia Popular" co-pay program and to reimbursements from other countries with universal health systems - Portugal, Spain, Canada and the United Kingdom. A systematic review of the literature was conducted to obtain data on the efficacy and effectiveness of vildagliptin-containing treatments and its comparators. Markov models were built to establish the cost-effectiveness of vildagliptin-containing treatments. Probabilistic sensitivity analysis was performed to evaluate the uncertainties of models and a GDP per capita was considered as the willingness to pay threshold. The amount subsidized by the federal government for each essential drug tablet for T2DM may reach 1023% of the average value of the SUS acquisitions. Overall, the average price in the SUS is lower than that reimbursed in other countries. On the other hand, the copayment with public funds in Brazil is higher than other studied countries. The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of vildagliptin monotherapy compared to metformin alone was approximately \$ 20,000, considered above the willingness to pay in Brazil. For the comparison between associations with metformin, vildagliptin presented ICER of around \$ 4,700. Evaluating data from observational studies, the ICER of dual vildagliptin-containing treatment was approximately \$ 8,600. Although these two ICER are below established willingness to pay threshold, sensitivity analyzes have shown that these values are likely to be above a GDP per capita. Thus, according to the conditions of this study, it is not recommended to include vildagliptin-containing treatments in the SUS care line for the treatment of people living with T2DM.

Keywords: Unified Health System. Pharmaceutical Services. Diabetes Mellitus, Type 2. Economics, Pharmaceutical. Vildagliptin.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 – Hipoglicemiantes orais registrados no Brasil para o tratamento de pacientes acometidos por diabetes mellitus tipo 2, por classe farmacológica.....	46
Figura 1 – Análise de sensibilidade probabilística para o custo-efetividade de tratamentos contendo vildagliptina para diabetes mellitus tipo 2 (DMT2).....	82

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Hipoglicemiantes orais registrados no Brasil para o tratamento de pacientes acometidos por diabetes mellitus tipo 2, por classe farmacológica.....	56
Tabela 2 – Preços no Brasil, por DDD, dos hipoglicemiantes orais aprovados no país para tratamento de pacientes acometidos por diabetes mellitus tipo 2.....	61
Tabela 3 – Preços praticados no Brasil, por DDD, dos hipoglicemiantes orais aprovados no país para tratamento de pacientes acometidos por diabetes mellitus tipo 2, por classe farmacológica	62
Tabela 4 – Comparação de preços internacionais, por DDD, dos hipoglicemiantes orais aprovados no Brasil para tratamento de pacientes acometidos por diabetes mellitus tipo 2....	63
Tabela 5 – Comparação de preços internacionais, por DDD, dos hipoglicemiantes orais aprovados no Brasil para tratamento de pacientes acometidos por diabetes mellitus tipo 2, por classe farmacológica.....	64
Tabela 6 – Probabilidades anuais e custos para avaliação de tratamentos contendo vildagliptina para diabetes mellitus tipo 2 (DMT2)	73
Tabela 7 – Probabilidades anuais de óbito utilizadas nos modelos para avaliação de tratamentos contendo vildagliptina para diabetes mellitus tipo 2 (DMT2).....	76
Tabela 8 – Proporção de pacientes em cada estágio de transição ao final das coortes hipotéticas	80
Tabela 9 – Custo-efetividade de tratamentos contendo vildagliptina para diabetes mellitus tipo 2 (DMT2).....	81
Tabela 10 – Simulações de RCEI da análise de sensibilidade probabilística para o custo-efetividade de tratamentos contendo vildagliptina para diabetes mellitus tipo 2 (DMT2)	81

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

\$ int.	dólar internacional
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical</i>
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
ATPF	Aqui Tem Farmácia Popular
AVAQ	Anos de Vida Ajustados à Qualidade
AVG	Anos de Vida Ganhos
BPS	Banco de Preços em Saúde
CAP	Coefficiente de Adequação de Preços
Capes	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CCTI	Conselho de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
com	comprimido
comrev	comprimido revestido
Conitec	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
DDD	Dose Diária Definida
Decit	Departamento de Ciência e Tecnologia
dL	decilitro
DMT2	diabetes mellitus tipo 2
DPP-4	dipeptidil peptidase 4
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
Fhemig	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
FTN	Formulário Terapêutico Nacional
GIP	peptídeo insulínico dependente de glicose
GLP-1	peptídeo semelhante a glucagon 1
GT/ATS	Grupo Permanente de Trabalho em Avaliação de Tecnologias em Saúde
HbA1c	hemoglobina glicosilada
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>

HTAi	<i>Health Technology Assessment international</i>
ICMS	Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços
IDPIG	<i>International Drug Price Indicator Guide</i>
IPCA	Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo
IPEA	Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada
libprol	comprimido de liberação prolongada
Lilacs	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
mg	miligramas
MSH	<i>Management Sciences for Health</i>
NPH	<i>Neutral Protamine Hagedorn</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCDT	Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
PF	Preço Fábrica
PIB	Produto Interno Bruto
PMVG	Preço Máximo de Venda ao Governo
PPAR γ	receptor γ ativado por proliferação peroxissomal
PPC	Paridade do Poder de Compra
R\$	Real
RCE	Razão custo-efetividade
RCEI	Razão custo-efetividade incremental
Rebrats	Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde
Rename	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
Renases	Relação Nacional de Ações e Serviços de Saúde
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
SES-MG	Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais
SIA	Sistema de Informações Ambulatoriais
Siasg	Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais
SGLT2	cotransportador sódio-glicose 2
SIH	Sistema de Informações Hospitalares
SUS	Sistema Único de Saúde
TCU	Tribunal de Contas da União

SUMÁRIO

1	CONSIDERAÇÕES INICIAIS	14
1.1	SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE.....	14
1.1.1	Direito universal à saúde no Brasil.....	14
1.1.2	Financiamento da saúde no Brasil	18
1.2	ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA	20
1.2.1	Organização da Assistência Farmacêutica no Brasil.....	23
1.3	Avaliação de Tecnologias em Saúde	27
1.3.1	Métodos para avaliação de tecnologias em saúde	28
1.4	DIABETES MELLITUS	31
1.4.1	Tipos da doença	31
1.5	ESPECIFICIDADES DO DIABETES MELLITUS TIPO 2	34
1.5.1	Epidemiologia.....	34
1.5.2	Prevenção.....	34
1.5.3	Diagnóstico	35
1.5.4	Complicações	36
1.5.5	Tratamento.....	37
1.6	JUSTIFICATIVAS PARA O ESTUDO	42
1.7	APRESENTAÇÃO DA TESE	44
2	OBJETIVOS	45
2.1	OBJETIVO GERAL.....	45
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	45
3	MÉTODOS.....	46
3.1	ESTUDO DE PREÇOS	46
3.1.1	Desenho do estudo.....	46
3.1.2	Fontes de dados	47
3.1.3	Análise dos dados	47
3.2	AVALIAÇÃO ECONÔMICA	49
3.2.1	Construção dos modelos de Markov	49
3.2.2	Análise dos dados	52
3.2.3	Análise de sensibilidade	53

4	ARTIGO DE RESULTADOS 1 – HIPOGLICEMIANTE ORAIS PARA DIABETES MELLITUS TIPO 2: COMPARAÇÃO DE PREÇOS EM SISTEMAS UNIVERSAIS DE SAÚDE	54
4.1	Introdução.....	54
4.2	Métodos	55
4.2.1	Desenho do estudo.....	55
4.2.2	Fontes de dados	57
4.2.3	Análise dos dados	57
4.3	Resultados.....	58
4.4	Discussão.....	65
5	ARTIGO DE RESULTADOS 2 – CUSTO-EFETIVIDADE DE VILDAGLIPTINA PARA PESSOAS COM DIABETES MELLITUS TIPO 2 NO BRASIL; ACHADOS E IMPLICAÇÕES.....	68
5.1	INTRODUÇÃO.....	68
5.2	MÉTODOS.....	70
5.2.1	Estratégias de busca.....	70
5.2.2	Critérios de elegibilidade.....	70
5.2.3	Modelos econômicos	71
5.3	RESULTADOS	78
5.4	DISCUSSÃO.....	79
5.5	CONCLUSÃO.....	87
5.6	CONSIDERAÇÕES ESPECÍFICAS	87
5.7	PERSPECTIVA PARA OS PRÓXIMOS CINCO ANOS	88
5.8	QUESTÕES-CHAVE.....	88
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	90
7	CONCLUSÕES.....	95
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	96
	APÊNDICE A	107
	APÊNDICE B.....	113
	APÊNDICE C.....	121
	APÊNDICE D	131
	APÊNDICE E.....	144

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

1.1 SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE

1.1.1 Direito universal à saúde no Brasil

Desde 1988, como uma das estratégias para o estabelecimento de um estado de bem-estar social, o Brasil definiu a saúde como um dos direitos de cidadania. Dessa forma, todo e qualquer cidadão brasileiro, independentemente de qualquer outra condição, tem esse direito garantido constitucionalmente (BRASIL, 1988). Tal condição é fruto das lutas do Movimento pela Reforma Sanitária, expressão popular que surgiu no contexto de enfrentamento à ditadura militar instalada no país em 1964 (SCOREL, 2008).

Até que a saúde fosse reconhecida como direito universal no Brasil, vigorava o que se chamou de modelo médico-assistencial privatista – com a atenção à saúde individual como norteador da organização dos serviços. Nesse modelo, os serviços atuavam hegemonicamente de forma curativa e remediadora, com os hospitais reconhecidos como o principal loco de prestação de serviços. Nesse sentido, tanto a medicina liberal quanto a previdenciária representavam a forma majoritária de se prestar assistência aos cidadãos – não sem que fosse necessário o pagamento direto ou o desconto compulsório de contribuições em folhas salariais. O Estado, além da administração da medicina previdenciária, responsabilizava-se por ações pontuais de prevenção de doenças infectocontagiosas em zonas rurais e em populações de baixa renda (PAIM, 2008).

Com o fim da ditadura militar, após intensas reivindicações do Movimento pela Reforma Sanitária, o então Presidente da República José Sarney convocou a 8ª Conferência Nacional de Saúde, realizada em Brasília no ano de 1986. Essa conferência ficou marcada pela forte participação dos movimentos sociais, que contribuíram com todos os acúmulos teóricos e práticos obtidos ao longo dos anos do período de exceção à democracia, pautando-se nas demandas e necessidades sociais. Como principal anseio, os participantes dessa conferência almejavam a reforma do sistema de saúde. Para tanto, estabeleceram como diretrizes a busca pela equidade, o acesso universal às ações e serviços de saúde, o financiamento público do setor saúde, a integração das ações preventivas, curativas e reparativas, integração entre os entes federativos na gestão do sistema de saúde – com autonomia de gestão e participação da sociedade civil (SCOREL; DE BLOCH, 2005).

A proposta aprovada nesta conferência foi fundamental para que, na Constituição Federal de 1988, a saúde enquanto direito universal fosse entendida dentro de um conceito de seguridade social, na qual também se incluem a previdência e a assistência. Dessa forma, com financiamento centralizado e proveniente da arrecadação do Estado, pode-se garantir que os cidadãos sejam atendidos de acordo com sua necessidade, independentemente de sua parcela de contribuição (BRASIL, 1988).

Partindo-se desse marco legal, foi possível estruturar o Sistema Único de Saúde (SUS) – conjunto de ações e serviços de saúde, administrados e oferecidos pelo poder público por meio de seus três entes federativos, admitindo a participação da iniciativa privada de forma complementar. Tal conjunto compreende abordagens individuais e coletivas, ou seja, tanto o diagnóstico, tratamento e reabilitação de agravos e doenças quanto a prevenção destes e a promoção de saúde. Para tanto, incluem-se a manutenção de serviços ambulatoriais e hospitalares, as ações de distintas complexidades, a vigilância sanitária e as intervenções ambientais (BRASIL, 1990a).

Para a estruturação da política de saúde brasileira, princípios e diretrizes foram definidos de forma a orientar tanto sua efetivação quanto os seus aperfeiçoamentos. Dentre os principais, citam-se a universalidade, a integralidade, a equidade, a participação social, a gestão descentralizada, a regionalização, a hierarquização e a resolutividade (DE NORONHA; DE LIMA; MACHADO, 2008).

Para superar o modelo assistencial público anterior, no qual somente trabalhadores formais contribuintes à previdência contavam com assistência médica, estabeleceu-se a universalidade de acesso em todos os níveis de assistência. Dessa forma, todo e qualquer cidadão brasileiro passou a ter direito às ações e aos serviços de saúde oferecidos pelo poder público por meio do SUS. Com isso, uma parcela considerável da população, desprovida de recursos financeiros e de trabalho formal – que dependia exclusivamente de estabelecimentos filantrópicos, passou a ser diretamente beneficiada (DE MATTOS, R. A., 2009).

Aos cidadãos brasileiros não se pode oferecer restrições referentes à complexidade das ações e serviços demandados de acordo com a respectiva condição clínica apresentada. Portanto, todas as ações e serviços disponibilizados pelo SUS para promoção da saúde, prevenção e cura de agravos e doenças, tanto no âmbito individual quanto coletivo, devem ser articulados de forma a atender aos cidadãos na medida da sua necessidade. Cabe ponderar que não deve haver

restrições de acesso às ações e serviços comprovadamente necessários, não estando o Estado obrigado a atender demandas por procedimentos, medicamentos ou outros produtos para a saúde considerados ineficientes pelos processos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) (BRASIL, 2011b).

Entende-se como equidade no SUS o tratamento igual aos iguais e desigual aos desiguais, na medida de sua desigualdade. Ou seja, os cidadãos brasileiros são beneficiados pela política de saúde de acordo com suas respectivas necessidades, não importando o quanto o indivíduo contribui financeiramente à seguridade social. Ainda, que nenhum cidadão brasileiro pode ser discriminado no acesso aos serviços de saúde, seja por questões relacionadas a cor ou raça, a gênero, a preferências religiosas, a afetividade ou qualquer outra diferente de sua necessidade em termos de saúde (DE MATTOS, R. A., 2009).

Como protagonista no processo de transformação do paradigma de sistema de saúde no país, a participação social está instituída formalmente nos espaços do SUS. Para o sucesso de qualquer política, entende-se que é necessário envolver a representação de todos os atores diretamente relacionados a ela. Portanto, no planejamento, na execução e no controle da política de saúde, é salutar que se envolvam os seus gestores, os profissionais da saúde e os cidadãos beneficiados. Dessa forma, o processo agrega todas as distintas visões sobre o mesmo objeto, proporcionando reflexões aprofundadas e, conseqüentemente, decisões acertadas (SCOREL; MOREIRA, 2008).

São dois os instrumentos a serviço da participação social: os Conselhos e as Conferências de Saúde. Os Conselhos estão instituídos em cada esfera de gestão do SUS e contam com representação paritária, sendo 50% de conselheiros do segmento dos usuários do SUS e os demais divididos igualmente entre profissionais da saúde e gestores¹. Aos Conselhos cabe a formulação de estratégias, o controle da execução da política de saúde e a fiscalização da utilização dos recursos financeiros destinados a essa política. Já as Conferências, realizadas a cada quatro anos, são os espaços de reflexão e proposição. Nela são discutidas as questões

¹ A paridade de representação nos Conselhos de Saúde foi definida por meio do documento “Recomendações para a Constituição e Estruturação de Conselhos Estaduais e Municipais de Saúde”, aprovado pelo Conselho Nacional de Saúde por meio da Resolução CNS nº 33/1992. Ou seja, não constava na legislação orgânica do SUS, composta pela Lei nº 8.080/1990 e pela Lei nº 8.142/1990.

tangentes à política de saúde e indicados os caminhos a serem seguidos pelo Poder Executivo (BRASIL, 1990b).

A proposta de gestão do SUS é pautada na descentralização, envolvendo estados e municípios. Ao contrário da gestão centralizada no ente federal que vigorou até a criação do SUS, cada esfera de governo é autônoma para propor e aplicar ações e serviços de saúde dentro dos marcos legais da política de saúde. Dessa forma, o SUS tem maior capacidade de responder às demandas conforme as especificidades regionais e locais. Além disso, tendo em vista que os eventos relacionados a saúde não são distribuídos de forma homogênea nos espaços geográficos e temporais, a gestão descentralizada possibilita a adequação e otimização dos recursos disponíveis (UGÁ *et al.*, 2003).

É justamente sobre a adequação e otimização dos recursos que versam os princípios de hierarquização e regionalização. A assistência por meio do SUS é organizada hierarquicamente por níveis de atenção: primária, secundária e terciária. A atenção primária é a porta de entrada do usuário no SUS. Por meio dela, o SUS deve oferecer os recursos necessários para tratar e resolver a maior parte dos problemas de saúde. Inclusive, deve promover ações de promoção de saúde, acompanhamento ativo dos pacientes por meio da Estratégia de Saúde da Família, prevenção de agravos e doenças, além de procedimentos curativos e reparadores. Caso o paciente necessite de algum tipo de cuidado especializado, este é encaminhado à atenção secundária. Nesse nível de atenção encontram-se as Unidades de Pronto Atendimento e os serviços de Urgência e Emergência. No entanto, se forem necessários procedimentos mais invasivos, o paciente é encaminhado à atenção terciária, composta de hospitais de alta complexidade e dotados de tecnologias mais avançadas (MENDES, E. V., 2011).

Para a otimização dos recursos, o SUS estabeleceu a regionalização – divisões territoriais para distribuição dos serviços. Dessa forma, ao nível local – geralmente municipal ficam disponíveis tecnologias e profissionais capacitados para que se preste assistência nos casos mais frequentes, ou seja, atendimento em casos de transtornos menores, aplicação de vacinas, acompanhamento pré-natal, acompanhamento de grupos de pacientes, ações de prevenção de agravos e doenças e promoção de saúde, entre outros. Em geral, para manter esse nível de assistência são necessários menos recursos em relação a outros níveis de atenção. Para o oferecimento de serviços mais especializados, os municípios são organizados em microrregiões, sendo um deles eleito como sede. Os municípios e respectivo estado, então, pactuam as demandas e os aportes

de recursos para disponibilizarem assistência especializada na sede da microrregião para os usuários de todos os municípios envolvidos. Já para as necessidades de procedimentos que demandam tecnologia de alta complexidade – geralmente mais cara, os municípios se organizam em macrorregiões, cujo município sede concentra os serviços demandados e os gere conforme o aporte de recurso repassado pelo respectivo estado e demais municípios (MENDES, E. V., 2011).

Pautados nas conquistas do Movimento pela Reforma Sanitária, nos produtos da 8ª Conferência Nacional de Saúde, nos marcos legais estabelecidos na Constituição Federal de 1988, esses eixos norteadores permitiram que, mais do que uma política de saúde, o SUS se consolidasse como uma política social. Vislumbrando efeitos que extrapolam os indicadores de saúde, os princípios e diretrizes do SUS potencializam a transformação social, garantindo a classes excluídas da sociedade o acesso às ações e serviços de saúde, à cidadania e à participação plena nos rumos da sociedade que integram (DE MATTOS, R. A., 2009).

1.1.2 Financiamento da saúde no Brasil

Juntamente com a importante conquista do SUS, fruto da histórica luta popular pela Reforma Sanitária, sinalizamos para a reestruturação do financiamento da saúde em nosso país. Até então, a assistência à saúde não era universal e o baixo investimento público inviabilizava o acesso principalmente das parcelas menos favorecidas da sociedade. A saúde passa a compor a Seguridade Social, juntamente com previdência e assistência sociais. Entre 1989 e 1993, o equivalente a 30% do orçamento da Seguridade Social deveria ter sido destinado à saúde. Este valor nunca foi atingido. Com o modelo de assistência reorganizado e em estruturação, iniciativas como a Proposta de Emenda Constitucional nº 169 foram lançadas para tentar garantir o financiamento originalmente estabelecido para a construção e consolidação do SUS. Esta proposta foi alterada durante o governo do presidente Fernando Henrique Cardoso, de forma a manter os percentuais gastos pela união e aumentar a participação de Estados e Municípios no financiamento da saúde. Dessa forma, a PEC 169 se transforma na Emenda Constitucional nº 29, aprovada em 2000 (MENDES, Á.; MARQUES, 2009). Foram necessários doze anos, muitas discussões e muita disputa para sua regulamentação. Em 2012, o Projeto de Lei do Senado nº 121, que inicialmente fixava o investimento de 10% das receitas brutas correntes da união na saúde (representando incremento de R\$ 32,5 bi para o próximo ano) foi modificado e originou a Lei complementar nº 141, que pouco impactou no montante total de

recursos destinados pela união à saúde. Para o agravamento do financiamento da saúde, em 2016 foi estabelecido um ajuste nos orçamentos fiscais e da seguridade social da união – Emenda Constitucional nº 95. Por meio dessa medida, ficou estabelecido que nos próximos vinte exercícios financeiros os orçamentos serão corrigidos pela inflação do ano anterior, medida pelo Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo – IPCA. De acordo com pesquisadores do Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada – IPEA, essa medida proporcionará ao setor saúde uma perda de cerca de R\$ 600 bilhões ao longo dos vinte anos de vigência². Além disso, a vigente Desvinculação de Receitas da União permite que sejam remanejados 20% dos recursos da saúde para investimento em outros setores. A tendência do financiamento da saúde no Brasil não é animadora.

Apesar de o Brasil ser uma das maiores economias do mundo, alguns setores macroeconômicos nacionais não acompanham tal desempenho. Um exemplo disso é a saúde, cujo investimento total no ano de 2009 correspondeu a 8,7% do Produto Interno Bruto (PIB)³. Este valor é inferior ao de países como Canadá (9,4%) e Reino Unido (9,4%), que também mantêm sistemas universais de saúde e têm PIB menor em relação ao brasileiro. A Argentina, país vizinho com maior semelhança econômica, investiu 9,5% de seu PIB em saúde; os Estados Unidos investiram 16,2%. Comparando o investimento per capita no mesmo ano entre os mesmos países, ajustando pela paridade de poder aquisitivo, o resultado brasileiro correspondeu a \$ 943. Canadá (\$ 4.196), Reino Unido (\$ 3.399), Argentina (\$ 1.397) e Estados Unidos tiveram valores maiores⁴.

Avaliando o perfil do gasto brasileiro em saúde, percebemos que não há semelhança em relação a países com sistemas universais de saúde. Enquanto nosso investimento público correspondeu a 44,8% do gasto total em 2009, maior proporção foi investida por Canadá (68,7%), Austrália (70,1%), Suécia (78,6%) e Reino Unido (83,6%). Nesse aspecto, o desempenho brasileiro se

² VIEIRA, F. S.; BENEVIDES, R. P DE S. Os impactos do novo regime fiscal para o financiamento do Sistema Único de Saúde e para a efetivação do direito à saúde no Brasil. Disponível em: <http://www.ipea.gov.br/portal/images/stories/PDFs/nota_tecnica/160920_nt_28_disoc.pdf>.

³ Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Conta-Satélite de Saúde Brasil - 2007-2009. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/economia/economia_saude/css_2007_2009/economia_saude.pdf>.

⁴ Organização Mundial da Saúde. WHO | Country statistics. Disponível em: <<http://www.who.int/gho/countries/en/index.html>>.

assemelha ao dos Estados Unidos, que investiu 48,6% do total em recursos públicos. Considerando a expectativa de vida em anos na Austrália (82), no Canadá (81), na Suécia (81), no Reino Unido (80), nos Estados Unidos (79), na Argentina (75) e no Brasil (73), devemos nos preocupar com o caminho que estamos trilhando⁵.

1.2 ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

Entende-se por Assistência Farmacêutica um conjunto integrado de atividades relacionadas a medicamentos, com propósito de garantir qualidade, efetividade e segurança no cuidado ao paciente. Todas as suas etapas se influenciam, fazendo com que o processo seja dinâmico – não cíclico, apesar de didaticamente ser reconhecido como sequencial. As atividades integrantes da Assistência Farmacêutica são a seleção, a programação, a aquisição, o armazenamento, a distribuição e a utilização (BRASIL, 2004; GUERRA-JUNIOR; ACURCIO, 2013; PERINI, 2003).

Para a seleção dos medicamentos que serão disponibilizados à população, estes devem ser avaliados criticamente enfocando sua indicação clínica, seus benefícios, seus riscos e a existência de outras alternativas terapêuticas para os mesmos fins. Além disso, questões como custo, aspectos regulatórios, disponibilidade de fabricantes ou a necessidade de se induzir sua produção também devem ser consideradas (ACURCIO; GUERRA-JUNIOR, 2013; GUERRA-JUNIOR; ACURCIO, 2013; PERINI, 2003).

Diante dos medicamentos selecionados, deve-se planejar a quantidade a ser disponibilizada, bem como em qual momento a disponibilização deve ocorrer. Para tanto, devem ser considerados os dados epidemiológicos geograficamente estratificados. Prevalência, incidência, sazonalidade, logística, estrutura física de armazenamento e dispensação, quantidade de profissionais envolvidos e cobertura populacional são informações essenciais para se planejar a disponibilização de medicamentos nas quantidades certas, no momento certo e para os pacientes certos (GUERRA-JUNIOR; ACURCIO, 2013; PERINI, 2003).

As informações do planejamento subsidiam o processo de aquisição dos medicamentos. A aquisição deve se dar em tempo hábil para a sequência das atividades da assistência

⁵ Organização Mundial da Saúde. WHO | Country statistics. Disponível em: <<http://www.who.int/gho/countries/en/index.html>>.

farmacêutica, garantindo a exatidão dos itens adquiridos, a logística adequada, o fornecimento a contento e o cumprimento das necessidades terapêuticas. Os processos aquisitivos envolvem procedimentos distintos se forem executados por órgãos públicos ou por empresas privadas. As aquisições feitas pelos entes públicos seguem os processos licitatórios, que possibilitam a participação de todas as empresas habilitadas ao fornecimento de determinado medicamento, bem como torna as informações públicas à sociedade e são objeto de fiscalização dos órgãos de controle (BRASIL, 1993). Já as empresas privadas realizam a aquisição junto aos fornecedores, diretamente. Para tanto, a seleção destes é realizada mediante critérios estabelecidos pelas empresas adquirentes e os detalhes do processo são comercialmente estabelecidos.

As condições físico-químicas dos medicamentos podem ser afetadas por fatores ambientais ou físicos, o que pode prejudicar os efeitos esperados com a sua utilização. Para tanto, o armazenamento dos mesmos deve atender às especificidades de cada um deles, visando a manutenção de suas características, físicas, químicas e terapêuticas. Deve-se definir as condições ótimas de armazenamento para cada medicamento e as mesmas devem ser mantidas durante o armazenamento. Aspectos como temperatura, umidade, luminosidade e acondicionamento devem ser respeitados para evitar que todo o investimento feito até então resulte em um produto ineficaz ou, mais grave, inseguro ao paciente (BLATT; DE CAMPOS; BECKER, 2016).

Os medicamentos têm de ser distribuídos aos estabelecimentos de saúde de tal forma que suas características físicas, químicas e terapêuticas sejam mantidas. Além disso, é essencial que a logística de distribuição seja articulada junto aos serviços de saúde, para que as entregas ocorram em quantidades suficientes e no tempo correto. Dessa forma, os meios de transportes devem ser selecionados objetivando o atendimento da rota necessária no tempo hábil e a manutenção da qualidade dos produtos de acordo com suas características e necessidades específicas (BLATT; DE CAMPOS; BECKER, 2016).

A utilização de medicamentos tem o envolvimento direto do paciente. Dentro do conceito de Assistência Farmacêutica, compreende as etapas de prescrição, dispensação e acompanhamento (BRASIL, 2004; GUERRA-JUNIOR; ACURCIO, 2013; PERINI, 2003). Diante da avaliação da condição clínica do paciente, estabelece-se o diagnóstico e, caso seja necessário, ocorre a prescrição dos medicamentos. A prescrição é a definição dos procedimentos terapêuticos para o paciente e podem ou não envolver medicamentos. Quando se prescreve um medicamento,

deve-se definir com clareza a sua concentração, a sua posologia e a forma de administração. Além dessas informações, outras legalmente estabelecidas devem constar no documento. O momento da prescrição é fundamental para a assistência farmacêutica, pois a racionalidade do tratamento depende diretamente de todas as decisões e escolhas definidas tanto pelo prescritor quanto pelo paciente. Para tanto, todo o conhecimento sobre saúde – técnico ou não, acumulado por esses dois atores influencia o sucesso terapêutico (PERINI, 2003).

De posse da prescrição, o paciente está apto para iniciar o tratamento. Se houver a necessidade do uso de medicamentos, estes devem ser dispensados por profissional farmacêutico, que possui as habilidades e competências para analisar criticamente a prescrição, tanto em relação a critérios legais quanto clínicos. A dispensação, portanto, é o ato de recebimento do medicamento pelo paciente mediante seu diálogo com o profissional farmacêutico acerca dos procedimentos e cuidados a serem seguidos para a garantia do sucesso terapêutico. Tal prática é essencial para o uso racional de medicamentos, garantindo que o paciente utilize o medicamento correto, na concentração adequada, na forma farmacêutica pertinente, com qualidade técnica assegurada e com as informações mínimas para a sua compreensão dos benefícios e riscos envolvidos no uso (PERINI, 2003).

Para cada conjugação entre paciente e condição clínica, diversas são as possibilidades quando se trata de utilização de medicamentos. A terapia medicamentosa pode ou não resultar em sucesso terapêutico, ser ou não ser mais necessária diante de melhora clínica ou agravamento do quadro, proporcionar efeitos adversos aos pacientes ou, ainda, não serem utilizados na forma e na quantidade estabelecidas no início do tratamento. Para garantir que o paciente tenha a melhor experiência possível com o uso de medicamentos, é fundamental o seu acompanhamento por uma equipe multiprofissional de saúde. Em especial, a profissão farmacêutica tem se aprimorado ao reincorporar a sua atividade clínica, pois suas habilidades e competências são reconhecidamente potentes para auxiliar o paciente durante sua experiência com medicamentos (CIPOLLE; STRAND; MORLEY, 2004).

Como dito, todas as atividades da Assistência Farmacêutica se relacionam de forma dinâmica. A sequência didática apresentada não representa que, na prática, as atividades ocorrem em sequência e que sofrem influências apenas daquelas adjacentes. Por exemplo, questões referentes ao armazenamento não só interferem na aquisição e na distribuição, mas em todas as demais atividades – a maior eficácia de uma tecnologia que demanda armazenamento complexo

pode não ser refletida em maior efetividade em relação a outra cujo armazenamento é mais simples, ou seja, pode interferir nas atividades de utilização e de seleção. A programação não só influencia e é influenciada pela seleção e pela aquisição, mas orienta toda a organização das demais etapas, bem como é composta pelas informações de utilização – epidemiologia, armazenamento – estoque e distribuição – tempo e condições de entrega. Portanto, é fundamental para a gestão da Assistência Farmacêutica que haja gerenciamento de todas as atividades, com engajamento dos profissionais, controle dos recursos físicos e financeiros, registro de dados e interpretação das informações, de forma a subsidiar os devidos aperfeiçoamentos e a prestação de contas aos envolvidos direta e indiretamente no processo (DE OLIVEIRA; ASSIS; BARBONI, 2010; VIEIRA, 2008).

1.2.1 Organização da Assistência Farmacêutica no Brasil

Diante da reorganização da política de saúde no Brasil, orientada por princípios e diretrizes inclusivos, a Assistência Farmacêutica foi inserida nas atribuições do Estado. A partir de 1990, com a publicação das leis orgânicas do SUS, entende-se que a assistência terapêutica prestada por meio do Poder Público deve ser integral, incluindo a farmacêutica (BRASIL, 1990a).

Em 1998, foi publicada a Política Nacional de Medicamentos. Por meio deste instrumento, tornaram-se claras as diretrizes de produção, prescrição, uso e vigilância de todas as ações que envolvem medicamentos. Por meio dessa política, ganhou força a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename), com ênfase na assistência ambulatorial, que passou a orientar a produção e a padronização de medicamentos, bem como a organização dos serviços estaduais e municipais de saúde. Para o controle da qualidade dos medicamentos, outra grande preocupação brasileira na década de 1990, foram definidos marcos para a regulação sanitária. Estabelecida como uma das prioridades dessa política, a organização das atividades de vigilância sanitária de medicamentos resultou na padronização dos processos para registro de medicamentos no país e suas respectivas renovações, na capacitação dos servidores para a atividade fiscalizadora e na consolidação do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária – que culminou, um ano após, na criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). As aquisições de medicamentos, até então com grande participação da gestão federal, passaram a ser descentralizadas aos municípios, sob coordenação dos estados, e viabilizadas por meio de transferência de recursos do Fundo Nacional de Saúde. Também foi contemplada a temática de uso racional de medicamentos, com o incentivo à realização de campanhas educativas, a

promoção e fortalecimento da política de medicamentos genéricos, a orientação da prescrição e dispensação por meio de Formulário Terapêutico Nacional – com informações técnicas sobre os medicamentos, o desenvolvimento da formação de profissionais de saúde e o fomento a estudos de farmacovigilância e farmacoepidemiológicos (BRASIL, 1998).

Seis anos depois, a Política Nacional de Assistência Farmacêutica foi publicada pelo Conselho Nacional de Saúde e homologada pelo Ministério da Saúde. Trata-se da definição de treze eixos estratégicos para as ações do SUS não só acerca do medicamento, mas introduzindo maior enfoque na relação entre profissional farmacêutico e paciente. Além disso, aponta a importância dos laboratórios públicos no suprimento de medicamentos estratégicos, indica a necessidade de incentivar o uso de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos e reforça as diretrizes e prioridades da Política Nacional de Medicamentos. Tal documento é fruto de discussões do Controle Social realizadas durante a 12ª Conferência Nacional de Saúde e a 1ª Conferência Nacional de Assistência Farmacêutica. O relatório final desta compreendeu 648 encaminhamentos, que foram sintetizados nos eixos estratégicos da Política Nacional de Assistência Farmacêutica (BRASIL, 2004).

Atualmente, o Brasil conta com estabelecimentos farmacêuticos públicos e privados. Apesar de constar a previsão legal de que ao SUS compete a assistência terapêutica integral, inclusive a farmacêutica, a população conta com 79.990 farmácias e drogarias comerciais e 10.463 farmácias públicas⁶.

As farmácias privadas são estabelecimentos comerciais, regulados pelo Sistema Nacional de Vigilância Sanitária. Os requisitos mínimos aos quais estão submetidas foram estabelecidos em 1973 durante a ditadura militar. Neste dispositivo legal, são definidos os conceitos sobre os produtos e os estabelecimentos, o que se pode comercializar e as condições, as responsabilidades técnicas, os aspectos de licenciamento, de prescrição e de fiscalização (BRASIL, 1973). Neste estabelecimento, o cidadão pode comprar o medicamento que lhe foi prescrito ou, em determinadas situações, que deseja. Assim, só tem acesso aos serviços desse tipo de estabelecimento o cidadão que tem condições de pagar pelo medicamento.

⁶ Dados de 2015 divulgados pelo Conselho Federal de Farmácia em seu sítio eletrônico. Disponível em: <<http://www.cff.org.br/pagina.php?id=801&titulo=Dados+2015+>>. Acesso em 7 fev 2017.

Já nas farmácias públicas não há relação comercial junto ao paciente. Estes estabelecimentos são mantidos pelo SUS para o atendimento das políticas públicas de saúde. Qualquer paciente pode acessar os serviços de uma farmácia pública do seu respectivo território adscrito. No entanto, para garantir o uso racional de medicamentos, somente terá acesso aos medicamentos mediante apresentação de prescrição (BRASIL, 1990a, 2011b).

Para garantir aos cidadãos o acesso às ações e aos serviços públicos de saúde, a gestão do SUS aloca os recursos por meio de blocos de financiamento. Assistência Farmacêutica é um dos seis blocos de financiamentos definidos. Os demais são Atenção Básica, Atenção de Média e Alta Complexidade Ambulatorial e Hospitalar, Vigilância em Saúde, Gestão do SUS, Investimentos na Rede de Serviços de Saúde (BRASIL, 2007).

Os recursos do bloco de Assistência Farmacêutica não podem ser utilizados para o pagamento de servidores ou funcionários, nem para a construção de novos imóveis – mesmo que para serviços farmacêuticos. No entanto, são os únicos que podem ser remanejados para outros blocos ao fim de cada exercício financeiro anual, desde que todas as ações e os serviços previamente planejados tenham sido executados (BRASIL, 2007).

O bloco de financiamento da Assistência Farmacêutica é dividido em três componentes: básico, estratégico e especializado. O componente estratégico é destinado ao financiamento de programas estratégicos de saúde, como controle de endemias, infecções sexualmente transmissíveis, doenças relacionadas à coagulação do sangue, imunização e tabagismo (BRASIL, 2007). Os outros dois componentes contam com normatização específica.

O componente básico consiste na fixação de recursos dos três níveis de gestão para o financiamento da assistência farmacêutica no âmbito da atenção básica. O nível municipal, responsável por executar as ações e os serviços de saúde derivados desses recursos, reserva sua parte correspondente e recebe as transferências dos demais níveis. Os valores são transferidos ano a ano e calculados por habitante. O nível federal é responsável por transferir R\$ 5,10 por habitante/ano e os níveis estaduais e municipais por R\$ 2,36 por habitante/ano (BRASIL, 2013c).

Já o componente especializado é dividido em grupos, que se diferenciam conforme a responsabilidade de cada nível de gestão nas etapas da assistência farmacêutica. Essa diferenciação considera a complexidade do tratamento, a integralidade dentro das linhas de

cuidado e o equilíbrio financeiro entre os níveis de gestão do SUS. No Grupo 1, todo o financiamento é de responsabilidade da gestão federal, ficando a gestão estadual responsável pela programação, armazenamento, distribuição e dispensação. Esse grupo é dividido em 1A e 1B, de acordo com a responsabilidade de aquisição. No primeiro, essa responsabilidade é da gestão federal e o restante é de competência da gestão estadual. Já no Grupo 2, a gestão estadual é responsável tanto pelo financiamento quanto pelas etapas da assistência farmacêutica. Por fim, o Grupo 3 compreende medicamentos financiados pelo componente básico – financiados por recursos dos três níveis de gestão e adquiridos pelos municípios. Este grupo é composto pelos itens de atenção básica que integram tratamentos dos grupos 1 e 2 discriminados em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) (BRASIL, 2013b).

A partir de 2004 inaugura-se no Brasil um novo formato em termos de assistência farmacêutica: o copagamento. Essa forma de fornecimento de medicamentos à população se dá mediante subsídio com recursos públicos e contrapartida financeira do paciente. Dessa forma, estabeleceu-se o Programa Farmácia Popular do Brasil, a despeito do direito da população em ter assistência terapêutica integral, inclusive farmacêutica. Esse programa foi uma ação do governo federal, por meio da Fundação Oswaldo Cruz, que promoveu a construção e manutenção de uma rede de estabelecimentos farmacêuticos em que os medicamentos são comercializados mediante subsídio de até 90%, ficando o paciente responsável pelo desembolso de no mínimo 10% do valor do medicamento. Tais medicamentos são adquiridos pelas farmácias diretamente dos laboratórios ou distribuidoras, sem licitação. Os valores subsidiados são fixados pelo próprio governo federal. Em um segundo momento, o programa foi ampliado para os estabelecimentos farmacêuticos comerciais. Com isso, farmácias e drogarias privadas foram conveniadas para fornecer medicamentos à população nestas mesmas condições de subsídio e contrapartida. A essa ampliação se deu o nome de Aqui Tem Farmácia Popular (ATFP), em alusão à divulgação feita nos próprios estabelecimentos privados. Em momento posterior, os medicamentos para hipertensão arterial, diabetes mellitus e asma passaram a contar com subsídio de 100%, ficando os pacientes isentos do copagamento. A introdução desse novo formato aumentou o acesso a medicamentos para parcela da população que, por algum motivo, não figurava dentre as atendidas pelas farmácias públicas. Por outro lado, deixou dúvidas sobre a eficiência do investimento e resultou na preferência dos laboratórios e distribuidoras em disponibilizar seus produtos às farmácias privadas, em detrimento das públicas – prejudicando o tratamento das pessoas atendidas nos serviços públicos de saúde, principalmente aquelas sem possibilidade de arcar com o copagamento (MATTOS, L. V., 2015).

1.3 AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

Os recursos são escassos. Essa é uma das premissas básicas da economia. A relação entre escassez e escolha é mediada pelo chamado custo de oportunidade⁷ (BRASIL, 2014). Este grande desafio está também colocado para a saúde brasileira, sendo a farmacoeconomia um campo de conhecimento importante para subsidiar escolhas considerando o contraditório contexto brasileiro (ACURCIO; GUERRA-JUNIOR, 2013).

Avaliações econômicas em saúde, especialmente sobre utilização de medicamentos, têm ganhado cada vez mais relevância na gestão do setor saúde. Observa-se que têm sido realizadas em diversos países com frequência crescente (DRUMMOND *et al.*, 2001; VELÁSQUEZ, 1999). Em países com recursos limitados, como o Brasil, a análise criteriosa do custo-efetividade de alternativas de tratamento permite maior racionalidade e maximização dos recursos disponíveis. A reunião e utilização de informações sobre custos e benefícios das intervenções em saúde podem auxiliar no estabelecimento de prioridades para a alocação de recursos em saúde (BRASIL, 2014). Percebendo a importância e a necessidade de racionalizar a decisão e otimizar os recursos, esforços institucionais têm sido empregados para o desenvolvimento na área. Desde 1989, iniciativas por parte do Ministério da Saúde e do então Ministério de Ciência e Tecnologia tiveram como objetivo fortalecer a ATS no Brasil. Em 2003 é criado o Conselho de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (CCTI), para o desenvolvimento de diretrizes e apoio de estudos na área. É criado o Grupo Permanente de Trabalho em Avaliação de Tecnologias em Saúde (GT/ATS), com ampla representação. Em 2005, como fruto do trabalho do GT/ATS, é criada uma área específica para ATS dentro do Departamento de Ciência e Tecnologia (Decit), no Ministério da Saúde. Como consequência, em 2008 foi instituída a Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats). Em 2009, aprova-se a Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. O reconhecimento desses esforços vem com a responsabilidade de sediar, no Rio de Janeiro, o 8º Encontro da

⁷ De acordo com as Diretrizes Metodológicas – Diretrizes de Avaliação Econômica, 2ª edição (2014), publicado pelo Ministério da Saúde, o custo de oportunidade é definido como o “custo em que a sociedade incorre ao disponibilizar uma tecnologia sanitária à população, à medida que os recursos empregados para tal ficam indisponíveis para outros fins” ou, ainda, como o “valor da melhor alternativa não concretizada, em consequência da utilização de recursos limitados na produção de um determinado bem ou serviço de saúde”.

Health Technology Assessment international (HTAi), importante sociedade internacional de promoção e divulgação da ATS⁸.

Em 2011, com a definição legal do que se considera como assistência terapêutica integral, foi regulamentada a forma de o SUS incorporar, excluir ou alterar a forma de utilização de tecnologias em saúde. Com isso, foi instituída no Brasil a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde (Conitec), pautada nos conceitos de ATS. Dessa forma, a gestão de tecnologias no SUS passou a ser orientada pelas evidências científicas disponíveis – resultados de eficácia, efetividade, segurança e acurácia, bem como pelas avaliações econômicas para demonstrar a eficiência das tecnologias analisadas (BRASIL, 2011a, b).

A Conitec é composta por treze membros, sendo sete representantes da gestão federal do SUS e seis distribuídos entre gestão estadual, gestão municipal, agências reguladoras em saúde, controle social e conselho de classe profissional. Há, ainda, a previsão do estabelecimento de subcomissões técnicas para apoiar os trabalhos e as decisões da Comissão. São três as subcomissões permanentes: Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, Subcomissão Técnica de Atualização da Renome e do Formulário Terapêutico Nacional (FTN), Subcomissão Técnica de Atualização da Relação Nacional de Ações e Serviços de Saúde (Renases) (BRASIL, 2011a, 2012a).

1.3.1 Métodos para avaliação de tecnologias em saúde

A farmacoeconomia é um campo da economia da saúde e se constitui como estratégia para racionalização das escolhas que envolvem a utilização de medicamentos. Num contexto de forte restrição de recursos, aumento da expectativa de vida, aumento da idade média da população, maior prevalência de agravos crônicos e surgimento crescente de inovações farmacêuticas, a utilização de conhecimentos e métodos farmacoeconômicos torna-se indispensável para comparar novas tecnologias em relação às já estabelecidas nas linhas de cuidado (ACURCIO; GUERRA-JUNIOR, 2013; RASCATI, 2009).

⁸ DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA; SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS; MINISTÉRIO DA SAÚDE. Consolidação da área de avaliação de tecnologias em saúde no Brasil. *Revista de Saúde Pública*, v. 44, n. 2, p. 381–383, abr. 2010.

São quatro os tipos de avaliação econômica aplicados à farmacoeconomia. A Avaliação de Custo-Minimização consiste na definição dos custos entre dois ou mais tratamentos cujos resultados clínicos são considerados semelhantes. Dessa forma, faz-se a opção pela alternativa terapêutica com custo mais baixo. A Avaliação de Custo-Benefício considera tanto custo quanto benefícios clínicos em unidades monetárias. Assim, os resultados terapêuticos são transformados em valores de moeda para se estabelecer a razão custo-benefício. Já na Avaliação de Custo-Efetividade, os benefícios clínicos são considerados em suas unidades de medidas clínicas. Dessa forma, a razão custo-efetividade (RCE) resulta em uma medida de unidades monetárias por benefício clínico. Tal benefício clínico pode se dar com maior ou menor qualidade de vida de acordo com as alternativas terapêuticas em análise. Nas situações em que é possível ajustar os benefícios clínicos pela qualidade de vida, torna-se possível a realização da Avaliação de Custo-Utilidade, em que a razão custo-utilidade representa as unidades monetárias para cada ano de vida ajustado à qualidade (ACURCIO; GUERRA-JUNIOR, 2013; RASCATI, 2009).

Os dois tipos de análises econômicas mais utilizados em farmacoeconomia são a Avaliação de Custo-Efetividade e a Avaliação de Custo-Utilidade. Ambos consideram a efetividade como desfechos clínicos. No primeiro, a efetividade pode ser representada por desfechos relacionados à doença, também chamados desfechos substitutos – tais como medidas bioquímicas e antropométricas, ou por desfechos relacionados à saúde – como expectativa de vida, proporção de cura, entre outros. No segundo, a efetividade é representada pelos anos de vida ajustados à qualidade (AVAQ), que é um ajuste por um valor de utilidade dos anos vividos com o uso de determinada alternativa terapêutica. Esse valor de utilidade é calculado com base em respostas subjetivas de indivíduos sobre sua situação de saúde. Portanto, devem ser específicos para o tipo de paciente em estudo (ACURCIO; GUERRA-JUNIOR, 2013; RASCATI, 2009).

Esses tipos de avaliação proporcionam a obtenção de duas importantes informações para subsidiar as decisões: a RCE, já mencionada, e a razão custo-efetividade incremental (RCEI). A RCE, que é o quociente entre o custo e o benefício clínico, é estabelecida para cada tecnologia em análise. Esse valor resultante permite compreender o investimento necessário para cada tecnologia proporcionar uma medida padrão de benefício clínico. Já a RCEI é o quociente entre a diferença de custos entre duas tecnologias e a respectiva diferença de efetividade. Esse valor resultante é importante para a escolha de uma tecnologia, pois informa o custo de uma unidade

de benefício clínico adicional em relação a outras alternativas terapêuticas (ACURCIO; GUERRA-JUNIOR, 2013; RASCATI, 2009).

Ao comparar uma tecnologia nova a uma já estabelecida clinicamente, quatro situações podem ocorrer: 1) a primeira oferece maior benefício clínico e menor custo, portanto deve ser adotada, 2) a primeira oferece menor benefício clínico e maior custo, portanto deve ser rejeitada, 3) a primeira oferece menor benefício clínico e menor custo, devendo ser rejeitada ou adotada somente em situações especiais, 4) a primeira oferece maior benefício clínico e maior custo. Nesta quarta situação, há de se avaliar a disposição a pagar pelo benefício clínico adicional, que pode ser avaliada conforme as particularidades de cada caso ou a partir da definição de um limiar de custo-efetividade baseado na RCEI (ACURCIO; GUERRA-JUNIOR, 2013; RASCATI, 2009).

Para as situações em que a efetividade é medida de acordo com o potencial ganho de anos de vida com o uso das tecnologias, diversas abordagens para estabelecimento de limiares de custo-efetividades foram propostas. Em 2005, a Organização Mundial da Saúde (OMS), em seu projeto denominado *WHO's Choosing Interventions that are Cost-Effective*, estabeleceu que poderiam ser consideradas muito custo-efetivas tecnologias cujas RCEI fossem inferiores a um PIB per capita por ano de vida ajustado por incapacidade⁹ e que seriam custo-efetivas se as respectivas RCEI fossem inferiores a três vezes o PIB per capita. Contudo, a própria OMS reconhece que outros aspectos devem ser considerados em conjunto ao limiar de custo-efetividade (BERTRAM *et al.*, 2016). Outras iniciativas de estabelecimento deste limiar têm sido propostas de forma a indicar valores distintos para cada país, baseando-se ora no custo-oportunidade (WOODS *et al.*, 2016), ora na relação entre gasto per capita em saúde e expectativa de vida (PICHON-RIVIERE *et al.*, 2015). No Brasil, optou-se por não adotar limiar de custo-efetividade e as recomendações da Conitec são baseadas nas especificidades de cada caso.

⁹ Outra forma de ajuste de efetividade que considera o impacto da mortalidade e dos problemas de saúde na qualidade de vida.

1.4 DIABETES MELLITUS

A Federação Internacional de Diabetes conceitua o diabetes mellitus como uma doença crônica, decorrente da produção insuficiente de insulina pelo pâncreas, ou da utilização inadequada da insulina que consegue produzir (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2015). A insulina é o hormônio que possibilita às células a captação da glicose presente no sangue e a sua utilização para produção de energia.

A OMS estimou que, em 2014, a prevalência mundial do diabetes mellitus era de 422 milhões de pessoas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016). De acordo com publicação da Federação Internacional de Diabetes, 382 milhões de pacientes estariam acometidos por diabetes mellitus no mundo em 2013 e a projeção para 2035 é de um aumento de 55% (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2015). No Brasil, observou-se crescimento no número de pacientes cadastrados pelos serviços de atenção primária, com cerca de 27,2 milhões em 2010 e 36,0 milhões em 2013, baixando para 34,5 milhões em 2014 e 29,3 milhões em 2015. Neste último ano, cerca de 24,4 milhões de pacientes estiveram em acompanhamento pelo SUS. Em Minas Gerais, o crescimento de cadastros foi ininterrupto no mesmo período, com aumento de 41,4% entre os anos de 2010 e 2015, quando se atingiu o total de 5,1 milhões de pacientes cadastrados e 4,0 milhões em acompanhamento (BRASIL, 2016c).

Em inquérito realizado entre fevereiro de 2006 e março de 2007, em dez cidades brasileiras, a prevalência de diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) correspondeu a 85% da amostra de pacientes acometidos por diabetes (MENDES, A. B. V. *et al.*, 2010). A Federação Internacional de Diabetes estima que nove em cada dez pacientes diabéticos no mundo apresentam o tipo 2 da doença (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2015).

1.4.1 Tipos da doença

1.4.1.1 Diabetes mellitus tipo 1

O diabetes mellitus tipo 1 é uma doença crônica autoimune. Seus efeitos decorrem da destruição progressiva das células β pancreáticas pelo sistema imunológico do paciente. Com isso, o pâncreas não proporciona produção suficiente de insulina para a regulação do metabolismo da glicose, fazendo com que os níveis séricos desse carboidrato se elevem (GUYTON; HALL, 2011).

O diagnóstico é feito principalmente em crianças e adolescentes, na medida em que sintomas como polidipsia, poliúria, cansaço, fome excessiva, perda de peso e sudorese além do normal são identificados. Em estágios mais avançados, quadros de cetoacidose podem ser observados, provocados pela utilização de gordura no processo de obtenção de energia pelo organismo – dado que a glicose não é transportada do sangue para os tecidos (DANEMAN, 2006). Nesses casos, sintomas comuns são anorexia, náuseas, vômitos, desidratação, taquicardia, cefaleia, mal-estar, parestesia, dor abdominal, hipotensão arterial e alteração no nível de consciência (BARONE *et al.*, 2007).

A progressão da destruição das células β pancreáticas pode ocorrer em um ritmo menor, fazendo com que o diagnóstico ocorra na fase adulta. Neste caso, essa condição clínica também é chamada de LADA, abreviatura do termo em inglês “*latent autoimmune diabetes in adults*”. Por também ser prevalente na idade adulta, é importante diferenciar o diagnóstico e descartar o DM2. Dentre os pacientes com diagnóstico fenotípico de diabetes mellitus, estima-se que 10% dos acima de 35 anos e 25% daqueles abaixo dessa idade sejam do tipo LADA (STENSTROM *et al.*, 2005).

O tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 1 é feito com a associação entre dieta, exercícios físicos e administração parenteral de insulina. A manutenção de hábitos saudáveis de vida é extremamente importante para manter o paciente com baixo risco de desenvolver complicações da doença. Além disso, é necessária a administração de insulina para sucesso do controle glicêmico. São necessários dois tipos de insulina para o controle glicêmico: prandial e basal. A primeira age rapidamente no metabolismo da glicose, sendo importante no controle em momentos próximos às refeições principais. A segunda atua de forma lenta, promovendo estabilidade no controle glicêmico ao longo do dia (THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP, 1993).

As doses de insulina devem ser ajustadas individualmente, conforme a adequação do paciente à dieta e aos exercícios físicos. A determinação e ajustes de doses devem ser feitas por meio de aferição de glicemia capilar, na qual o paciente ou seu responsável é protagonista. Dessa forma, pode-se evitar os quadros agudos de hipoglicemia ou de hiperglicemia, bem como demais complicações relacionadas ao diabetes mellitus, como doenças macrovasculares, microvasculares e neuropáticas (BRASIL, 2013a).

1.4.1.2 Diabetes mellitus tipo 2

O DMT2 se caracteriza pela resistência do organismo à ação da insulina e pela deficiência da produção desse hormônio. Observa-se, ao longo do tempo, que ocorre uma variação de um estágio inicial com resistência à insulina e pouca deficiência em sua produção para outro em que há resistência à ação e pronunciada deficiência na produção do hormônio. Com isso, os níveis de glicemia se elevam e o organismo não consegue mantê-los suficientemente controlados (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2012).

Trata-se de uma condição clínica crônica, majoritariamente diagnosticada em adultos. Fatores hereditários influenciam o desenvolvimento dessa doença, mas outros fatores contribuem determinantemente, como idade, sedentarismo, tabagismo, etilismo, dietas hipercalóricas e excesso de peso (CRAWFORD *et al.*, 2010; RYAN, 2010).

1.4.1.3 Diabetes mellitus gestacional

Diabetes mellitus gestacional é caracterizada por níveis elevados de glicemia iniciados durante a gestação. Trata-se de uma condição temporária, que pode deixar de ser observada em algumas semanas após o parto. Caso a glicemia permaneça elevada, deve-se investigar o diagnóstico de DMT2. Esse mesmo diagnóstico deve ser investigado ao primeiro sinal de níveis elevados de glicemia durante a gravidez, de forma a diferenciar se a paciente já era acometida por DMT2 ou se está experimentando diabetes mellitus gestacional (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2012).

1.4.1.4 Outros tipos

Existem outros tipos de diabetes mellitus, com causalidade e casuísticas variadas. Esses tipos podem ser decorrentes de anomalias genéticas nas células β pancreáticas ou nos receptores de insulina, de distúrbios hormonais que antagonizam a insulina, de indução por compostos químicos ou medicamentos, de infecções, de outras doenças autoimunes e de outras síndromes genéticas (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2012).

1.5 ESPECIFICIDADES DO DIABETES MELLITUS TIPO 2

1.5.1 Epidemiologia

Dentre todas as pessoas com diabetes mellitus, estima-se que entre 85% e 95% delas sejam acometidas pelo tipo 2 da doença (TUOMILEHTO, 2013). Isso significa que a população mundial vivendo com DMT2 é cerca de 375 milhões de pessoas (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2015). No Brasil, dados de 2013 apontavam que a prevalência era em torno de 8% da população, representando cerca de onze milhões de pessoas. A estimativa para o ano de 2035 é que essa proporção não diminua, implicando o aumento absoluto (ASCHNER *et al.*, 2014). Além disso, calcula-se que cerca de três milhões de pessoas adultas vivem com a doença e não sabem (BEAGLEY *et al.*, 2014).

Em 2012, estima-se que 1,5 milhões de pessoas morreram em decorrência direta do diabetes mellitus e que outras 2,2 milhões de pessoas faleceram por condições clínicas relacionadas aos níveis aumentados de glicemia. Cerca de 43% desses óbitos ocorreram em pessoas com menos de setenta anos de idade. No período, a doença foi a oitava principal causa de óbito em homens e a quinta em mulheres. (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016). No Brasil, cerca de 6% dos óbitos no período foram atribuídos ao diabetes mellitus. A doença foi responsável pela morte de cerca de trinta mil pessoas entre trinta e setenta anos de idade e de 43 mil pessoas acima dessa faixa etária¹⁰. A Federação Internacional de Diabetes apontou que, em 2015, cerca de 131 mil pessoas morreram em consequência do diabetes mellitus no Brasil. Isso representa cerca de metade dos óbitos decorrentes dessa doença na região das Américas do Sul e Central (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2015).

1.5.2 Prevenção

Pessoas com glicemia elevada por um longo período de tempo requerem do organismo grande esforço no metabolismo da glicose, o que pode prejudicar o funcionamento das células pancreáticas e os receptores envolvidos no processamento deste monossacarídeo. Portanto, têm risco elevado de desenvolver DMT2. Essa doença pode ocorrer por diversos fatores, hereditários ou não. Pessoas que tenham familiares com essa doença têm risco aumentado de

¹⁰ Dados divulgados pela Organização Mundial da Saúde em 2016, disponíveis no endereço eletrônico <http://www.who.int/diabetes/country-profiles/bra_en.pdf?ua=1>. Acesso em Acesso em 12 fev 2017.

desenvolvê-la. Contudo, os principais fatores de risco dessa doença são associados ao estilo de vida urbano e determinado pela organização capitalista da sociedade. Em tempos onde a pressa é demandada, padrões insalubres como estresse, desatenção em relação aos alimentos e sedentarismo são aceitos em busca de reconhecimento profissional, social, cultural e econômico (HURLEY, 2010).

Para prevenir a doença, diversas modificações nos hábitos de vida são recomendadas. As bebidas açucaradas, como sucos industrializados e refrigerantes, podem ser substituídas por água, café ou chá. É desejável que, diariamente, sejam consumidas três porções de vegetais – principalmente os verdes, bem como três porções de frutas frescas. Como petisco, é interessante escolher oleaginosas como nozes e castanhas, podendo ser acompanhadas de iogurte sem açúcar e frutas. A redução do consumo de álcool, ou mesmo sua interrupção, é fator de proteção contra o surgimento do DMT2. Para as pessoas que comem carne, é uma boa alternativa dar preferência às carnes de peixe, aves e frutos do mar em substituição às carnes vermelhas ou processadas. Arroz, pão e massas, se integrais, conferem maior proteção em relação a esses alimentos feitos com grãos refinados (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2015). Todas essas medidas evitam com que grandes quantidades de açúcar sejam disponíveis no sangue.

1.5.3 Diagnóstico

O DMT2 é diagnosticado quase que totalmente em adultos, apesar de recentes achados demonstrarem elevação do número de diagnósticos em crianças e adolescentes (D'ADAMO; CAPRIO, 2011). O paciente pode não apresentar ou não perceber sintomas na fase inicial da doença. Os principais sintomas são aumento na frequência de sede e micção, fome aumentada, fadiga e visão turva. Para a confirmação do diagnóstico, é necessário dispor do exame de glicemia em jejum e do teste oral de tolerância à glicose (WORLD HEALTH ORGANIZATION; INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2006). Posteriormente, em 2011, a avaliação de hemoglobina glicosilada (HbA1c) foi incluída como um dos critérios diagnósticos de diabetes mellitus (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011).

De acordo com a OMS, há duas situações em que a glicemia é considerada elevada sem que esteja estabelecido o diagnóstico de diabetes mellitus. Numa delas, caso o paciente se apresente com glicemia em jejum abaixo de 126 mg/dL, mas com teste oral de tolerância à glicose resultando em glicemia entre 140 e 199 mg/dL, define-se o quadro de tolerância reduzida à

glicose. Em outra situação, se o paciente tem glicemia abaixo de 140 mg/dL após o teste oral de tolerância à glicose, mas apresentou glicemia em jejum entre 110 e 125 mg/dL, considera-se que o há um quadro de glicemia em jejum alterada. Em ambas as situações, considera-se que o paciente não está acometido por diabetes mellitus e que o metabolismo da glicose pode retornar aos padrões normais mediante realização de atividades físicas regulares e adequação na dieta (WORLD HEALTH ORGANIZATION; INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2006).

O diagnóstico de DMT2 é confirmado caso o paciente se apresente em uma das três situações clínicas: glicemia em jejum igual ou superior a 126 mg/dL, glicemia igual ou superior a 200 mg/dL no teste oral de tolerância a glicose ou HbA1c igual ou superior a 6,5% (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011).

A Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), baseada na *American Diabetes Association* (ADA), nomeia como pré-diabetes os quadros de tolerância reduzida à glicose e de glicemia em jejum alterada. Para tanto, considera os mesmos parâmetros da OMS para a definição desse quadro ou se o resultado do exame de HbA1c for entre 5,7% e 6,4%. Para a definição do diagnóstico de diabetes mellitus, além das recomendações da OMS, a SBD considera que o paciente com glicemia ao acaso acima de 200 mg/dL é acometido pela doença (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2015; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2016).

1.5.4 Complicações

Pessoas que vivem com DMT2 estão sujeitas a experimentarem sintomas e complicações decorrentes dos níveis alterados de glicose no sangue, o que interfere no metabolismo desse carboidrato e no funcionamento de diversos tecidos e órgãos. Os riscos de o paciente apresentar problemas em sua saúde decorrentes do diabetes mellitus estão relacionados ao sucesso do seu controle glicêmico. Além dos sintomas característicos desse descontrole – polidipsia, poliúria, polifagia, perda de peso e tonturas, em médio e longo prazo o paciente está sujeito a risco aumentado de problemas cardiovasculares, insuficiência renal, amputação de membro, perda de visão e neuropatias. Tais complicações implicam em perda de qualidade de vida e demandam elevados investimentos nos seus tratamentos. Portanto, devem ser evitadas com o acompanhamento clínico do paciente e a utilização de tratamentos adequados, não farmacológicos e farmacológicos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016).

1.5.5 Tratamento

O objetivo do tratamento das pessoas vivendo com DMT2 é manter os níveis glicêmicos compatíveis com os níveis fisiológicos. O controle alimentar e a prática de exercícios físicos são indispensáveis em qualquer esquema terapêutico e fundamentais para evitar a progressão da doença (BRASIL, 2013a).

Como opções de tratamento farmacológico para promover o controle glicêmico dos pacientes, estão disponíveis os hipoglicemiantes orais e as diferentes preparações de insulina com tempos de ação e esquemas posológicos variados. Nos últimos anos, foram desenvolvidos e licenciados análogos de insulina e outros medicamentos orais e injetáveis, aumentando o número de alternativas terapêuticas (AHUJA; CHOU, 2016).

As sulfonilureias foram as primeiras drogas utilizadas no tratamento farmacológico de pacientes com diabetes mellitus. A ação hipoglicemiante das substâncias dessa classe foi descoberta na década de 1940. A primeira geração de sulfonilureias contou com os fármacos tolbutamida, acetoexamida, tolazamida e clorpropamida. Essa geração de sulfonilureias gradativamente foi substituída por uma segunda, que demonstrou melhores resultados clínicos – eficácia e segurança. Esta geração é composta por glibenclamida, glipizida, gliclazida e glimepirida. Os medicamentos da classe das sulfonilureias são considerados secretagogos. Isso significa que eles atuam nas células β pancreáticas promovendo a secreção de insulina (DAVIS; GRANNER, 2005; POWERS; D’ALESSIO, 2012).

Outra classe de medicamentos considerada secretagoga é a das metiglinidas. Os fármacos desta classe foram disponibilizados no final da década de 1990 e suas estruturas químicas não têm qualquer semelhança em relação às sulfonilureias. Contudo, assim como esta classe, as metiglinidas promovem o fechamento dos canais de potássio nas células β pancreáticas. Essa ação promove a liberação de insulina pelo pâncreas, de forma a promover o transporte de glicose do sangue para os tecidos. A repaglinida e a nateglinida são as drogas dessa classe (DAVIS; GRANNER, 2005; POWERS; D’ALESSIO, 2012).

As biguanidas compõem outra classe de medicamentos utilizados no tratamento de pessoas vivendo com DMT2. Seus efeitos foram conhecidos no final do século XIX a partir de investigações sobre a substância guanadina, extraída de uma planta popularmente conhecida como Galega (*Galega officinalis*). Apesar de suas propriedades terapêuticas, sua toxicidade não

é tolerável. A partir dela, foram derivadas outras substâncias para investigação. Após a introdução da primeira geração de sulfonilureias, foram introduzidas algumas biguanidas. Compõe essa classe os fármacos fenformina, buformina e metformina. Destes, apenas a metformina permanece como opção terapêutica no tratamento de pessoas vivendo com DMT2. Aliás, é o fármaco indicado como primeira linha no rol terapêutico. Os medicamentos dessa classe atuam na redução da produção hepática de glicose e no aumento da ação da insulina nos músculos. As biguanidas também reduzem a absorção de glicose no intestino. Contudo, essa ação não resulta em benefícios clinicamente significativos. Diferente das sulfonilureias, as biguanidas não estimulam a liberação de insulina pelo pâncreas (DAVIS; GRANNER, 2005; POWERS; D’ALESSIO, 2012).

O fármaco pioglitazona é o único representante da classe das tiazolidinedionas registrado no Brasil para o tratamento de pessoas vivendo com DMT2. Os medicamentos dessa classe foram disponibilizados comercialmente no final da década de 1990 e são conhecidos como sensibilizadores de insulina. Sua ação se dá na ligação com o receptor γ ativado por proliferação peroxissomal (PPAR γ), o que culmina na diferenciação dos adipócitos. Como consequência dessa resposta celular, ocorre sensibilização dos tecidos à insulina – facilitando o transporte de glicose aos tecidos. Outra ação, particularmente atribuída à pioglitazona, é a redução da trigliceridemia e elevação dos níveis séricos de lipoproteína de alta densidade (colesterol HDL) (DAVIS; GRANNER, 2005; POWERS; D’ALESSIO, 2012).

Uma outra classe de ativadores das células β pancreáticas foi introduzida em meados da década de 2000 – os inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4). Esta enzima é especialmente importante na regulação metabólica de duas incretinas: o peptídeo semelhante a glucagon 1 (GLP-1) e o peptídeo insulínico dependente de glicose, também conhecido como peptídeo inibidor gástrico (GIP). Essas incretinas são responsáveis pelo aumento da sensibilidade das células β pancreáticas à glicose, o que determina o aumento da secreção de insulina por estas células. Ao se inibir a DPP-4, observa-se o aumento dos níveis endógenos de GIP e de GLP-1. Como consequência, as células β pancreáticas tem aumentada a sensibilidade à glicose e ativam a liberação de insulina. Os fármacos linagliptina, sitagliptina, saxagliptina e vildagliptina são inibidores da DPP-4 registrados atualmente no Brasil (POWERS; D’ALESSIO, 2012).

Como supramencionado, o GLP-1 endógeno promove a sensibilização das células β pancreáticas à glicose. Isso faz com que a liberação de insulina se eleve à medida em que a

glicemia se eleva. Uma alternativa terapêutica potencial seria a administração endovenosa de GLP-1. Contudo, devido à inativação pela enzima DPP-4, sua meia-vida é cerca de um a dois minutos e, assim, não se observa benefício terapêutico em pessoas vivendo com DMT2. Dessa forma, foram desenvolvidos análogos de GLP-1 com meia-vida adequada para serem utilizados como terapia hipoglicemiante. Essa classe farmacológica foi disponibilizada comercialmente no final da década de 2000. Dulaglutida, exenatida, liraglutida e lixisenatida são fármacos análogos de GLP-1, todos injetáveis (POWERS; D’ALESSIO, 2012).

Outra abordagem terapêutica consiste na utilização de inibidores da α -glicosidase. Esta enzima atua na absorção intestinal de amido, dextrina e dissacarídeos. Portanto, ao ser inibida, observa-se o retardo na absorção dessas substâncias, o que evita a elevação abrupta da glicemia pós-prandial. A utilização dessas drogas também induz a liberação de GLP-1, proporcionando redução dos níveis glicêmicos. Os fármacos inibidores da α -glicosidase são acarbose, miglitol e voglibose. Somente o primeiro está registrado no país para o tratamento de DMT2 (POWERS; D’ALESSIO, 2012).

A mais recente classe de medicamentos hipoglicemiantes é a de inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2). Os fármacos dapagliflozina, empagliflozina e canagliflozina foram disponibilizados comercialmente no início da década de 2010. Estes três são registrados no Brasil. O mecanismo de ação dessa classe se baseia na redução da reabsorção renal de glicose. Os cotransportadores sódio-glicose estão envolvidos na absorção de glicose, sendo que o tipo 1 tem expressão predominante no tecido intestinal e o SGLT2 nos rins. Em situações normais, o SGLT2 participa da reabsorção de glicose nos rins, retirando-a do filtrado glomerular para a corrente sanguínea. Com a inibição dessa enzima, a reabsorção é prejudicada, os níveis glicêmicos são reduzidos e é observado aumento da eliminação de glicose pela urina (ANDERSON; MARRS, 2012; LI *et al.*, 2011; PLOSKER, 2012).

A insulina¹¹ é o principal hormônio envolvido no controle glicêmico. Contudo, sua utilização terapêutica somente foi possível em larga escala a partir de pesquisas do final do século XIX. Após testes clínicos envolvendo extratos de pâncreas animais, preparações de insulina suína e

¹¹ A molécula de insulina é formada por duas cadeias de peptídeos, ligadas por duas pontes dissulfeto entre cisteínas. Uma cisteína na posição 7 da cadeia A se liga a outra na posição 7 da cadeia B. Outra cisteína, na posição 19 da cadeia A se liga a outra na posição 19 da cadeia B. A cadeia A possui 21 aminoácidos e a cadeia B possui trinta.

bovina foram utilizadas na terapêutica a partir da década de 1920. Com o advento da tecnologia de DNA recombinante no final do século XX, foi possível a produção de insulina humana, que rapidamente substituiu as outras preparações. Esta insulina é útil para uma ação rápida e curta após administração no paciente. Uma preparação dessa insulina contendo em sua cadeia uma proteína alcalina resultou em diminuição de sua solubilidade em pH neutro. Surgiu, então, a insulina protamina neutra de Hagedorn, ou insulina NPH – útil para ação prolongada. A partir de estudos sobre a molécula de insulina, diversas outras moléculas foram desenvolvidas para atuarem ou de forma rápida ou de forma lenta, na tentativa de se ajustar às concentrações pós-prandiais ou basais requeridas de insulina. Tais moléculas são os análogos de insulina, introduzidas na terapêutica durante a década de 1990 (DAVIS; GRANNER, 2005; POWERS; D’ALESSIO, 2012). Dessa forma, tomando como referência de ação rápida a insulina regular e de ação lenta a insulina NPH, estão disponíveis comercialmente três análogos de ação ultrarrápida – asparte, glulisina e lispro, bem como três de ação lenta – degludeca, detemir e glargina (TIBALDI, 2014).

No Brasil, os medicamentos disponibilizados para o tratamento dos pacientes diabéticos assistidos pelo SUS incluem os hipoglicemiantes orais glibenclamida, gliclazida e metformina, além das insulinas NPH e regular (BRASIL, 2015c). Em Minas Gerais, também se disponibiliza o análogo glargina da insulina para pacientes com o tipo 1 da doença (MINAS GERAIS, 2010).

1.5.5.1 Vildagliptina

Os potenciais benefícios clínicos dos inibidores da DPP-4 foram apontados no final da década de 1990 (HOLST; DEACON, 1998). A partir dos conhecimentos acerca do papel da GLP-1 no metabolismo da glicose, três possibilidades terapêuticas passaram a ser estudadas. Uma delas seria a infusão contínua de GLP-1 por via endovenosa. Outra alternativa estudada foi a utilização terapêutica de análogos de GLP-1, com resistência à degradação pela DPP-4. E uma terceira via de investigação foi a dos inibidores da DPP-4 (AHRÉN *et al.*, 2004).

Testes pré-clínicos realizados em ratos e camundongos apontaram potenciais benefícios com a utilização de inibidores da DPP-4. Foram observados o aumento da secreção de insulina e a redução da glicemia em animais obesos ou não.(AHRÉN *et al.*, 2000; BALKAN *et al.*, 1999; PEDERSON *et al.*, 1998). Os primeiros resultados clínicos demonstraram redução dos níveis de glicose em jejum, pós-prandial e basal, bem como de HbA1c (AHRÉN *et al.*, 2002).

Com esses achados, o desafio foi o desenvolvimento de moléculas que apresentassem melhores perfis farmacológicos em humanos. A partir das primeiras moléculas testadas, outras foram desenvolvidas e sintetizadas levando em consideração o potencial de ligação à estrutura da DPP-4 e as características farmacocinéticas e farmacodinâmicas necessárias para sua utilização terapêutica. Em uma dessas pesquisas, foram sintetizadas 75 moléculas distintas a partir de três bases químicas diferentes. Ao final dos testes *in vivo* e *in vitro*, o melhor resultado foi atribuído à molécula 1-[[[3-hydroxy-1-adamantyl)amino]acetyl]-2-cyano-(S)-pyrrolidine, nomeada nesse estudo como LAF237. Ao uso desta foi atribuída potente, estável e seletiva inibição da DPP-4, bem como excelentes biodisponibilidade e atividade hipoglicemiante com administração uma vez ao dia por via oral (VILLHAUER *et al.*, 2003).

Os primeiros resultados clínicos com o uso de LAF237 comparada a placebo demonstraram, em quatro semanas de tratamento, significativas reduções na glicemia em jejum, pós-prandial e basal, com observada elevação dos níveis de GLP-1 e redução da resposta do glucagon no desjejum (AHRÉN *et al.*, 2004). Resultados após doze e 52 semanas de acompanhamento de pacientes em uso de metformina com a adição de LAF237 comparada à adição de placebo demonstraram redução significativa e contínua na glicose em jejum e pós-prandial tanto em doze quanto em 52 semanas. Os resultados apontaram redução da HbA1c na décima segunda semana e sua estabilização até a semana 52 (AHRÉN *et al.*, 2004).

À molécula LAF237 foi dado o nome de vildagliptina. Os primeiros estudos clínicos de fase III demonstraram que em 52 semanas, vildagliptina em monoterapia reduziu a HbA1c de 8,70% para 7,56%. Essa redução foi menor que a observada no grupo controle em uso de metformina em monoterapia, que reduziu de 8,70% para 7,40% no mesmo período (SCHWEIZER *et al.*, 2007). Em outro estudo, pacientes em uso de insulina tiveram redução de 0,51% na HbA1c após 52 semanas da adição de vildagliptina ao tratamento. Resultado esse maior em relação ao grupo controle, que teve adição de placebo, com redução de 0,24% no período (AHRÉN, 2006).

O medicamento vildagliptina foi registrado pela *European Medicines Agency* (EMA) em setembro de 2007¹². No Brasil, o registro do medicamento foi concedido pela Anvisa em abril

¹² Conforme *European Public Assessment Reports*, publicado pela EMA e disponível no endereço eletrônico <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000771/WC500020328.pdf>. Acesso em 14 fev 2017.

de 2007¹³. Nos Estados Unidos da América, a análise do registro foi solicitada pelo laboratório fabricante ao *Food and Drug Administration* (FDA). Contudo, a agência solicitou que o laboratório providenciasse evidências científicas adicionais, principalmente sobre a segurança do tratamento em pacientes com insuficiência renal (LAUSTER; MCKAVENEY; MUENCH, 2007). Até então, o medicamento não foi registrado pelo FDA¹⁴.

1.6 JUSTIFICATIVAS PARA O ESTUDO

Pelo que foi evidenciado, o diabetes mellitus é um dos principais problemas de saúde pública do mundo. Em decorrência direta ou indireta dessa doença, cerca de quatro milhões de pessoas morrem por ano no mundo. No Brasil, são cerca de 131 mil óbitos relacionados à doença. Sabe-se que quase metade dos óbitos acontecem precocemente, ou seja, antes dos setenta anos de idade.

A atividade física regular e a adoção de dieta adequada são medidas essenciais e consideravelmente baratas para a prevenção do DMT2 e para o tratamento de pacientes com o diagnóstico estabelecido. Estes contam, ainda, com alternativas farmacológicas de baixo custo na primeira linha do tratamento, fornecidas gratuitamente pelo SUS. Ainda assim, apesar de muitos pacientes se beneficiarem do acompanhamento clínico e tratamento oferecidos gratuitamente, os prognósticos atuais mostram que não se espera diminuição da prevalência da doença na população brasileira até o ano de 2035.

A expectativa global é de aumento nos gastos com o tratamento e prevenção das complicações. Estima-se que entre \$ 700 bilhões a \$ 1,2 trilhões foram gastos em 2015 no mundo para tratar pacientes com diabetes mellitus, com o gasto médio por pessoa variando entre \$ 1,6 mil a \$ 2,9 mil¹⁵ (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2015; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016).

¹³ Conforme consulta ao portal da Anvisa, por meio do endereço <http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/Consulta_Produto/consulta_medicamento.asp>. Acesso em 14 fev 2017.

¹⁴ Conforme consulta aos dados de fármacos aprovados pelo FDA, por meio do endereço eletrônico <<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>>. Acesso em 14 fev 2017.

¹⁵ Valores em dólares internacionais, ajustados pela paridade de poder de compra.

Considerando o contexto brasileiro, foi estimado um gasto médio anual em torno de R\$ 3 mil por pessoa vivendo com por DMT2 e tratada ambulatorialmente pelo SUS. O gasto com medicamentos correspondeu a 48,2% do total estimado, sendo 75,4% deste montante garantidos pela assistência farmacêutica pública (BAHIA *et al.*, 2011). Por se tratar de doença crônica, de prevalência elevada e crescente, com complicações clínicas e impacto social importantes, é essencial avaliar os recursos empregados para o tratamento e seus desfechos.

Nos últimos anos, diversas alternativas terapêuticas foram desenvolvidas e disponibilizadas comercialmente. Tratadas como inovações, as novas classes de medicamentos chegaram ao mercado com preços elevados. No Brasil, o preço de trinta comprimidos de repaglinida, uma das metiglinidas disponíveis, pode chegar a R\$ 76,66. Para pioglitazona – único representante da classe das tiazolidinedionas no país, na concentração de 30 mg, trinta comprimidos podem custar R\$ 242,28. O preço de vildagliptina – um dos inibidores da DPP-4 para quatro semanas de tratamento pode ser de até R\$ 168,57. Com a utilização de liraglutida, um medicamento da classe dos análogos de GLP-1, o tratamento mensal pode custar R\$ 558,17 só com este medicamento, que deve ser administrado juntamente com metformina ou outro hipoglicemiante¹⁶.

Em consulta ao portal de compras de Minas Gerais¹⁷, dentre as classes de medicamentos para tratamento de pessoas vivendo com DMT2, a de inibidores da DPP-4 foi a mais prevalente dentre as aquisições para atendimento de demandas judiciais. Considerando todos os medicamentos indicados para essa doença dentre as aquisições para o cumprimento de pedidos deferidos pela via judicial, os três medicamentos mais comprados foram, em ordem decrescente, vildagliptina 50 mg, vildagliptina 50 mg associada a metformina 850 mg e vildagliptina 50 mg associada a metformina 500 mg.

Em busca nas bases de dados *Medline*, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs) e no Banco de Teses da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de

¹⁶ Preços estabelecidos pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), na atualização de 23/01/2017. Considerou-se o Preço Fábrica (PF) referente à alíquota de 20% de ICMS. As atualizações são mensais e disponíveis no endereço eletrônico <<http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>>. Acesso em 14 fev 2017.

¹⁷ Consulta realizada em dezembro de 2015 no endereço eletrônico <<http://www.compras.mg.gov.br/>>.

Nível Superior (Capes), não foram encontradas avaliações econômicas sobre o tratamento medicamentoso de pessoas vivendo com DMT2 no Brasil sob a perspectiva do SUS.

1.7 APRESENTAÇÃO DA TESE

O Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica admite dois formatos para o volume final da tese: formato de tese ou formato de artigos científicos. O formato escolhido para este estudo é o de artigos científicos. Dessa forma, a parte textual deste volume está estruturada em Considerações iniciais, Objetivos, Métodos, Artigo de resultados 1, Artigo de resultados 2, Considerações finais e Conclusões.

Sobre os artigos de resultados, o primeiro se trata de um recorte transversal dos registros de preços do SUS para hipoglicemiantes orais registrados no país em 2014. Estes valores foram comparados aos subsídios do programa ATFP e aos reembolsos praticados por Portugal, Espanha, Canadá e Reino Unido, que também mantêm sistemas universais de saúde. Este estudo, além de proporcionar análises sob diferentes perspectivas de assistência farmacêutica, forneceu dados de preços para a análise de custo-efetividade.

O segundo artigo, já específico sobre o medicamento vildagliptina, abordou a análise de custo-efetividade deste fármaco comparado a alternativas disponíveis para o tratamento de pessoas vivendo com DMT2. Neste estudo, foram construídos três modelos para simular coortes hipotéticas a partir de dados da literatura científica. O Modelo 1 foi elaborado para comparar, em monoterapia, vildagliptina e metformina (APÊNDICE A). No Modelo 2, a comparação foi feita entre vildagliptina associada a metformina comparada a outras associações com esta biguanida (APÊNDICE B). O Modelo 3 foi construído baseado em dados de estudos observacionais sobre a utilização de vildagliptina em associação a outro fármaco comparada a outras associações de medicamentos (APÊNDICE C). Este artigo foi publicado no periódico *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research* (APÊNDICE D), como requisito para a defesa da tese.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar economicamente, sob a perspectiva do sistema público de saúde brasileiro, a utilização de vildagliptina no Brasil para o tratamento de pessoas vivendo com DMT2.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Estimar, sob a perspectiva do SUS, o preço médio de aquisição dos hipoglicemiantes orais registrados no Brasil para o tratamento de pessoas vivendo com DMT2.

Avaliar o custo-efetividade de vildagliptina, sob a perspectiva do SUS, para o tratamento de pessoas vivendo com DMT2.

3 MÉTODOS

3.1 ESTUDO DE PREÇOS

3.1.1 Desenho do estudo

Estudo de delineamento transversal, descritivo, envolvendo preços vigentes em janeiro e fevereiro de 2014. Foram coletadas informações sobre os preços dos medicamentos hipoglicemiantes orais registrados no Brasil para o tratamento de pessoas vivendo com DM2, a saber: metformina, glibenclamida, gliclazida, clorpropamida, glipizida, glimepirida, repaglinida, nateglinida, vildagliptina, sitagliptina, saxagliptina, linagliptina, pioglitazona e acarbose e suas respectivas associações (Quadro 1).

Quadro 1 – Hipoglicemiantes orais registrados no Brasil para o tratamento de pacientes acometidos por diabetes mellitus tipo 2, por classe farmacológica

Classe farmacológica (ATC – nível 4)	Princípios ativos
Biguanidas	Metformina
Inibidores da alfa-glicosidase	Acarbose
Inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4)	Sitagliptina Vildagliptina Saxagliptina Linagliptina
Sulfonilureias	Clorpropamida Glibenclamida Gliclazida Glimepirida Glipizida
Tiazolidinedionas	Pioglitazona
Outras drogas hipoglicemiantes	Repaglinida Nateglinida
Combinações de hipoglicemiantes orais	Metformina+sulfonilureias Metformina+nateglinida Metformina+pioglitazona Metformina+sitagliptina Metformina+vildagliptina Metformina+saxagliptina Metformina+linagliptina

Foram comparados os preços entre as esferas de gestão do SUS, entre o SUS e o programa ATFP, entre o SUS e o estabelecido pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) e entre o SUS e em outros sistemas de saúde universais.

3.1.2 Fontes de dados

Para a estimação de preços médios para medicamentos adquiridos pelo SUS, foram coletadas informações sobre as três esferas de gestão do sistema. Para o nível federal, foram consultados os registros do Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (Siasg). Para estimativa de preços no nível estadual, foi acessado o sistema de registro de preços da Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais (incluindo também os dados referentes à judicialização de medicamentos e da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais – Fhemig). Os registros de preços da cidade de Belo Horizonte, publicados em seu diário oficial, foram utilizados como fontes de informação para a estimativa de preços no nível municipal.

Para comparação entre modalidades distintas de financiamento e aquisição dos hipoglicemiantes orais, foram utilizadas informações sobre os valores de referência para o financiamento federal no programa ATFP (BRASIL, 2012b), os preços estabelecidos pela CMED (BRASIL, 2015b) e os registros de preços do Banco de Preços em Saúde (BPS) (BRASIL, 2015a).

Para comparação entre o SUS e os sistemas de saúde universais de outros países, foram coletados dados sobre reembolso de recursos gastos com hipoglicemiantes orais em Portugal (PORTUGAL, 2014), Espanha (ESPANHA, 2014), Canadá (província de Quebec) (CANADÁ, 2014) e Reino Unido (REINO UNIDO, 2014). Estes países foram escolhidos pela disponibilidade dos dados e por manterem sistemas universais de saúde como o Brasil. Também foram incluídos dados de preços internacionais de medicamentos de acordo com a publicação *International Drug Price Indicator Guide*. Este indicador sintetiza os preços médios de medicamentos constantes na relação de medicamentos essenciais da OMS, reunindo informações de diversos países (MSH; OMS, 2014).

3.1.3 Análise dos dados

Para os dados de compras por meio de licitação, foram calculadas as médias dos preços de cada apresentação farmacêutica. Para a exclusão de preços discrepantes e erros de digitação, foram excluídos os registros superiores ou inferiores a variação da média em um desvio-padrão. Dos registros remanescentes foram calculadas as médias ponderadas pela quantidade de unidades farmacotécnicas adquiridas na respectiva licitação.

Foram apresentados resultados sobre o preço médio por Dose Diária Definida (DDD) (OMS, 2013). Os preços médios também foram calculados por classe farmacológica a partir do Sistema de Classificação *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) (OMS, 2013).

Por meio dos sistemas de registro de preços nacionais selecionados, foram estabelecidos os preços médios de acordo com a respectiva esfera de gestão do SUS. Estes preços foram comparados aos valores de referência estabelecidos pela CMED e aos valores estabelecidos para o financiamento do ATFP. Dentre os valores estabelecidos pela CMED, foi utilizado o Preço Fábrica (PF) excluído o Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços (ICMS). O PF é usado como teto máximo de compras públicas de medicamentos. Nas aquisições públicas de medicamentos pertencentes ao Componente Especializado da Assistência Farmacêutica ou daqueles para atender decisões judiciais, este valor é ajustado pelo Coeficiente de Adequação de Preços (CAP), igualmente regulamentado pela a CMED. O CAP para o período foi de 21,92% (CÂMARA DE REGULAÇÃO DO MERCADO DE MEDICAMENTOS, 2013). Esse ajuste foi realizado para avaliar cenário em que hipoglicemiantes orais não cobertos pelo ATFP fossem incorporados ao SUS e disponibilizados neste programa.

Para o cálculo dos preços por DDD na perspectiva de outros sistemas universais de saúde, foram calculadas as respectivas médias por apresentação farmacêutica. Estas médias foram ponderadas pela quantidade de cada apresentação.

Para permitir comparabilidade entre os preços nos diferentes países, todos os valores foram convertidos em dólar internacional por meio da paridade de poder de compra. Foram utilizados os fatores de conversão mais recentes, para paridade de poder de compra, disponíveis no sítio eletrônico do Banco Mundial (THE WORLD BANK, 2014). Os valores foram comparados, também, em relação àqueles estabelecidos no *International Drug Price Indicator Guide*.

Na avaliação internacional, foram comparados os valores pagos pelos sistemas de saúde de Portugal, Espanha, Canadá (província de Quebec) e Reino Unido. Para a perspectiva brasileira, foram construídas duas variáveis. Uma foi composta pela média de todas as fontes de registros de preços no SUS, ou seja, Siasg, Secretarias estaduais e municipais de saúde. A outra possibilitou avaliar cenário em que o programa ATFP contivesse todos os hipoglicemiantes orais. Esta foi formada pelos valores de referência dos medicamentos compreendidos no ATFP. Para os medicamentos não constantes no programa, foram utilizados os valores do PF estabelecido pela CMED, descontado o CAP.

Tendo em vista que a variável referente ao ATRP é parcialmente derivada dos valores estabelecidos pela CMED, somente foram consideradas na análise as apresentações farmacêuticas que tenham registros de pelo menos uma fonte além dessas duas.

A coleta dos dados foi realizada em planilhas de cálculo (MS Excel 2007[®]). A tabulação, o processamento (cálculos de média e conversões monetárias) e a análise (comparação de frequências relativa e absoluta) foram realizados por meio do Sistema de Gerenciamento de Banco de Dados MySQL 5.5.35[®].

3.2 AVALIAÇÃO ECONÔMICA

3.2.1 Construção dos modelos de Markov

3.2.1.1 Estruturação do modelo

Por meio de modelos de Markov, foram construídas coortes hipotéticas de pessoas vivendo com DMT2, divididos em grupos de acordo com a farmacoterapia. O modelo de Markov é um modelo estatístico que simula, de acordo com ciclos de tempo, a progressão da doença em uma população, com base nas probabilidades de transição entre um estágio da doença e outro (SONNENBERG; BECK, 1993).

Os modelos foram compostos por estados de transição, mutuamente exclusivos, que correspondem aos estágios possíveis da doença. Para tanto, foram considerados como estágios da doença: DMT2 sem complicações, descontinuação por eventos adversos, HbA1c maior que 7,0%, hipoglicemia, síndrome coronariana aguda, infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca, acidente vascular encefálico, ataque isquêmico transitório, derrame pericárdico, doença arterial periférica, insuficiência renal, neoplasias, pneumonia, amputação de membro, retinopatia, catarata, cegueira e óbito (APÊNDICES A, B e C). O objetivo principal esperado com o tratamento é manter o paciente livre de complicações do DMT2.

No presente estudo, cada ciclo teve duração de um ano e os modelos compreenderam um período de análise de dez anos. No primeiro ciclo dos modelos, a população da coorte hipotética foi composta por indivíduos com DMT2 e que não tinham nenhuma das complicações decorrentes da doença. A transição do primeiro para o segundo ciclo, e sucessivamente, se deu de acordo com as probabilidades de transição entre cada estado.

3.2.1.2 Obtenção das probabilidades de transição

As probabilidades de transição foram compostas por dados sobre a eficácia, efetividade e segurança dos medicamentos. Os dados de eficácia foram obtidos de estudos clínicos aleatorizados e os dados de efetividade por meio de estudos de coorte. Dados sobre segurança foram obtidos de estudos experimentais e observacionais.

Os estudos foram selecionados por revisão sistemática. As estratégias de busca foram construídas para atender os critérios de elegibilidade de tipos de estudo, pacientes em estudo, intervenção e desfechos (APÊNDICE E).

3.2.1.2.1 Tipo de estudos

Puderam ser incluídos estudos de coorte e ensaios clínicos de fases III e IV, escritos em qualquer idioma, independentemente da qualidade do estudo.

3.2.1.2.2 Tipo de participantes

Foram considerados estudos que incluíram pessoas vivendo com DMT2, de ambos os sexos. Não foram considerados estudos que envolveram pacientes nos quais a DMT2 fosse considerada comorbidade em relação aos desfechos primários, bem como investigações não realizadas em humanos.

3.2.1.2.3 Tipos de intervenção

Foram avaliados os tratamentos de pessoas vivendo com DMT2 que compararam vildagliptina, associada ou não a metformina, em relação a placebo ou qualquer hipoglicemiante oral registrado no país. Cointervenções foram avaliadas se aplicadas igualmente em todos os grupos.

3.2.1.2.4 Tipos de desfecho

Foram analisados como desfechos primários os eventos relacionados à mortalidade e à morbidade, tais como óbitos súbitos, óbitos por hiperglicemia ou hipoglicemia, infarto agudo do miocárdio, angina, insuficiência cardíaca, acidente vascular encefálico, insuficiência renal, amputação de membro, hemorragia vítrea, retinopatia, cegueira, catarata. Como desfechos secundários, foram analisados dados sobre concentração sanguínea de HbA1c, a concentração de glicemia em jejum e eventos adversos.

3.2.1.2.5 Fontes de informação

Os estudos foram selecionados dentre os publicados nas bases de dados *Medline (Pubmed)*, *Lilacs*, *Cochrane Library* e *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*. Busca manual de estudos foi realizada nas referências dos estudos que atenderam aos critérios de elegibilidade.

3.2.1.2.6 Seleção de estudos

Dentre os estudos identificados por meio da estratégia de busca, dois revisores realizaram, de forma independente, seleção dos títulos de acordo com os critérios de elegibilidade. As divergências foram resolvidas por consenso. Os estudos selecionados pelos títulos tiveram seus resumos avaliados por dois revisores independentes entre si, conforme os critérios a serem utilizados na avaliação dos títulos. As divergências também foram avaliadas por consenso.

3.2.1.2.7 Extração de dados

Foram coletados dados gerais, tais como título, autores, fonte, data e local de cada estudo e idioma da publicação. Foram identificados os tratamentos em comparação, suas doses, vias de administração e posologias. Para caracterizar os pacientes envolvidos em cada estudo, foram coletados dados sobre os métodos de amostragem, critérios de elegibilidade, total de participantes, total de participantes alocados em cada tratamento, sexo, idade, características ao início do estudo, período com DMT2, perdas, retiradas e subgrupos. Foram registradas informações sobre os desfechos clínicos, bem como o tempo de análise dos mesmos.

3.2.1.3 Obtenção dos custos

Foram considerados os preços registrados no Banco de Preços em Saúde (BPS), no Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (Siasg), nos sistemas da Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais (SES-MG) e da Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte. Também foram considerados os preços estabelecidos pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) e os valores de referência para os medicamentos disponíveis na rede ATFP.

Os gastos anuais médios por condição clínica, de acordo com os estágios da doença, foram obtidos dos sistemas de informações do SUS. Os dados ambulatoriais foram extraídos do

Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA) e os dados hospitalares do Sistema de Informações Hospitalares (SIH).

3.2.1.4 Taxa de desconto

Em avaliações econômicas de tecnologias em saúde, é recomendado o uso de uma taxa de desconto no custo e na efetividade. Considerando que frequentemente existe uma diferença no tempo entre o investimento de recursos do serviço de saúde e o benefício em saúde a ele associado, foi utilizada a taxa arbitrária de 5% para custos e efeitos, recomendada pelo Ministério da Saúde, quando o universo temporal de análise for superior a um ano (BRASIL, 2014).

3.2.2 Análise dos dados

3.2.2.1 Definição da razão custo-efetividade

A efetividade foi medida em termos de ano de vida ganho (AVG). Foi computado aos pacientes um AVG para cada ciclo em que permaneceram vivos no modelo. Também foram considerados aos pacientes, de acordo com cada ciclo, os custos referentes aos respectivos estados de transição.

Ao final da coorte hipotética foram calculadas as médias de custo e efetividade, de acordo com a intervenção. Para cada intervenção foi calculada a RCE, que equivale à razão entre as médias de custo e efetividade. A RCE corresponde ao valor monetário que será necessário investir em determinado tratamento para que se obtenha um AVG.

3.2.2.2 Definição da razão custo-efetividade incremental

A RCEI reflete a quantidade de recurso financeiro que é necessário investir em um determinado tratamento para que este logre um AVG a mais em relação a outro tratamento. A RCEI corresponde à razão entre as diferenças de custo e as diferenças de efetividade entre as alternativas terapêuticas avaliadas. Uma intervenção foi considerada custo-efetiva se o valor de RCEI foi inferior a um PIB per capita brasileiro.

3.2.3 Análise de sensibilidade

Os resultados obtidos por avaliações econômicas em saúde são sujeitos a incertezas, que principalmente se justificam pela limitação dos dados disponíveis sobre a tecnologia em estudo. Uma análise de sensibilidade testa o quão sensível é uma decisão de acordo com variações nos valores de uma ou mais variáveis (BRIGGS; SCULPHER; CLAXTON, 2006).

No presente estudo, foi conduzida uma análise de sensibilidade probabilística. Foram avaliadas as variações encontradas na literatura sobre os dados de progressão da doença, de eficácia dos medicamentos e de custos atribuídos aos medicamentos e às condições clínicas.

Todos as análises econômicas aqui descritas foram desenvolvidas utilizando o *software* TreeAge Pro 2016® (*TreeAge Software, Williamstown, MA*).

4 ARTIGO DE RESULTADOS 1 – HIPOGLICEMIANTES ORAIS PARA DIABETES MELLITUS TIPO 2: COMPARAÇÃO DE PREÇOS EM SISTEMAS UNIVERSAIS DE SAÚDE

4.1 INTRODUÇÃO

Em 2004, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou que em 2030 a prevalência mundial do diabetes mellitus seria de 366 milhões de pessoas. A mesma estimativa apontava para o Brasil o número de 11,3 milhões de indivíduos acometidos pela doença no mesmo ano (WILD *et al.*, 2004). Contudo, de acordo com a Federação Internacional de Diabetes, 382 milhões de pacientes estariam acometidos já em 2013, projetando um aumento de 55% para 2035 (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2015).

A gestão dos serviços do sistema de saúde brasileiro é descentralizada, com direção única em cada ente da federação – união, estados e municípios. Dessa forma, a responsabilidade pela aquisição de medicamentos é compartilhada entre as esferas de gestão (BRASIL, 1990a). Em nível ambulatorial, são três as formas com as quais a população pode ter acesso a medicamentos no Brasil: aquisição por recursos privados; gratuitamente, via Sistema Único de Saúde (SUS); copagamento, por meio dos programas “Farmácia Popular” (unidades estatais) e “Aqui Tem Farmácia Popular” (ATFP) (rede privada conveniada) (VIEIRA, 2010).

Atualmente, as opções de tratamento medicamentoso para os pacientes com diabetes são os hipoglicemiantes orais, injetáveis, inaláveis e as diferentes preparações de insulina e análogos com tempos de ação e esquemas posológicos variados. No Brasil, a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) inclui os hipoglicemiantes orais glibenclamida, gliclazida e metformina, além das insulinas NPH e regular (BRASIL, 2015c). No estado de Minas Gerais, além desses medicamentos, também é disponibilizado o análogo glargina da insulina (MINAS GERAIS, 2010).

Estudo publicado em 2011 estimou um gasto médio anual em torno de R\$ 3 mil por paciente acometido por diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) e tratado ambulatorialmente pelo SUS. O gasto com medicamentos correspondeu a 48,2% do total estimado, sendo 75,4% garantidos pela assistência farmacêutica pública (BAHIA *et al.*, 2011). Por se tratar de doença crônica, com prevalência elevada e crescente, com complicações clínicas e impacto social importantes, é essencial avaliar os recursos empregados para o tratamento e seus desfechos.

Avaliações econômicas em saúde, especialmente sobre utilização de medicamentos, têm ganhado cada vez mais relevância na gestão do setor saúde (ALVARES *et al.*, 2013). A complexidade e os desafios assistenciais do sistema de saúde brasileiro demandam manejo racional dos recursos disponíveis para que seja maximizada a razão custo-efetividade dos tratamentos disponibilizados. A reunião e utilização de informações sobre custos e benefícios das intervenções em saúde podem auxiliar no estabelecimento de prioridades para a alocação de recursos em saúde (BRASIL, 2014).

Para a realização de uma avaliação econômica de custo-efetividade, é necessária a identificação dos custos envolvidos no tratamento de determinado agravo. Os hipoglicemiantes orais representam um importante componente dos custos referentes ao tratamento da DMT2. A definição dos preços dos medicamentos de acordo com a perspectiva de análise adotada (do sistema de saúde, do serviço de saúde, do paciente ou da sociedade) é essencial na composição de um modelo econômico para a avaliação de prognósticos em saúde. Assim, o objetivo deste trabalho é estimar, sob a perspectiva do SUS, o preço médio de aquisição dos hipoglicemiantes orais registrados no Brasil para o tratamento de pacientes acometidos por DMT2, bem como compará-los entre as esferas de gestão do SUS e em relação a outros modelos de assistência farmacêutica em países com sistemas universais de saúde.

4.2 MÉTODOS

4.2.1 Desenho do estudo

Estudo de delineamento transversal, descritivo, envolvendo preços vigentes em janeiro e fevereiro de 2014. Foram coletadas informações sobre os preços dos medicamentos hipoglicemiantes orais registrados no Brasil para o tratamento de pacientes com DMT2 (Tabela 1).

Os preços foram comparados entre as esferas federal, estadual e municipal de gestão do SUS. Para tanto, foram coletados dados de aquisições dos governos do Brasil, Minas Gerais e Belo Horizonte (capital de Minas Gerais), respectivamente. A partir dessas informações, foi estimado um valor único para cada medicamento, de forma a constituir uma representação de preço para todo o SUS. Este preço foi comparado ao estabelecido pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), aos preços do programa ATFP e aos de outros países com sistemas de saúde universais.

Tabela 1 – Hipoglicemiantes orais registrados no Brasil para o tratamento de pacientes acometidos por diabetes mellitus tipo 2, por classe farmacológica

Classe farmacológica (ATC – nível 4)	Princípios ativos
Biguanidas	Metformina
Inibidores da alfa-glicosidase	Acarbose
Inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4)	Sitagliptina
	Vildagliptina
	Saxagliptina
	Linagliptina
Sulfonilureias	Clorpropamida
	Glibenclamida
	Gliclazida
	Glimepirida
	Glipizida
Tiazolidinedionas	Pioglitazona
Outras drogas hipoglicemiantes	Repaglinida
	Nateglinida
Combinações de hipoglicemiantes orais	Metformina+sulfonilureias
	Metformina+nateglinida
	Metformina+pioglitazona
	Metformina+sitagliptina
	Metformina+vildagliptina
	Metformina+saxagliptina
	Metformina+linagliptina

Dentre os valores estabelecidos pela CMED, utilizou-se o Preço Fábrica (PF) excluído o Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços (ICMS). O PF é usado como teto máximo de compras públicas de medicamentos. Nas aquisições públicas de medicamentos pertencentes ao Componente Especializado da Assistência Farmacêutica ou daqueles para atender decisões judiciais, este valor é ajustado pelo Coeficiente de Adequação de Preços (CAP), igualmente regulamentado pela CMED. O valor resultante é denominado Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG). O CAP para o período estudado foi de 21,92% (CÂMARA DE REGULAÇÃO DO MERCADO DE MEDICAMENTOS, 2013). Dessa forma, para avaliar cenário em que hipoglicemiantes orais não cobertos pelo ATFP fossem incorporados ao SUS e disponibilizados neste programa, seus respectivos PMVG foram considerados nesta análise.

4.2.2 Fontes de dados

Para a esfera federal de gestão do SUS, foram consultados os registros do Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (Siasg). Para estimativa de preços no nível estadual, foram acessados os sistemas de registro de preços da Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais. As publicações em diário oficial das licitações feitas pelo município de Belo Horizonte, capital do estado de Minas Gerais, foram utilizadas como fontes de informação para a estimativa de preços no nível municipal.

Para comparação entre modalidades distintas de financiamento e aquisição dos hipoglicemiantes orais, foram utilizadas informações sobre os valores de referência para o financiamento federal no programa ATFP (ATFP) (BRASIL, 2012b), os preços estabelecidos pela CMED (BRASIL, 2015b) e os registros de preços do Banco de Preços em Saúde (BPS) (BRASIL, 2015a).

Para comparação entre SUS e sistemas de saúde universais de outros países, foram coletados dados sobre reembolso de recursos gastos com hipoglicemiantes orais em Portugal (PORTUGAL, 2014), Espanha (ESPANHA, 2014), Canadá (província de Quebec) (CANADÁ, 2014) e Reino Unido (REINO UNIDO, 2014). Estes países foram escolhidos pela disponibilidade dos dados e por manterem sistemas universais de saúde como o Brasil. Também se incluíram dados de preços internacionais de medicamentos de acordo com a publicação *International Drug Price Indicator Guide*. Este indicador sintetiza os preços médios de medicamentos constantes na relação de medicamentos essenciais da OMS, reunindo informações de diversos países (MSH; OMS, 2014).

4.2.3 Análise dos dados

Para os dados de compras por meio de licitação, calcularam-se as médias dos preços de cada apresentação farmacêutica. Para a exclusão de preços discrepantes e erros de digitação, excluíram-se os registros superiores ou inferiores a variação da média em um desvio-padrão. Dos registros remanescentes foram calculadas as médias ponderadas pela quantidade de unidades farmacêuticas adquiridas na respectiva licitação.

Os preços médios de cada medicamento foram ajustados conforme a respectiva Dose Diária Definida (DDD) (OMS, 2013). Com isso, além da comparação entre os medicamentos, foram

avaliados os preços médios por classe farmacológica a partir do Sistema de Classificação *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) (OMS, 2013).

Para o cálculo dos preços na perspectiva de outros sistemas universais de saúde, foi feito o ajuste pela DDD e foram calculadas as respectivas médias por apresentação farmacêutica. Estas médias foram ponderadas pela quantidade de unidades farmacêuticas contida em cada apresentação.

Para permitir comparabilidade entre os preços nos diferentes países, todos os valores foram convertidos em dólar internacional por meio da paridade de poder de compra. Utilizaram-se os fatores de conversão mais recentes, para paridade de poder de compra, disponíveis no sítio eletrônico do Banco Mundial (THE WORLD BANK, 2016). Os valores foram comparados, também, em relação àqueles estabelecidos no *International Drug Price Indicator Guide*.

Na avaliação internacional, foram comparados os valores pagos pelos sistemas de saúde de Portugal, Espanha, Canadá (província de Quebec) e Reino Unido. Para a perspectiva brasileira, formaram-se duas variáveis. Uma delas foi composta pela representação média de preços no SUS. A outra possibilitou avaliar cenário em que o programa ATFP contivesse todos os hipoglicemiantes orais registrados no Brasil. Esta variável foi formada pelos valores dos medicamentos já compreendidos no ATFP. Para os medicamentos não constantes no programa, utilizaram-se os valores de PMVG.

Para permitir a avaliação dos preços dos medicamentos sob a perspectiva do SUS, somente foram considerados os medicamentos com preços disponíveis para, no mínimo, uma das suas esferas de gestão.

A tabulação, o processamento (cálculos de média e conversões monetárias) e a análise (comparação de frequências relativa e absoluta) foram realizados por meio do Sistema de Gerenciamento de Banco de Dados MySQL 5.6.19-0ubuntu0.14.04.1.

4.3 RESULTADOS

Apenas glibenclamida 5 mg comprimido simples, gliclazida 30 mg comprimido de liberação prolongada e metformina 850 mg comprimido simples foram adquiridos conjuntamente por esferas municipais e estaduais. O preço registrado pela esfera estadual para glibenclamida foi 41,8% menor em relação ao da esfera municipal. Em comparação ao preço consolidado para o

SUS, o preço da esfera municipal foi 14,2% maior, enquanto o da esfera estadual foi 19,5% menor. Para gliclazida, os preços registrados por municípios e estados foram menores em relação ao consolidado SUS, com diferença variando entre 81,0% e 85,8%. A variação absoluta entre os registros de preços foi menor para metformina 850 mg comprimido simples, apresentando-se entre \$ 0.0417 (Siasg) e \$ 0.0547 (municipal). O valor de referência de glibenclamida 5 mg no ATFP foi 1023,0% maior em relação ao consolidado SUS, representando a maior discrepância entre as duas modalidades. Todas as apresentações de metformina compreendidas pelo ATFP foram mais caras em relação ao consolidado SUS, com diferença variando entre 227,7% (500 mg comprimido simples) e 362,8% (850 mg comprimido simples). Considerando todos os medicamentos, percebe-se que foram acima do PF da CMED as médias dos registros de preços do consolidado SUS para clorpropamida 250 mg comprimido simples (39,0%), acarbose 100 mg (27,4%), gliclazida 30 mg liberação prolongada (24,4%), saxagliptina 2,5 mg (17,0%), metformina+vildagliptina 1000+50 mg (12,7%), saxagliptina 5 mg (12,2%), glipizida 5 mg (11,3%) e sitagliptina 25 mg (0,1%). No cenário em que os medicamentos atualmente não incorporados ao SUS fossem fornecidos no ATFP, observou-se que vinte apresentações teriam menores preços médios em relação ao consolidado SUS. No entanto, considerando os medicamentos relacionados na Rename, somente se observa vantagem no ATFP para gliclazida 30 mg comprimido de liberação prolongada (Tabela 2).

Sulfonilureias e biguanidas foram as classes farmacológicas com menores preços por DDD. Estas classes foram as únicas adquiridas tanto por municípios quanto por estados. Para sulfonilureias, os preços registrados foram 18,6% menores na esfera municipal em relação à estadual. Da mesma forma as biguanidas, classe representada no Brasil exclusivamente pelas distintas apresentações de metformina, tiveram média de registros de preços inferiores na esfera municipal em relação à estadual (25,9%). No cenário em que as classes atualmente não incorporadas ao SUS fossem fornecidas no ATFP, observou-se que as tiazolidinedionas tiveram menores médias de preços no consolidado SUS, sendo 57,2% inferiores em relação ao PF descontado o CAP. Por outro lado, foram maiores as médias de registros de preços para os inibidores da alfa-glicosidase (43,7%), os inibidores da dipeptidil peptidase 4 (42,9%), outras drogas hipoglicemiantes (20,8%) e as combinações de hipoglicemiantes orais (14,1%). Considerando todas as classes, percebe-se que foi acima do PF da CMED a média do registro de preços do consolidado SUS para inibidores da alfa-glicosidase (27,8%) e para inibidores da dipeptidil peptidase 4 (26,8%). Para as outras classes, os valores para PF foram superiores em

relação ao consolidado SUS, variando entre 1,4% (combinações de hipoglicemiantes orais e outras drogas hipoglicemiantes) e 534,5% (biguanidas) (Tabela 3).

Na comparação internacional, dentre os medicamentos listados na Rename, as médias dos registros de preços do SUS foram menores para glibenclamida 5 mg comprimido simples (70,7% a 95,2), gliclazida 60 mg liberação prolongada (48,3% a 72,8%), metformina 850 mg comprimido simples (48,0% a 73,5%) e metformina 500 mg comprimido simples (56,2% a 56,9%). Porém, foram entre 106,0% a 175,1% maiores para gliclazida 30 mg liberação prolongada. Para o outro medicamento da relação, a gliclazida 80 mg comprimido simples, a média de preços do SUS ficou em posição intermediária. Considerando os medicamentos relacionados como essenciais pela Organização Mundial de Saúde, apenas metformina 500 mg comprimido simples foi adquirido por preço médio inferior no SUS em relação ao *International Drug Price Indicator Guide*. A respeito dos medicamentos não considerados essenciais, as médias de registros de preços no SUS foram as menores para quatro apresentações e as maiores para outras nove. Sobre valores de referência dos medicamentos disponibilizados pelo ATFP, comparando-os em relação aos valores de reembolso internacionais, estes são os maiores para metformina comprimido simples nas concentrações de 500 mg e 850 mg, com superioridade variando entre 41,3% e 43,6% para o primeiro e 22,5% e 140,6% para o segundo. A respeito das demais apresentações, considerando o cenário proposto para incorporação das apresentações e disponibilização no ATFP, os valores neste programa seriam os menores para treze apresentações e os maiores para vinte (Tabela 4).

Quando se analisam as classes farmacológicas em relação a outros países, as médias de registros de preços no SUS são maiores para Inibidores da alfa-glicosidase (147,4% a 430,3%). Por outro lado, são menores para sulfonilureias (47,9% a 79,1%), biguanidas (24,0% a 87,7%) e combinações de hipoglicemiantes orais (28,5% a 53,6%). Para as demais classes, são valores intermediários. Comparando os países ao cenário proposto para o ATFP, o modelo brasileiro apresentaria os menores valores para inibidores da dipeptidil peptidase 4 (10,9% a 49,5%) e combinações de hipoglicemiantes orais (38,6% a 60,2%). Contudo, os valores seriam maiores para sulfonilureias (60,3% a 300,9%), inibidores da alfa-glicosidase (39,4% a 198,9%) e tiazolidinedionas (33,6% a 1478,6%). Considerando as biguanidas, o modelo brasileiro seria vantajoso apenas em relação ao Reino Unido (Tabela 5).

Tabela 2 – Preços^a no Brasil, por DDD^b, dos hipoglicemiantes orais aprovados no país para tratamento de pacientes acometidos por diabetes mellitus tipo 2

Medicamento	Preço esfera municipal (\$ int.)	Preço esfera estadual (\$ int.)	Preço Siasg (\$ int.)	Preço CMED (\$ int.)	Preço BPS (\$ int.)	Preço ATFP (\$ int.)	Preço consolidado SUS (\$ int.)
<i>Medicamentos da Rename</i>							
Glibenclamida 5 mg com	0,0129	0,0091	0,0112	0,1373	0,0115	0,1269	0,0113
Metformina 500 mg com	0,0930	-	0,0837	0,4360	0,1607	0,2749	0,0839
Metformina 850 mg com	0,0547	0,0463	0,0417	0,4883	0,0498	0,1990	0,0430
Gliclazida 30 mg libprol	0,3099	0,2317	1,6504	1,2349	0,3618	0,9642	1,6337
Gliclazida 60 mg libprol	-	-	0,2843	1,4750	-	1,1517	0,2843
Gliclazida 80 mg com	-	-	0,2082	0,4443	-	0,3469	0,2082
<i>Medicamentos fora da Rename</i>							
Acarbose 100 mg com	-	-	2,0886	1,5164	-	1,1840	2,0886
Acarbose 50 mg com	-	-	0,4542	2,0194	-	1,5768	0,4542
Clorpropamida 250 mg com	-	-	0,2689	0,1641	-	0,1281	0,2689
Glimepirida 1 mg com	-	-	0,2672	0,4098	-	0,3200	0,2672
Glimepirida 2 mg com	-	-	0,0472	0,3533	-	0,2758	0,0472
Glimepirida 3 mg com	-	-	0,4088	0,6195	-	0,4837	0,4088
Glimepirida 4 mg com	-	-	0,0921	0,3304	-	0,2580	0,0921
Glipizida 5 mg com	-	-	0,7084	0,6287	-	0,4909	0,7084
Metformina+glibenclamida 250+1,25 mg comrev	-	-	0,2220	0,2485	-	0,1940	0,2220
Metformina+glibenclamida 500+2,5 mg comrev	-	-	0,4598	0,4735	-	0,3697	0,4598
Metformina+glibenclamida 500+5 mg comrev	-	-	0,5986	0,6197	-	0,4839	0,5986
Metformina+sitagliptina 1000+50 mg comrev	-	-	2,2470	2,3920	-	1,8677	2,2470
Metformina+sitagliptina 500+50 mg comrev	-	-	2,3049	2,3920	-	1,8677	2,3049
Metformina+sitagliptina 850+50 mg comrev	-	-	2,2569	2,3920	0,0370	1,8677	2,2569
Metformina+vildagliptina 1000+50 mg comrev	-	-	2,4449	2,1338	-	1,6661	2,4449
Metformina+vildagliptina 850+50 mg comrev	-	-	1,9928	2,1338	1,5278	1,6661	1,9928
Pioglitazona 30 mg com	-	-	0,7116	1,4075	-	1,0990	0,7116
Pioglitazona 45 mg com	-	-	0,7339	1,6869	-	1,3172	0,7339

continua/

Tabela 2 – Continuação

Medicamento	Preço esfera municipal (\$ int.)	Preço esfera estadual (\$ int.)	Preço Siasg (\$ int.)	Preço CMED (\$ int.)	Preço BPS (\$ int.)	Preço ATFP (\$ int.)	Preço consolidado SUS (\$ int.)
Repaglinida 0.5 mg com	-	-	3,1719	3,6938	-	2,8841	3,1719
Repaglinida 1 mg com	-	-	1,9666	2,1968	1,9666	1,7152	1,9666
Repaglinida 2 mg com	-	-	1,1419	1,1972	-	0,9348	1,1419
Saxagliptina 2.5 mg comrev	-	-	5,7623	4,7828	-	3,7344	5,7623
Saxagliptina 5 mg comrev	-	-	2,7222	2,3914	2,9641	1,8672	2,7222
Sitagliptina 100 mg comrev	-	-	2,1167	2,1367	1,9560	1,6684	2,1167
Sitagliptina 25 mg comrev	-	-	2,1407	2,1380	-	1,6694	2,1407
Sitagliptina 50 mg comrev	-	-	1,9987	2,1365	1,9560	1,6682	1,9987

^a Preços ajustados por Paridade de Poder de Compra, de acordo com fatores de conversão do Banco Mundial.

^b Dose diária definida conforme definição da OMS.

\$ int., dólar internacional; ATFP, Aqui Tem Farmácia Popular; BPS, Banco de Preços em Saúde; CMED, Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; com, comprimido; comrev, comprimido revestido; libprol, comprimido de liberação prolongada; mg, miligramas; Siasg, Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais; SUS, Sistema Único de Saúde.

Tabela 3 – Preços^a praticados no Brasil, por DDD^b, dos hipoglicemiantes orais aprovados no país para tratamento de pacientes acometidos por diabetes mellitus tipo 2, por classe farmacológica

Classe farmacológica	Preço esfera municipal (\$ int.)	Preço esfera estadual (\$ int.)	Preço CMED (\$ int.)	Preço Siasg (\$ int.)	Preço BPS (\$ int.)	Preço ATFP (\$ int.)	Preço consolidado SUS (\$ int.)
Inibidores da alfa-glicosidase	-	-	1,8312	2,5375	-	1,4298	2,5375
Sulfonilureias	0,0215	0,0175	0,3066	0,0656	0,0115	0,4851	0,0631
Combinações de hipoglicemiantes orais	-	-	1,3587	1,2355	0,0787	1,0609	1,2355
Inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4)	-	-	2,1033	2,8739	1,9560	1,6422	2,8739
Biguanidas	0,0625	0,0463	0,4010	0,0640	0,0491	0,3219	0,0638
Outras drogas hipoglicemiantes	-	-	1,9944	1,9666	1,9666	1,5573	1,9666
Tiazolidinedionas	-	-	2,0986	0,7020	-	1,6386	0,7020

^a Preços ajustados por Paridade de Poder de Compra, de acordo com fatores de conversão do Banco Mundial.

^b Dose diária definida conforme definição da OMS.

\$ int., dólar internacional; ATFP, Aqui Tem Farmácia Popular; BPS, Banco de Preços em Saúde; CMED, Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; Siasg, Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais; SUS, Sistema Único de Saúde.

Tabela 4 – Comparação de preços internacionais^a, por DDD^b, dos hipoglicemiantes orais aprovados no Brasil para tratamento de pacientes acometidos por diabetes mellitus tipo 2

Medicamento	Espanha (\$ int.)	Portugal (\$ int.)	Reino Unido (\$ int.)	Canadá ^c (\$ int.)	IDPIG ^d (\$ int.)	CMED (\$ int.)	ATFP (\$ int.)	Consolidado SUS (\$ int.)
<i>Medicamentos da Rename</i>								
Glibenclamida 5 mg com	0,0386	0,2360	0,1157	0,0934	0,0078	0,1373	0,1269	0,0113
Gliclazida 30 mg libprol	-	0,7932	0,5939	0,6108	-	1,2349	0,9642	1,6337
Gliclazida 60 mg libprol	-	1,0455	-	0,5495	-	1,4750	1,1517	0,2843
Gliclazida 80 mg com	-	0,2487	0,1124	0,1518	0,0470	0,4443	0,3469	0,2082
Metformina 500 mg com	-	-	0,1946	0,1914	0,0984	0,4360	0,2749	0,0839
Metformina 850 mg com	-	-	0,0827	0,1625	0,0405	0,4883	0,1990	0,0430
<i>Medicamentos fora da Rename</i>								
Acarbose 100 mg com	0,4236	0,6856	0,7810	0,8386	-	1,5164	1,1840	2,0886
Acarbose 50 mg com	0,6391	1,1898	0,9102	1,2130	-	2,0194	1,5768	0,4542
Clorpropamida 250 mg com	-	-	-	0,0550	0,0290	0,1641	0,1281	0,2689
Glimepirida 1 mg com	0,1919	0,2030	0,1100	0,6288	-	0,4098	0,3200	0,2672
Glimepirida 2 mg com	0,0783	0,1136	0,0575	0,3144	-	0,3533	0,2758	0,0472
Glimepirida 3 mg com	-	0,1139	0,1948	-	-	0,6195	0,4837	0,4088
Glimepirida 4 mg com	0,0783	0,0887	0,0348	0,1572	-	0,3304	0,2580	0,0921
Glipizida 5 mg com	-	0,3185	0,3676	-	-	0,6287	0,4909	0,7084
Metformina+glibenclamida 500+2,5 mg comrev	-	0,3789	-	-	-	0,4735	0,3697	0,4598
Metformina+sitagliptina 1000+50 mg comrev	2,0149	2,8916	-	-	-	2,3920	1,8677	2,2470
Metformina+sitagliptina 850+50 mg comrev	-	2,7972	-	-	-	2,3920	1,8677	2,2569
Metformina+vildagliptina 1000+50 mg comrev	2,0149	2,8143	-	-	-	2,1338	1,6661	2,4449
Metformina+vildagliptina 850+50 mg comrev	2,0149	3,0570	-	-	-	2,1338	1,6661	1,9928
Pioglitazona 30 mg com	0,9908	0,9802	0,1038	0,6154	-	1,4075	1,0990	0,7116
Pioglitazona 45 mg com	-	0,9533	0,0840	0,6161	-	1,6869	1,3172	0,7339
Repaglinida 0.5 mg com	0,2558	-	-	0,6495	-	3,6938	2,8841	3,1719
Repaglinida 1 mg com	0,2296	-	0,6122	0,3378	-	2,1968	1,7152	1,9666

continua/

Tabela 4 – Continuação

Medicamento	Espanha (\$ int.)	Portugal (\$ int.)	Reino Unido (\$ int.)	Canadá ^c (\$ int.)	IDPIG ^d (\$ int.)	CMED (\$ int.)	ATFP (\$ int.)	Consolidado SUS (\$ int.)
Repaglinida 2 mg com	0,2293	-	0,1921	0,1753	-	1,1972	0,9348	1,1419
Saxagliptina 5 mg comrev	-	2,7053	-	-	-	2,3914	1,8672	2,7222
Sitagliptina 100 mg comrev	1,8422	2,7804	-	-	-	2,1367	1,6684	2,1167
Sitagliptina 25 mg comrev	1,8422	2,8768	-	-	-	2,1380	1,6694	2,1407
Sitagliptina 50 mg comrev	1,8422	2,8143	-	-	-	2,1365	1,6682	1,9987

^a Preços ajustados por Paridade de Poder de Compra, de acordo com fatores de conversão do Banco Mundial.

^b Dose diária definida conforme definição da OMS.

^c Preços do Canadá representados pela província de Quebec

^d *International Drug Price Indicator Guide*, parceria entre *Management Sciences for Health (MSH)* e Organização Mundial de Saúde (OMS).

\$ int., dólar internacional; ATFP, Aqui Tem Farmácia Popular; CMED, Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; com, comprimido; comrev, comprimido revestido; IDPIG, *International Drug Price Indicator Guide*; libprol, comprimido de liberação prolongada; mg, miligramas; SUS, Sistema Único de Saúde.

Tabela 5 – Comparação de preços internacionais^a, por DDD^b, dos hipoglicemiantes orais aprovados no Brasil para tratamento de pacientes acometidos por diabetes mellitus tipo 2, por classe farmacológica

Medicamento	Espanha (\$ int.)	Portugal (\$ int.)	Reino Unido (\$ int.)	Canadá ^c (\$ int.)	IDPIG ^d (\$ int.)	CMED (\$ int.)	ATFP (\$ int.)	Consolidado SUS (\$ int.)
Inibidores da alfa-glicosidase	0,4785	0,9051	0,8456	1,0258	-	1,8312	1,4298	2,5375
Sulfonilureias	0,1578	0,3026	0,2522	0,1210	0,0380	0,3066	0,4851	0,0631
Combinações de hipoglicemiantes orais	2,0149	2,6627	1,7282	2,0705	-	1,3587	1,0609	1,2355
Inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4)	1,8422	2,8899	3,2514	2,2264	-	2,1033	1,6422	2,8739
Biguanidas	0,0839	0,1805	0,5182	0,1776	0,0694	0,4010	0,3219	0,0638
Outras drogas hipoglicemiantes	0,2933	2,6428	1,6718	0,3875	-	1,9944	1,5573	1,9666
Tiazolidinedionas	1,2269	1,1533	0,1038	0,6771	-	2,0986	1,6386	0,7020

^a Preços ajustados por Paridade de Poder de Compra, de acordo com fatores de conversão do Banco Mundial.

^b Dose diária definida conforme definição da OMS.

^c Preços do Canadá representados pela província de Quebec

^d *International Drug Price Indicator Guide*, parceria entre *Management Sciences for Health (MSH)* e Organização Mundial de Saúde (OMS).

\$ int., dólar internacional; ATFP, Aqui Tem Farmácia Popular; CMED, Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; IDPIG, *International Drug Price Indicator Guide*; SUS, Sistema Único de Saúde.

4.4 DISCUSSÃO

Considerando os medicamentos da Rename, percebe-se que os valores registrados para Minas Gerais foram menores em relação à sua capital. Como o financiamento desses medicamentos é compartilhado entre as três esferas de gestão do SUS, cabendo aos municípios a responsabilidade da aquisição, tal resultado demonstra que esse estado tem contribuído na assistência farmacêutica aos pacientes acometidos por diabetes. Da mesma forma, considerando as classes farmacológicas, sulfonilureias e biguanidas tiveram médias de registros de preços inferiores para o estado em relação ao município.

Comparados aos preços médios do SUS, os valores de referência dos hipoglicemiantes orais compreendidos pelo programa ATFP foram de três a onze vezes superiores. Como no programa ATFP o sistema de saúde não arca diretamente com parte do ciclo de assistência farmacêutica, deixando de se responsabilizar pela programação, aquisição, armazenamento, distribuição, dispensação e acompanhamento farmacoterapêutico, essa estimativa pode ser entendida como correspondente a essas etapas. Etapas essas de responsabilidade do sistema de saúde e que, pelo programa ATFP, são transferidas à iniciativa privada.

Algumas médias de registros de preços para determinadas apresentações superaram o valor correspondente ao PF da CMED. Dessa forma, constatam-se apresentações que foram adquiridas por preços superiores ao considerado como máximo para vendas ao governo. Dentre estas, destaca-se a gliclazida 30 mg liberação prolongada, que é considerado medicamento essencial no Brasil. Analisando as classes farmacológicas, inibidores da alfa-glicosidase e inibidores da dipeptidil peptidase 4 estiveram acima do PF da CMED. Os medicamentos desta última classe representam as inovações mais recentes para o tratamento do DMT2 por meio de hipoglicemiantes orais. Tendo em vista a proteção por patentes, entende-se o maior preço dentre as classes farmacológicas compreendidas, porém é questionável o fato de excederem o limite superior para aquisições públicas. Além disso, as aquisições determinadas por decisões judiciais, por interferirem na eficiência e organização dos processos aquisitivos, podem ter contribuído para a elevação dos preços dos medicamentos.

No Brasil, o Tribunal de Contas da União (TCU) é o órgão responsável por auxiliar o parlamento na fiscalização da aplicação de recursos da União repassados a estados, ao Distrito Federal e a municípios. Em 2012, publicou relatório de auditoria operacional realizada na CMED, indicando que o PF não seria uma referência adequada para preços em licitações

públicas, pois estaria este superestimado em relação aos valores médios identificados em licitações. Em acórdão, o TCU propôs que fossem reformulados os critérios da CMED para estabelecimento de preços de medicamentos no Brasil (TRIBUNAL DE CONTAS DA UNIÃO, 2012). Considerando que, no presente estudo, foram identificados registros de preços em licitações públicas acima do PF estabelecido pela CMED, nota-se o potencial risco ao erário proporcionado por licitações em que os preços de referência se baseiem no PF da CMED.

Comparando as médias no SUS com os valores de reembolso de outros países com sistemas universais de saúde, percebe-se que os preços praticados no Brasil para as aquisições no setor público são predominantemente inferiores para os medicamentos da Rename. Dentre as classes farmacológicas, somente inibidores da alfa-glicosidase se apresenta mais cara no SUS em relação aos demais países. No Brasil, os medicamentos são adquiridos por meio de licitações e disponibilizados à população, enquanto nos demais países analisados os medicamentos são disponibilizados à população pelas farmácias privadas e o financiamento requer coparticipação dos sistemas de saúde e dos pacientes. Dada a distinção dos modelos de financiamento público da assistência farmacêutica, percebe-se que o segundo exige maior montante de recursos para viabilizar as etapas da assistência farmacêutica. Por outro lado, considerando apenas os valores dos registros de preços dos medicamentos, não se pode ter a dimensão total do custo da assistência farmacêutica pública, que deve levar em consideração o capital físico, humano e financeiro.

Compreendendo o programa ATFP como uma proposta de coparticipação semelhante às dos demais países considerados na análise, percebe-se que este envolve maior participação pública no financiamento dos medicamentos, principalmente daqueles integrantes da Rename. Para estes medicamentos, somente glibenclamida 5 mg comprimido simples em Portugal tem valor de referência superior em relação ao ATFP. Em relação às classes farmacológicas de apresentações presentes na Rename, o cenário proposto para o ATFP só não é mais dispendioso que biguanidas no Reino Unido. Considerando apenas a perspectiva do sistema de saúde, os maiores valores brasileiros podem ser justificados pela participação de 100% no financiamento de medicamentos dessas classes.

As conclusões sobre as esferas municipal e estadual compreendidas nesse estudo devem ser feitas com cautela. Somente foram coletados valores para uma cidade brasileira, sendo esta uma grande capital. Dessa forma, aquisições de municípios de médio e pequeno porte, bem como de

macro e microrregiões de saúde podem ser distintas em relação ao compreendido como esfera municipal nesse estudo. Da mesma forma, somente foram levados em conta valores de registros de preços em um estado, que pertence à região economicamente mais favorecida do país e com grande quantidade de municípios. Portanto, tais localidades foram tomadas como exemplos, sem a pretensão de representatividade.

O período de coleta de dados foi restrito a dois meses consecutivos apenas. Coleta de dados de períodos mais extensos proporcionariam maior dimensão e robustez aos resultados do estudo. Com isso, os achados apresentados devem subsidiar análises por períodos maiores, visando à definição sobre preços altos e baixos, além da associação destes com determinados sistemas de saúde e modelos de assistência farmacêutica. A comparação internacional foi feita em relação a países arbitrariamente selecionados, apesar de representarem sistemas universais de saúde, tais como o brasileiro. Outros países com sistemas de saúde semelhantes poderiam ser considerados na análise, oferecendo mais subsídios à descrição e comparação dos preços brasileiros.

Considerando que o sistema de saúde brasileiro tem gestão compartilhada entre união, estados e municípios, a estimativa de preços dos medicamentos numa perspectiva nacional requer ponderação dos valores pelas quantidades adquiridas por cada ente federado. Com isso, os valores estimados para o SUS proporcionaram a comparação entre os níveis de gestão, bem como em relação a outros países. Essa forma de cálculo possibilita aos gestores subsídios para avaliação das aquisições de medicamentos e melhor gestão de todas as etapas da assistência farmacêutica.

Dessa forma, observa-se que os registros de preços do município de Belo Horizonte se mostraram superiores aos do estado de Minas Gerais para os hipoglicemiantes orais pertencentes à Rename. O conjunto de registros de preços municipais, estaduais e federais de hipoglicemiantes orais mostraram-se predominantemente inferiores em relação aos respectivos preços máximos de venda ao governo (PF da CMED) e aos valores atribuídos ao programa ATFP. Em comparação a outros países, os preços registrados desses medicamentos no SUS são predominantemente inferiores. Por outro lado, os valores correspondentes ao programa ATFP são predominantemente maiores em relação aos países analisados.

5 ARTIGO DE RESULTADOS 2 – CUSTO-EFETIVIDADE DE VILDAGLIPTINA PARA PESSOAS COM DIABETES MELLITUS TIPO 2 NO BRASIL; ACHADOS E IMPLICAÇÕES

5.1 INTRODUÇÃO

Diabetes mellitus é um dos principais problemas de saúde pública no mundo. Em 2014, cerca de 422 milhões de pessoas tinham essa doença (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016), com previsão de aumento para 642 milhões em 2040 (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2015). Mundialmente, estima-se que o diabetes foi responsável pela morte de 4,6 milhões de pessoas em 2013 (KASSAHUN; ESHETIE; GESESEW, 2016). O diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) é o mais prevalente dos tipos da doença, afetando entre 90% e 95% dessas pessoas. Os gastos anuais do tratamento de pessoas vivendo com diabetes mellitus são aproximadamente US\$ 827 bilhões, representando 12% do total investido em saúde no mundo. Cerca de metade dos adultos acometidos por diabetes não são diagnosticados e estima-se que uma pessoa morra por essa doença a cada seis segundos (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2015; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016).

Há muitos medicamentos aprovados para o tratamento de pessoas com DMT2. Dentre eles, diversas preparações de insulinas, análogos de insulinas e hipoglicemiantes orais, injetáveis, inaláveis. Na relação de medicamentos essenciais do Brasil constam as insulinas regular e NPH, além dos hipoglicemiantes orais metformina, glibenclamida e gliclazida (BRASIL, 2015c). Estes medicamentos, aliados ao incentivo à adoção de hábitos saudáveis, como atividades físicas regulares e dieta adequada, compõe as diretrizes para tratamento dos pacientes no país.

Anti-hipertensivos, estatinas e antiagregantes plaquetários também são prescritos concomitantemente com medicamentos hipoglicemiantes e insulina para reduzir as complicações dos pacientes com DMT2, que incluem complicações cardiovasculares e nefropatia (COLLINS *et al.*, 2003; REMUZZI; MACIA; RUGGENENTI, 2006; UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY GROUP, 1998). Metformina é habitualmente prescrita como terapêutica de primeira linha em pacientes com DMT2 devido aos seus efeitos benéficos sobre a HbA1c, peso e mortalidade por eventos cardiovasculares, bem como ao seu perfil de segurança (BOLEN *et al.*, 2016; GODMAN, BRIAN *et al.*, 2015; HIPPISEY-COX; COUPLAND, 2016; MARUTHUR *et al.*, 2016; WISE, 2016). Além disso, tem um custo muito baixo em comparação com os tratamentos mais recentes. O lugar dos medicamentos de segunda

linha em combinação com a metformina está se tornando mais claro, de acordo com evidências de recentes estudos clínicos e meta-análises. Por exemplo, em um recente estudo de coorte realizado no Reino Unido, o tratamento com inibidores da dipeptidil peptidase-4, também chamado gliptinas, combinados com metformina foi associado com diminuição no risco de insuficiência cardíaca (38%), eventos cardiovasculares (33%) e mortalidade (48%). O tratamento triplo com metformina, sulfonilureias e gliptinas também foi associado a um risco reduzido em importantes desfechos, como 40% de redução para insuficiência cardíaca, 30% para doença cardiovascular e 51% para mortalidade por todas as causas (HIPPISEY-COX; COUPLAND, 2016). Reduções nos eventos cardiovasculares também foram observadas em outros estudos (SHIH *et al.*, 2016). No entanto, outros autores são mais cautelosos sobre a redução do risco cardiovascular com o tratamento duplo envolvendo gliptinas (FISMAN; TENENBAUM, 2015). Revisões recentes apontaram que as gliptinas têm um efeito neutro sobre eventos cardiovasculares e acidente vascular encefálico (BARKAS *et al.*, 2016; KARAGIANNIS *et al.*, 2016; MCINNES *et al.*, 2015; THOMPSON; DAVIS, 2016). Um aspecto crucial no tratamento de pacientes com DM2 é a adesão aos tratamentos, que é tipicamente vista como abaixo do esperado em todos os países (AWODELE; OSUOLALE, 2015; CRAMER *et al.*, 2007; GARCÍA-PÉREZ *et al.*, 2013; KASSAHUN; ESHETIE; GESESEW, 2016), embora estudos tenham sugerido maior adesão à metformina e às gliptinas versus outras combinações (SICRAS-MAINAR; NAVARRO-ARTIEDA, 2014).

Vildagliptina é um inibidor seletivo da enzima dipeptidil-peptidase-4. Age nas células alfa e beta do pâncreas, impedindo a degradação de incretinas. Com níveis aumentados destas substâncias, ocorre melhor resposta das ilhotas de Langerhans no controle glicêmico por meio da regulação de insulina e glucagon (MARI *et al.*, 2005). Os potenciais benefícios deste medicamento são a menor ocorrência de ganho de peso, hipoglicemia e edema periférico comparado a outros medicamentos hipoglicemiantes (BEKIARI *et al.*, 2016).

As recentes evidências de benefícios com as gliptinas, incluindo a vildagliptina, resultaram em ações judiciais movidas por pacientes requerendo do sistema público de saúde brasileiro o fornecimento desse medicamento. Este fenômeno vem crescendo nos últimos anos e tais ações foram baseadas no direito universal à saúde e à assistência farmacêutica para todos os cidadãos brasileiros, que levam o caso ao tribunal se eles acreditam que não estão sendo tratados adequadamente (CAIRES DE SOUZA *et al.*, 2014). De acordo com dados do governo federal, mais de 460.000 comprimidos de vildagliptina foram adquiridos em 2014, representando uma

despesa de quase US\$ 515.000 com vildagliptina, a gliptina mais solicitada em ações judiciais. (BRASIL, 2015a). Estados e municípios brasileiros também têm sido condenados em sentenças judiciais, fazendo com que esses números sejam ainda maiores. Por esse motivo que a vildagliptina foi escolhida para este estudo.

São escassas as evidências sobre a utilização de vildagliptina no contexto brasileiro. Para verificar a pertinência ou não da inclusão desse medicamento nas diretrizes de cuidado de pacientes com DMT2, estudos são necessários para a compreensão do impacto econômico ponderado pelos resultados clínicos. Dessa forma, o objetivo deste estudo foi avaliar o custo-efetividade de vildagliptina, em monoterapia ou em associação, para o tratamento de pacientes vivendo com DMT2 na perspectiva do sistema público de saúde brasileiro, com base nas evidências clínicas disponíveis.

5.2 MÉTODOS

5.2.1 Estratégias de busca

Foi realizada uma revisão sistemática em julho de 2016 utilizando as bases de dados *Medline*, *Cochrane Library*, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) para identificar estudos sobre resultados clínicos da vildagliptina para DMT2. As estratégias de busca foram construídas utilizando termos relacionados à doença e aos medicamentos.

5.2.2 Critérios de elegibilidade

Dois revisores avaliaram os títulos e os resumos, com as divergências resolvidas por consenso. Os estudos foram considerados relevantes se: (a) avaliaram o tratamento de pacientes com DMT2; (b) vildagliptina, combinada ou não com metformina, foi um braço do estudo; (c) compreendeu um seguimento de pelo menos 52 semanas, por se tratar de tratamento contínuo e com desfechos importantes em longo prazo. Após esse processo, foram identificados 770 estudos. Seis trabalhos foram incluídos na análise. Os dados sobre eficácia, efetividade e segurança dos tratamentos foram extraídos. As complicações da doença foram classificadas de acordo com o código CID-10, que permite a identificação dos custos associados nas bases de dados do SUS. A definição dos desfechos foi considerada como relatada nos estudos. Em particular, hipoglicemia foi definida como sendo sintomas sugestivos de baixo nível de glicose

no sangue confirmado por resultado de $<3,1$ mmol/L (55,9 mg/dL) na aferição da glicose capilar.

5.2.3 Modelos econômicos

Por meio de modelo de Markov, foram construídas coortes hipotéticas com pacientes vivendo DMT2, divididas em grupos de acordo com a farmacoterapia e o tipo de estudos considerados. Com base nas probabilidades de transição entre um estágio da doença e outro, esse tipo de modelo permite a simulação da progressão de uma doença em uma população de acordo com ciclos de tempo. Dessa forma, cada estágio da doença é considerado no modelo como um estado de transição (SONNENBERG; BECK, 1993).

O objetivo principal do tratamento é manter o paciente livre de complicações de DMT2. Em segundo lugar, espera-se que os níveis de HbA1c permaneçam abaixo de 7,0% para ajudar a prevenir as complicações do DMT2, incluindo a hospitalização. Desta forma, os modelos foram desenvolvidos para avaliar a eficiência de diferentes abordagens para manter os pacientes livres de condições clínicas que resultem em cuidados secundários ou terciários. Por não dispormos de dados de utilidade para essa doença no contexto brasileiro, não analisamos a eficiência com base nos anos de vida ajustados à qualidade (AVAQ). Este é um estudo para o futuro.

Para avaliar a capacidade de retenção dos pacientes ao nível da atenção primária, todos os estágios da doença que demandam cuidados especializados foram considerados estados absorventes. Estados absorventes são aqueles em que o paciente não mais progride para outro dentro da coorte hipotética construída.

No presente estudo, cada ciclo tem duração de um ano e o modelo compreende um período de análise de 10 anos que se inicia na idade média dos pacientes observada na literatura. No primeiro ciclo do modelo, a população da coorte hipotética é composta por indivíduos com DMT2, HbA1c maior que 7,0% e que não tenham nenhuma das complicações decorrentes da doença. A transição do primeiro para o segundo ciclo, e sucessivamente, se dá de acordo com as probabilidades de transição entre cada estado.

Os modelos foram compostos por estados de transição, mutuamente exclusivos, que correspondem aos estágios possíveis da doença. Para tanto, foram consideradas as transições

do estado DMT2 sem complicação conforme relatadas em estudos de comparação direta entre vildagliptina e uma outra alternativa terapêutica, associadas ou não a metformina.

As probabilidades de transição foram compostas por dados sobre a progressão da doença e a eficácia ou efetividade dos medicamentos. Tais informações foram obtidas de estudos clínicos aleatorizados e de estudos observacionais retrospectivos ou prospectivos, todos com um mínimo de 52 semanas de acompanhamento. Estudos com seguimento curto não foram utilizados, pois neste período há uma maior redução na HbA1c e, em seguida, sua elevação é observada. Estudos com um seguimento mínimo de 52 semanas melhor representam níveis sustentados de HbA1c.

O Modelo 1 foi construído para avaliar o custo-efetividade de vildagliptina 50 mg b.i.d., comparado a metformina 850 mg b.i.d., em evitar a ocorrência de eventos hipoglicêmicos considerando as informações do ensaio clínico conduzido por Schweizer *et al.* (2007) (SCHWEIZER *et al.*, 2007). Já no Modelo 2, foi estimado o custo-efetividade da associação entre vildagliptina 50 mg b.i.d. e metformina 850 mg b.i.d. em evitar a ocorrência de complicações, conforme ensaios clínicos de Bolli *et al.* (2009) (BOLLI *et al.*, 2009), Ferrannini *et al.* (2009) (FERRANNINI *et al.*, 2009) e Filozof (2010) (FILOZOF; GAUTIER, 2010). Estes estudos compararam essa associação a, respectivamente, pioglitazona 30 mg por dia, glimepirida 2 a 6 mg por dia e gliclazida 320 mg por dia, todos associados a metformina. No Modelo 3, foram considerados dados dos estudos observacionais de Mathieu *et al.* (2013) (MATHIEU *et al.*, 2013) e Montilla *et al.* (2014) (MONTILLA *et al.*, 2014) para estimar o custo-efetividade de esquemas terapêuticos que contenham vildagliptina em relação aos que não tenham esse medicamento. No primeiro estudo, os tratamentos necessariamente eram associação entre dois medicamentos, com predominância de metformina como adjuvante para vildagliptina e controle. Já no segundo, não se diferenciou monoterapia de associação e o hipoglicemiante oral utilizado como comparador foi sitagliptina. Em nenhum dos dois estudos houve definição de posologia.

No Modelo 1, os estados de transição foram descontinuação do tratamento por eventos adversos, HbA1c maior que 7,0%, hipoglicemia e óbito. O Modelo 2 considerou os mesmos estados do Modelo 1 com adição de síndrome coronariana aguda, insuficiência cardíaca congestiva, acidente vascular encefálico, acidente isquêmico transitório e doença arterial periférica. Já no Modelo 3, conforme estudos observacionais obtidos, foram considerados

hipoglicemia, insuficiência renal, acidente vascular encefálico, pneumonia, derrame pericárdico, leucemia, adenoma de cólon, câncer de cólon, câncer de bexiga, câncer de mama e óbito (Tabela 6).

Tabela 6 – Probabilidades anuais e custos para avaliação de tratamentos contendo vildagliptina para diabetes mellitus tipo 2 (DMT2)

PROBABILIDADES DE TRANSIÇÃO			
	Valor pontual	Distribuição	Referência
Variáveis do modelo 1			
Descontinuação de metformina	0,0714	beta[0,0669;0,8701]	Schweizer 2007
Descontinuação de vildagliptina	0,0424	beta[0,0395;0,8930]	Schweizer 2007
Hipoglicemia - metformina	0,0040	beta[0,0016;0,4032]	Schweizer 2007
Hipoglicemia - vildagliptina	0,0058	beta[0,0036;0,6139]	Schweizer 2007
Permanecer com HbA1c > 7,0% - metformina	0,6586	beta[0,6665;0,3454]	Schweizer 2007
Permanecer com HbA1c > 7,0% - vildagliptina	0,7476	beta[0,7502;0,2533]	Schweizer 2007
Variáveis do modelo 2			
AIT - controle	0,0036	beta[0,0014;0,4020]	Bolli 2009
AIT - vildagliptina	1,00E-06	beta[2,168E-10;0,0002]	Bolli 2009
AVE - controle	0,0054	beta[0,0045;0,8343]	Bolli 2009, Ferrannini 2009
AVE - vildagliptina	0,0006	beta[0,0002;0,3955]	Bolli 2009, Ferrannini 2009
DAP - controle	0,0007	beta[0,0003;0,3961]	Ferrannini 2009
DAP - vildagliptina	1,00E-01	beta[1,016E-09;0,0010]	Ferrannini 2009
Descontinuação de controle	0,0709	beta[0,0705;0,9234]	Ferrannini 2009, Filozof 2010
Descontinuação de vildagliptina	0,0537	beta[0,0531;0,9352]	Ferrannini 2009, Filozof 2010
Hipoglicemia - controle	0,1095	beta[0,1091;0,8877]	Bolli 2009, Ferrannini 2009, Filozof 2010
Hipoglicemia - vildagliptina	0,0137	beta[0,0129;0,9317]	Bolli 2009, Ferrannini 2009, Filozof 2010
ICC - controle	0,0014	beta[0,0007;0,5108]	Ferrannini 2009
ICC - vildagliptina	0,0014	beta[0,0007;0,5065]	Ferrannini 2009
Permanecer com HbA1c > 7,0% - controle	0,6802	beta[0,6845;0,3219]	Filozof 2010
Permanecer com HbA1c > 7,0% - vildagliptina	0,7037	beta[0,7078;0,2980]	Filozof 2010
SCA - controle	0,0048	beta[0,0040;0,8262]	Bolli 2009, Ferrannini 2009
SCA - vildagliptina	0,0036	beta[0,0026;0,7411]	Bolli 2009, Ferrannini 2009
Variáveis do modelo 3			
Adenoma de cólon - vildagliptina	0,0001	beta[0,0068;92,3680]	Montilla 2014
AVE - controle	3,2E-05	beta[0,0002;7,6215]	Montilla 2014
AVE - vildagliptina	0,0001	beta[0,0068;92,3680]	Montilla 2014
Câncer de bexiga - vildagliptina	0,0001	beta[0,0068;92,3680]	Montilla 2014
Câncer de cólon - controle	0,0001	beta[0,0025;38,9946]	Montilla 2014
Câncer de cólon - vildagliptina	0,0001	beta[0,0068;92,3680]	Montilla 2014
Câncer de mama - controle	0,0001	beta[0,0025;38,9946]	Montilla 2014

continua/

Tabela 6 – Continuação

	Valor pontual	Distribuição	Referência
DP - controle	3,2E-05	beta[0,0002;7,6215]	Montilla 2014
Hipoglicemia - controle	0,0117	beta[0,0118;0,9919]	Mathieu 2013
Hipoglicemia - vildagliptina	0,0025	beta[0,0024;0,9448]	Mathieu 2013
IRA - vildagliptina	0,0001	beta[0,0068;92,3680]	Montilla 2014
Leucemia - controle	0,0001	beta[0,0025;38,9946]	Montilla 2014
Leucemia - vildagliptina	0,0001	beta[0,0068;92,3680]	Montilla 2014
Pneumonia - controle	0,0001	beta[0,0025;38,9946]	Montilla 2014
CUSTOS (R\$)^a			
Variáveis do modelo 1 (comum aos demais modelos)			
Ambulatorial DMT2	26,2162	gama[0,2705;0,0103]	SIA - DATASUS
Ambulatorial hipoglicemia	30,9205	gama[0,4238;0,0137]	SIA - DATASUS
Internação por DMT2	486,0846	gama[0,5056;0,0010]	AIH - DATASUS
Internação por hipoglicemia	63,8444	gama[0,9194;0,0144]	AIH - DATASUS
Metformina (comprimido)	0,0580	gama[19,1832;330,4888]	BPS
Remuneração ACS	185,3712	gama[38,4035;0,2072]	PBH
Remuneração ASS	317,7851	gama[6,2297;0,0196]	PBH
Remuneração enfermeiro	767,5083	gama[7,0584;0,0092]	PBH
Remuneração médico	2725,5172	gama[4,2581;0,0016]	PBH
Remuneração TSS	277,2010	gama[9,3583;0,0338]	PBH
Remuneração TSUPSS	617,8480	gama[4,7421;0,0077]	PBH
Vildagliptina (comprimido)	1,9171	gama[2.215,93;1.155,8974]	BPS
Variáveis do modelo 2			
Ambulatorial AIT	32,6335	gama[0,7721;0,0237]	SIA - DATASUS
Ambulatorial AVE	44,1113	gama[0,5516;0,0125]	SIA - DATASUS
Ambulatorial DAP	52,9475	gama[0,4524;0,0085]	SIA - DATASUS
Ambulatorial ICC	117,2197	gama[0,2056;0,0018]	SIA - DATASUS
Ambulatorial SCA	304,3038	gama[1,3264;0,0044]	SIA - DATASUS
Internação por AIT	953,1707	gama[0,2602;0,0003]	AIH - DATASUS
Internação por AVE	1215,7729	gama[0,2911;0,0002]	AIH - DATASUS
Internação por DAP	2526,9404	gama[0,7360;0,0003]	AIH - DATASUS
Internação por ICC	1552,1003	gama[0,1607;0,0001]	AIH - DATASUS
Internação por SCA	3773,6034	gama[0,7505;0,0002]	AIH - DATASUS
Terapia controle (comprimido)	0,4054	gama[44,497;109,7738]	BPS
Variáveis do modelo 3			
Ambulatorial adenoma de cólon	132,2865	gama[5,7146;0,0432]	SIA - DATASUS
Ambulatorial AVE	44,1113	gama[0,5516;0,0125]	SIA - DATASUS
Ambulatorial câncer de bexiga	318,6474	gama[0,6069;0,0019]	SIA - DATASUS
Ambulatorial câncer de cólon	915,8832	gama[1,0348;0,0011]	SIA - DATASUS
Ambulatorial câncer de mama	518,3841	gama[1,8797;0,0036]	SIA - DATASUS
Ambulatorial DP	44,1064	gama[0,7066;0,0160]	SIA - DATASUS
Ambulatorial IRA	62,8281	gama[0,1348;0,0021]	SIA - DATASUS
Ambulatorial leucemia	168,0535	gama[1,2572;0,0075]	SIA - DATASUS
Ambulatorial pneumonia	26,7389	gama[0,4439;0,0166]	SIA - DATASUS

Tabela 6 – Continuação

	Valor pontual	Distribuição	Referência
Internação por adenoma de cólon	3481,8368	gama[1,6286;0,0005]	AIH - DATASUS
Internação por AVE	1215,7729	gama[0,2911;0,0002]	AIH - DATASUS
Internação por câncer de bexiga	1227,4688	gama[0,4330;0,0004]	AIH - DATASUS
Internação por câncer de cólon	1157,0266	gama[0,6953;0,0006]	AIH - DATASUS
Internação por câncer de mama	781,2555	gama[0,3663;0,0005]	AIH - DATASUS
Internação por DP	2745,2068	gama[0,5862;0,0002]	AIH - DATASUS
Internação por IRA	1835,3242	gama[0,2704;0,0001]	AIH - DATASUS
Internação por leucemia	2494,5476	gama[0,4101;0,0002]	AIH - DATASUS
Internação por pneumonia	1008,7475	gama[0,2766;0,0003]	AIH - DATASUS
Terapia controle (controle)	1,9082	gama[37.629,38;19.719,8255]	BPS

^a Valores monetários em moeda brasileira. Fator de conversão para paridade de poder de compra: 1,73 (moeda local por dólar internacional), Banco Mundial, 2014.

Nos modelos 1 e 2, pacientes que descontinuaram o tratamento por eventos adversos ou permaneceram com HbA1c maior que 7,0% seguiram na coorte hipotética com terapia de resgate considerando as mesmas probabilidades de transição para outros estágios, exceto pelo acréscimo de, respectivamente, 10% e 30% na probabilidade de óbito. A descontinuação do tratamento por eventos adversos foi considerada apenas nos dois primeiros anos da coorte. No Modelo 3, pela escassez de dados observacionais, somente foram considerados pacientes que não descontinuaram o tratamento por eventos adversos. Além disso, pacientes com HbA1c maior que 7,0% foram agregados ao estágio de DMT2 sem complicações.

Conforme a literatura, as idades médias de entrada dos pacientes nas coortes hipotéticas foram de 53, 58 e 62 para modelos 1, 2 e 3, respectivamente. Dado que as probabilidades de óbito nestes estudos foram inferiores em relação à população brasileira e menores para vildagliptina em relação aos controles, considerou-se a probabilidade de óbito geral para cada idade na população brasileira, em 2014, para os grupos tratados com vildagliptina. Para os grupos comparadores, a mesma probabilidade foi multiplicada pela proporção de superioridade do respectivo valor em relação ao de vildagliptina nos estudos obtidos (Tabela 7).

Para equilibrar atualidade e consistência dos dados, todos os valores monetários utilizados são referentes ao ano de 2014. Os valores dos medicamentos considerados no estudo foram extraídos do Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (Siasg) por meio do Banco de Preços em Saúde (BPS) (BRASIL, 2015a).

Tabela 7 – Probabilidades anuais de óbito utilizadas nos modelos para avaliação de tratamentos contendo vildagliptina para diabetes mellitus tipo 2 (DMT2)

Idade	Modelo 1 ^a		Modelo 2 ^b		Modelo 3 ^c	
	Vildagliptina	Metformina	Vildagliptina	Controle	Vildagliptina	Controle
53	0,0068	0,0140				
54	0,0073	0,0150				
55	0,0078	0,0161				
56	0,0084	0,0173				
57	0,0090	0,0186				
58	0,0097	0,0199	0,0097	0,0131		
59	0,0104	0,0214	0,0104	0,0140		
60	0,0111	0,0229	0,0111	0,0150		
61	0,0119	0,0246	0,0119	0,0161		
62	0,0128	0,0265	0,0128	0,0173	0,0128	0,0155
63			0,0139	0,0187	0,0139	0,0166
64			0,0150	0,0203	0,0150	0,0178
65			0,0163	0,0220	0,0163	0,0191
66			0,0176	0,0238	0,0176	0,0206
67			0,0192	0,0259	0,0192	0,0222
68					0,0209	0,0241
69					0,0228	0,0261
70					0,0248	0,0283
71					0,0270	0,0307

^a Vildagliptina em monoterapia versus metformina em monoterapia.

^b Vildagliptina associada a metformina versus metformina associada a outro hipoglicemiante oral.

^c Terapia dupla contendo vildagliptina versus qualquer outra terapia dupla.

Por meio do Sistema de Informações Hospitalares (SIH) (BRASIL, 2016b) e do Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA) (BRASIL, 2016a) foram obtidos os valores médios de internação e produção ambulatorial para cada um dos estados de transição identificados. Para tanto, foram calculadas médias e desvios-padrão das variáveis valor total de cada registro de internação e o valor aprovado para cada registro de produção ambulatorial (Tabela 6).

Tomando por base o município de Belo Horizonte/MG, foram obtidos as remunerações médias dos profissionais de saúde que participam diretamente do cuidado ao paciente acometido por DMT2 na atenção básica, quais sejam: médico, enfermeiro, agente comunitário de saúde, agente de serviço de saúde, técnico de serviço de saúde e técnico superior de serviço de saúde (BELO HORIZONTE, 2016). Considerando um acompanhamento mensal, foi considerado o equivalente a meia hora ao mês da remuneração de cada profissional para obter o valor total anual (Tabela 6).

Os modelos 1 e 2 consideraram terapia de resgate nos casos de descontinuação por eventos adversos e HbA1c maior que 7,0%. Nesses casos, considerando o Modelo 1, à monoterapia com vildagliptina 50 mg b.i.d. foi adicionado valor correspondente à adição de metformina 850 mg b.i.d. e a monoterapia com metformina 850 mg passou de b.i.d. para t.i.d. acrescentando o

valor de mais um comprimido ao dia. No Modelo 2, metformina 850 mg passou de b.i.d. para t.i.d. na associação com vildagliptina ou com controle (pioglitazona, glimepirida ou gliclazida).

Em avaliações econômicas de tecnologias em saúde, é recomendado o uso de uma taxa de desconto no custo e na efetividade. Considerando que frequentemente existe uma diferença no tempo entre o investimento de recursos do serviço de saúde e o benefício em saúde a ele associado, foi utilizada a taxa arbitrária de 5% para custos e efeitos, recomendada pelo Ministério da Saúde, quando o universo temporal de análise for superior a um ano (BERGER *et al.*, 2003).

A efetividade foi medida em anos de vida ganhos (AVG). Foi computado aos pacientes um AVG para cada ciclo em que os pacientes permaneceram isentos de complicações que extrapolam os limites da atenção primária. Também foram considerados, de acordo com cada ciclo, os custos referentes aos respectivos estados de transição.

Ao final da coorte hipotética foram calculadas as médias de custo e efetividade, de acordo com a intervenção terapêutica. Para cada intervenção foi calculada a razão custo-efetividade (RCE), que equivale à razão entre as médias de custo e efetividade. A RCE corresponderá ao valor monetário que será necessário investir em determinado tratamento para que se obtenha um AVG sob cuidados da atenção básica. Nesta análise de custo-efetividade, os valores monetários foram ajustados pela paridade do poder de compra (PPC), cujo fator de conversão foi de aproximadamente 1,73 (moeda local para o dólar internacional) em 2014 (THE WORLD BANK, 2016). Os valores ajustados foram expressos com o símbolo de moeda (\$).

Neste estudo, a razão custo-efetividade incremental (RCEI) reflete o custo de um AVG a mais ou um episódio de hipoglicemia evitado em relação a outro tratamento. A RCEI corresponde à razão entre as diferenças de custo e as diferenças de efetividade entre as alternativas terapêuticas avaliadas. Uma intervenção foi considerada custo-efetiva se o valor de RCEI foi inferior ao Produto Interno Bruto (PIB) per capita brasileiro, equivalente a R\$ 28.046,00 (\$ 16,210.24) em 2014 (IBGE, 2016).

Os resultados obtidos por avaliações econômicas em saúde são sujeitos a incertezas, que principalmente se justificam pela limitação dos dados disponíveis sobre a tecnologia em estudo (BERGER *et al.*, 2003). No presente estudo, foi conduzida análise de sensibilidade probabilística para avaliar o quanto as incertezas das variáveis interferem no resultado. Para

tanto, foi realizada simulação de Monte Carlo para gerar amostra de 1000 interações entre as variáveis considerando disponibilidade a pagar entre meio e um PIB per capita. Foram utilizadas as distribuições beta para cada dado de progressão da doença e distribuições gama para cada custo alocado. A distribuição beta, por apresentar valores aleatórios entre 0 e 1, tem sua utilização recomendada para simular a distribuição de probabilidades de transição em coortes hipotéticas. Já para os dados de custo, que não são aleatórios e não podem assumir valores negativos, preconiza-se a utilização da distribuição gama para a análise de sensibilidade (BRIGGS; SCULPHER; CLAXTON, 2006). Todos os modelos foram construídos utilizando o *software* TreeAge Pro 2016® (*TreeAge Software, Williamstown, MA*).

5.3 RESULTADOS

Ao final de dez anos, considerando tratamentos em monoterapia, 22,2% dos pacientes que se trataram com vildagliptina e 27,0% daqueles com metformina permaneceram sem complicações e com HbA1c menor que 7,0%. Já para tratamentos em associação, as proporções foram de 23,3% e 15,2% para metformina associada a, respectivamente, vildagliptina e controle. Considerando dados observacionais, permaneceram sem complicações 81,1% e 71,9% dos pacientes que utilizaram vildagliptina e controle, respectivamente. Na comparação entre monoterapias, a proporção de pacientes nessa situação tratados com vildagliptina foi 26,8% maior comparada a metformina. Já para a associação entre vildagliptina e metformina, a superioridade foi de 56,1% em relação ao controle (Tabela 8).

Dentre as complicações avaliadas no modelo, síndrome coronariana aguda apresentou maior proporção ao final do modelo, com 2,2% para pacientes que se trataram com a associação entre vildagliptina e metformina e 2,4% para os controles. Observou-se proporção maior que 1% apenas para acidente vascular encefálico e acidente isquêmico transitório em pacientes tratados com metformina associada a controle. Em todos os modelos, a proporção de óbitos foi menor nos grupos tratados com vildagliptina, com inferioridade variando entre 8,9% e 48,0% (Tabela 8).

Em todos os modelos, o custo total do tratamento de pacientes que utilizaram vildagliptina foi maior em relação aos que utilizaram os controles. Os valores foram 27,0%, 22,9% e 12,2% maiores considerando os modelos 1, 2 e 3, respectivamente. Por outro lado, os tratamentos contendo vildagliptina ofereceram maior quantidade de AVG sem complicações, sendo, respectivamente, 4,3%, 19,8% e 5,3% maiores que os controles. As razões entre custo e

efetividade de tratamentos com vildagliptina foram maiores em todas as comparações, sendo 21,7% superior na comparação entre monoterapias, 2,6% maior entre associações e 6,4% acima considerando dados observacionais (Tabela 9).

A RCEI da monoterapia com vildagliptina comparada a metformina foi de \$ 19,735.91, ou seja, 21,7% acima do limiar de custo-efetividade estipulado para este estudo. Por outro lado, foi abaixo do PIB per capita nas outras duas comparações. Considerando a comparação entre associações de metformina a vildagliptina ou outros medicamentos, a RCEI foi equivalente a 28,7% do limiar considerado, totalizando \$ 4,659.62. Já para a comparação envolvendo dados observacionais, a RCEI foi de \$ 8,587.09, correspondente a 53,0% do PIB per capita (Tabela 9).

De acordo com a análise de sensibilidade, considerando disponibilidade a pagar entre meio e um PIB per capita, em nenhuma das simulações o tratamento com vildagliptina teve maior proporção de apresentar menores RCE em comparação aos controles. As RCE de vildagliptina foram menores que as do controle em 0,5% a 12,2% das simulações no Modelo 1, 23,4% a 28,9% no Modelo 2 e 3,0% a 5,0% no Modelo 3 (Figura 1).

Na análise da RCEI, estas foram maiores que a disponibilidade a pagar na maior parte das simulações envolvendo os tratamentos com vildagliptina. Além disso, nessa parcela de simulações, tratar com vildagliptina foi mais caro e mais efetivo. A proporção de simulações nessa situação foi de 86,8%, 65,9% e 89,0%, respectivamente, nos modelos 1, 2 e 3 (Tabela 10).

5.4 DISCUSSÃO

Apesar de os tratamentos com vildagliptina oferecerem maior tempo de vida sem complicações, as diferenças em relação aos controles foram pequenas na comparação com metformina ou na avaliação de dados observacionais. A diferença entre tratamentos associados a metformina foi a maior delas, significando cerca de um ano e 2 meses a mais para pacientes que utilizaram vildagliptina. Contudo, em todas as comparações os custos dos tratamentos com este medicamento foram maiores em relação aos dos controles, especialmente em relação à metformina – disponível no Brasil como medicamento genérico de baixo custo.

Tabela 8 – Proporção de pacientes em cada estágio de transição ao final das coortes hipotéticas

Estado de transição	Modelo 1		Modelo 2		Modelo 3	
	Vildagliptina	Metformina	Vildagliptina	Controle	Vildagliptina	Controle
DMT2 sem complicações	0,2223	0,2696	0,2330	0,1521	0,8126	0,7193
Descontinuação por eventos adversos	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000		
HbA1c > 7,0%	0,6621	0,5223	0,5580	0,3574		
Hipoglicemia	0,0137	0,0120	0,0361	0,2590	0,0230	0,1007
Óbito	0,1019	0,1960	0,1378	0,1513	0,1605	0,1771
Síndrome coronariana aguda			0,0223	0,0242		
Insuficiência cardíaca			0,0090	0,0073		
Acidente vascular encefálico			0,0037	0,0272	0,0007	0,0003
Ataque isquêmico transitório			0,0000	0,0180		
Doença arterial periférica			0,0000	0,0036		
Insuficiência renal					0,0007	0,0000
Câncer de cólon					0,0007	0,0006
Adenoma de cólon					0,0007	0,0000
Leucemia					0,0007	0,0006
Câncer de bexiga					0,0007	0,0000
Pneumonia					0,0000	0,0006
Câncer de mama					0,0000	0,0006
Derrame pericárdico					0,0000	0,0003

^a Vildagliptina em monoterapia versus metformina em monoterapia.

^b Vildagliptina associada a metformina versus metformina associada a outro hipoglicemiante oral.

^c Terapia dupla contendo vildagliptina versus qualquer outra terapia dupla.

Tabela 9 – Custo-efetividade de tratamentos contendo vildagliptina para diabetes mellitus tipo 2 (DMT2)

Tratamentos	Custo (\$)	Custo incremental (\$)	Efetividade (AVG)	Efetividade incremental (AVG)	RCE (\$)	RCEI (\$)
Modelo 1						
Metformina	23,089.40		7,23		3,159.55	
Vildagliptina	29,228.68	6,139.27	7,54	0,31	3,878.25	19,735.91
Modelo 2						
Controle	24,123.31		6,01		4,012.62	
Vildagliptina	29,651.22	5,527.91	7,20	1,19	4,119.26	4,659.62
Modelo 3						
Controle	26,175.59		6,92		3,783.67	
Vildagliptina	29,373.38	3,197.80	7,29	0,37	4,029.03	8,587.09

\$. Valores monetários ajustados pela paridade de poder de compra. Fator de conversão para paridade de poder de compra: 1.73 (moeda local por dólar internacional), Banco Mundial, 2014; AVG: anos de vida ganhos; RCE: razão custo-efetividade; RCEI: razão custo-efetividade incremental.

Tabela 10 – Simulações de RCEI da análise de sensibilidade probabilística para o custo-efetividade de tratamentos contendo vildagliptina para diabetes mellitus tipo 2 (DMT2)

Configurações	Proporção (%)		
	Modelo 1 ^a	Modelo 2 ^b	Modelo 3 ^c
EI>0, CI<0	0,0	0,8	0,0
EI>0, CI>0, RCEI<PIB per capita	12,2	28,1	5,0
EI<0, CI<0, RCEI>PIB per capita	0,0	0,0	0,0
EI>0, CI>0, RCEI>PIB per capita	86,8	65,9	89,0
EI<0, CI<0, RCEI<PIB per capita	0,0	0,0	0,0
EI<0, CI>0	1,0	5,2	6,0
EI=0, CI=0	0,0	0,0	0,0

^a Vildagliptina em monoterapia versus metformina em monoterapia.

^b Vildagliptina associada a metformina versus metformina associada a outro hipoglicemiante oral.

^c Terapia dupla contendo vildagliptina versus qualquer outra terapia dupla.

CI: custo incremental; EI: efetividade incremental; PIB: produto interno bruto; RCEI: razão custo-efetividade incremental.

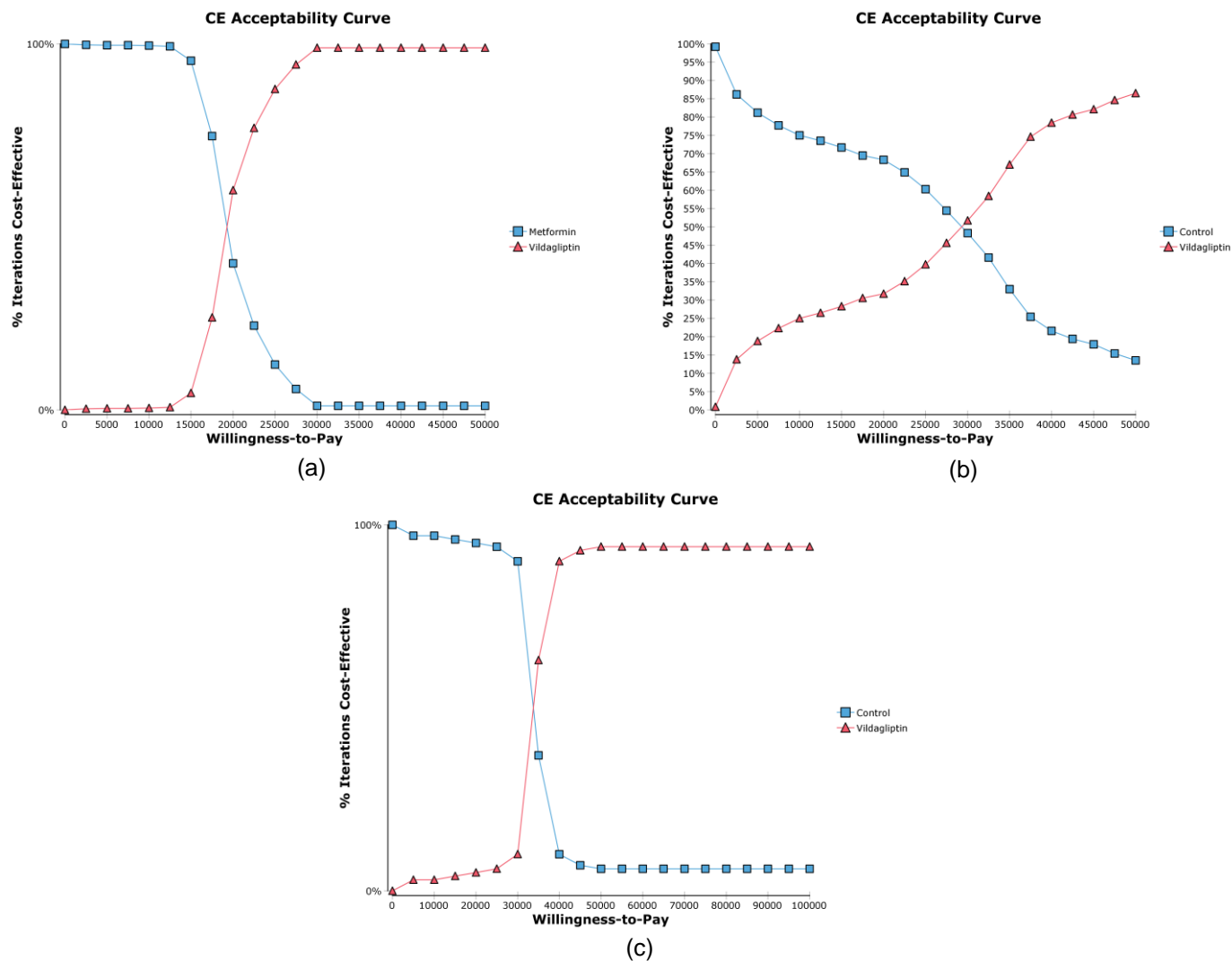


Figura 1 – Análise de sensibilidade probabilística para o custo-efetividade de tratamentos contendo vildagliptina para diabetes mellitus tipo 2 (DMT2). (a) Vildagliptina em monoterapia versus metformina em monoterapia; (b) Vildagliptina associada a metformina versus metformina associada a outro hipoglicemiante oral; (c) Terapia dupla contendo vildagliptina versus qualquer outra terapia dupla.

Considerando os dados utilizados e a disponibilidade a pagar, a utilização de vildagliptina no tratamento de DMT2 não é custo-efetiva de acordo com as definições para o contexto Brasileiro. Sua razão custo-efetividade poderia ser pior ainda se a variável de efetividade fosse AVAQ, que é a métrica normalmente utilizada por gestores que utilizam avaliações econômicas como subsídio para suas decisões (FORD *et al.*, 2012; GODMAN, B. *et al.*, 2013; GODMAN, BRIAN *et al.*, 2015; GODMAN, BRIAN; GUSTAFSSON, 2013; PARIS; BELLONI, 2013; SVENSSON; NILSSON; ARNBERG, 2015). Na comparação com metformina, a RCEI para vildagliptina foi maior que o PIB per capita. Na comparação entre sua associação com metformina e as associações com outros medicamentos, apesar da RCEI inferior ao PIB per capita, esta é predominante superior à disponibilidade a pagar diante das incertezas das variáveis utilizadas. Pelo mesmo motivo, esquemas envolvendo vildagliptina não podem ser considerados custo-efetivos diante dos dados observacionais disponíveis.

Como previamente mencionado, os hipoglicemiantes orais disponibilizados pelo sistema público de saúde brasileiro são metformina, glibenclamida e gliclazida. Além desses, as insulinas regular e NPH estão incluídas na relação de medicamentos essenciais para tratamento de pessoas acometidas por diabetes mellitus. Alguns estados brasileiros incluíram análogos de insulina em suas listas de fornecimento (CAIRES DE SOUZA *et al.*, 2014). Considerando a comparação entre monoterapias, vildagliptina não é recomendada como um substituto de metformina na atual linha de cuidado (HIPPISEY-COX; COUPLAND, 2016; SHIH *et al.*, 2016; SICRAS-MAINAR; NAVARRO-ARTIEDA, 2014). Na avaliação entre associações com metformina, não é possível concluir sobre a superioridade de vildagliptina em relação a gliclazida, pois foi necessário incluir no modelo variáveis referentes a outros medicamentos comparados à vildagliptina. O estudo de Filozof *et al.* (2010) foi a fonte de dados para a combinação entre gliclazida e metformina, do qual as variáveis extraídas foram HbA1c > 7,0%, hipoglicemia, descontinuação por eventos adversos e óbitos gerais (FILOZOF; GAUTIER, 2010). De fato, os valores médios deste estudo foram menores para a combinação de metformina e gliclazida em relação a vildagliptina combinada com metformina, exceto para hipoglicemia. A semelhança entre as combinações na redução da HbA1c foi a conclusão do estudo.

As comparações envolvendo dados observacionais foram feitas ainda que houvesse heterogeneidade reconhecida nos pacientes incluídos. Dois estudos foram utilizados, sendo que um deles considerou qualquer hipoglicemiante oral como controle e outro considerou

sitagliptina – inibidor de DPP-4 não fornecido pelo sistema público de saúde brasileiro. Ademais, a maior parte dos dados utilizados no modelo foi extraída desse estudo, sendo a única fonte de dados de progressão às complicações. Dessa forma, nessa avaliação vildagliptina está basicamente comparada a outro inibidor da DPP-4. Por isso, sua RCEI deve ser interpretada com cautela para fins de inclusão na relação de medicamentos do sistema de saúde.

Modelos econômicos em saúde são simplificações do que se considera como tratamento e prognósticos clínicos reais. Dessa forma, o tratamento de uma enfermidade não é totalmente abordado em sua complexidade multifatorial. As análises econômicas baseadas em modelos auxiliam nas decisões dos atores responsáveis pela coordenação dos programas e serviços de saúde. Fatores, parâmetros e premissas considerados no modelo, bem como os não modelados, devem ser considerados para a tomada de decisão.

Dessa forma, algumas limitações podem ser identificadas neste estudo, como a utilização de dados de eficácia e efetividade obtidos de estudos sobre populações estrangeiras, pois não foram encontrados estudos clínicos ou observacionais incluindo população brasileira e que atendessem aos critérios de elegibilidade. Foram incluídos apenas estudos com maior tempo de seguimento, pelos motivos discutidos na seção Métodos. Além disso, os estudos disponíveis têm curto período de acompanhamento. Dessa forma, os dados clínicos foram extrapolados até o final da coorte hipotética. A literatura sobre eficácia e efetividade de vildagliptina é escassa, apesar de esse medicamento ter sido aprovado pela agência reguladora brasileira em 2007. A maior parte dos estudos compreende até 24 semanas de acompanhamento. Richter *et al.* (2008), em uma revisão sistemática sobre os inibidores da DPP-4 para o tratamento do DM2 publicada pela Colaboração Cochrane, indicaram a necessidade urgente de dados sobre segurança e acompanhamento por longos períodos para auxiliar na tomada de decisões (RICHTER *et al.*, 2008).

A escassez desses dados é percebida nos modelos aqui apresentados e implicam a subestimação das complicações da doença e dos custos do tratamento. Waugh *et al.* (2010), em revisão sistemática e avaliação econômica de novos medicamentos para controle glicêmico na perspectiva do Reino Unido (WAUGH *et al.*, 2010), incluíram apenas um estudo de 24 semanas, comparando vildagliptina e pioglitazona associados a metformina, cujos resultados de 52 semanas foram publicados por Bolli *et al.* (2009) e incluídos na modelagem aqui apresentada. No modelo econômico, a idade inicial dos pacientes foi de 58 anos e a duração do

acompanhamento foi de 40 anos. A efetividade variou entre 8,56 anos para homens e 9,43 anos para mulheres. Considerando que a expectativa de vida da população brasileira é menor em relação ao Reino Unido e que o modelo aqui apresentado tem horizonte temporal de 10 anos, parecem razoáveis os resultados de efetividade variando entre 6,01 e 7,54 anos.

Estamos cientes de que, neste estudo, apenas olhamos para RCEI baseados em AVG, e não em AVAQ. Sob a perspectiva do sistema de saúde português, Viriato *et al.* (2014) avaliaram o custo-efetividade da associação entre vildagliptina e metformina em relação a metformina associada a uma sulfonilureia em um período de 40 anos de acompanhamento. Para tal, utilizaram o *UKPDS Outcomes Model* – modelo baseado nos dados de 30 anos do *United Kingdom Prospective Diabetes Study*, realizado em população inglesa (HAYES *et al.*, 2013). As alternativas terapêuticas demonstraram semelhantes resultados clínicos, com incremento de 2,3% em AVAQ com a utilização de vildagliptina (5,7681 versus 5,6401). Porém, essa alternativa representou gasto 8,8% maior (€ 14.409 vs. € 13.248), proporcionando RCEI de € 9.072 (VIRIATO *et al.*, 2014). Percebe-se que tanto os custos quanto as efetividades das alternativas terapêuticas foram inferiores ao observado no presente estudo. Isso pode ser devido ao estudo de Viriato *et al.* (2014) não ter considerado os custos com profissionais da saúde, por ter considerado complicações clínicas diferentes e por ter ajustado os anos de vida à qualidade.

Considerando o contexto brasileiro, recentemente foi realizada uma avaliação com saxagliptina, um inibidor da DPP-4, comparada à rosiglitazona e pioglitazona – ambos da classe das tiazolidinedionas, todas associadas à metformina, na perspectiva das empresas seguradoras de planos de saúde. Este estudo considerou os dados clínicos e econômicos dos registros das seguradoras ao longo de um período de três anos. Em todas as comparações, os autores consideraram que a saxagliptina era econômica quando combinada com metformina versus as combinações de tiazolidinedionas. No entanto, saxagliptina como monoterapia não foi avaliada (NITA *et al.*, 2012). Em revisão sistemática recente sobre os resultados das avaliações de custo-eficácia das gliptinas, tanto em monoterapia quanto em associação, os autores concluíram que as gliptinas combinadas com metformina são uma opções custo-efetivas comparadas a sulfonilureias e insulina. No entanto, a qualidade desses estudos foi baixa e há poucos estudos livres de conflitos de interesse (GENG *et al.*, 2015).

Em outra revisão recente, os autores consideraram as gliptinas combinadas a metformina custo-efetivas em comparação com sulfonilureias. No entanto, as gliptinas não foram custo-efetivas

quando comparadas a análogos de GLP-1 e ao análogo glargina da insulina (BAPTISTA *et al.*, 2016). Uma preocupação dos autores foi o fato de que as análises se basearam em estudos financiados pelos fabricantes. Numa outra avaliação de custo-efetividade envolvendo tratamentos combinados com metformina, apesar de não haver diferenças significativas na efetividade e nos custos, a dapagliflozina foi considerada custo-efetiva comparada às gliptinas na perspectiva do sistema de saúde do Reino Unido (CHAROKOPOU *et al.*, 2015).

Diante dos valores de \$ 1.11 para o comprimido de vildagliptina e de \$ 0.03 para o de metformina, somente uma redução drástica no preço do primeiro faria este tratamento se tornar custo-efetivo no Brasil. Apesar das recentes publicações sobre os benefícios da terapia combinada com gliptinas e metformina, dúvidas ainda persistem sobre a escolha de vildagliptina dentre as gliptinas disponíveis e sobre o perfil de segurança dos medicamentos dessa classe (BARKAS *et al.*, 2016; FISMAN; TENENBAUM, 2015; KARAGIANNIS *et al.*, 2016; MCINNES *et al.*, 2015; THOMPSON; DAVIS, 2016). A falta de dados de segurança impede a avaliação adequada das complicações associadas a esta doença ou outros eventos potenciais associados à vildagliptina, bem como seus respectivos custos. Desde o primeiro registro de vildagliptina, há preocupação quanto a sua limitada eficácia e ao potencial aumento no risco em pacientes com problemas cardíacos e hepáticos, infecções, pancreatite, reações anafiláticas, obstrução intestinal, penfigoide bolhoso e neoplasias (“Towards better patient care: drugs to avoid in 2016.”, 2016). Devido às incertezas sobre sua segurança, o FDA ainda não concedeu registro à vildagliptina. Dessa forma, sua utilização ainda é uma preocupação no Brasil.

Para ampliar o conhecimento sobre os tratamentos envolvendo vildagliptina, são necessários mais estudos sobre a efetividade comparativa e segurança utilizando dados de vida real, especialmente em países latino-americanos, como o Brasil. Evidências em longos períodos de acompanhamento sobre resultados clínicos, segurança e implicações econômicas de novos fármacos antidiabéticos são escassas na literatura. Tais evidências são ainda mais limitadas para a comparação direta entre medicamentos não agrupados por classe farmacológica (AHUJA; CHOU, 2016). Avaliações de impacto orçamentário e logístico também contribuirão para a tomada de decisões.

5.5 CONCLUSÃO

Considerando os dados clínicos e monetários do tratamento de pacientes acometidos por DMT2, a monoterapia com vildagliptina não é custo-efetiva em relação à monoterapia com metformina. Em associação a metformina, vildagliptina demonstrou baixa RCEI em relação a outros controles. No entanto, análise de sensibilidade identificou maior probabilidade de este valor ser mais caro que a disponibilidade a pagar no Brasil, assim como na análise envolvendo dados observacionais comparando associações de vildagliptina em relação a qualquer associação entre dois hipoglicemiantes orais. Consequentemente, a incorporação desses tratamentos ao SUS não é atualmente recomendada. Essa recomendação pode mudar, caso novas evidências sejam disponibilizadas, especialmente sobre a segurança do tratamento – tendo em vista a preocupação científica. Pode mudar, também, se o limiar de custo-efetividade no Brasil for definido de forma diferente em relação ao considerado nesse estudo. Além disso, são necessários mais estudos de efetividade comparativa usando dados de vida real brasileiros para elucidar melhor a segurança, efetividade e custo-efetividade da vildagliptina, especialmente em combinação com metformina. Isso também inclui a produção de dados de custo-utilidade, que são considerações para o futuro.

5.6 CONSIDERAÇÕES ESPECÍFICAS

A prevalência da doença e os gastos associados ao tratamento de pacientes que vivem com DMT2 aumentam os desafios dos sistemas de saúde, especialmente daqueles que se esforçam para garantir a saúde como direito universal. Comumente, as linhas de cuidado para estes pacientes, incluindo no Brasil, têm metformina e sulfonilureias como primeira linha de tratamento, seguidas por insulina quando necessária. Mais recentemente, a vildagliptina como monoterapia, ou combinada com metformina, demonstrou potencial para auxiliar no controle glicêmico, bem como diminuir episódios de hipoglicemia e edema periférico. No entanto, há preocupações com sua razão custo-efetividade no Brasil, onde os novos tratamentos são geralmente considerados custo-efetivos se suas RCEI estão entre metade e um PIB per capita. Os modelos desenvolvidos mostraram que o uso de vildagliptina aumentou a expectativa de vida em uma média de 0,31 anos em comparação com metformina e em 1,19 anos quando combinadas com metformina em comparação a outras associações. Contudo, apesar de reduzir a ocorrência de eventos hipoglicêmicos e aumentar a expectativa de vida, os tratamentos para

pacientes com DMT2 contendo vildagliptina não são atualmente considerados custo-efetivos do ponto de vista do SUS.

5.7 PERSPECTIVA PARA OS PRÓXIMOS CINCO ANOS

É provável que metformina e as sulfonilureias permaneçam como tratamentos de primeira escolha para pacientes com DMT2 no Brasil nos próximos 5 anos, tendo em vista as evidências publicadas e o baixo custo desses medicamentos. Para os pacientes em que estes medicamentos já não são suficientes para o controle glicêmico, a administração de insulina ou tratamentos orais adicionais com gliptinas, tais como a vildagliptina, serão cada vez mais utilizados. Novos estudos fornecerão dados sobre a segurança de vildagliptina – risco de reações anafiláticas, potencial aumento de infecções, pancreatite e penfigoide bolhoso. No entanto, a menos que novas evidências apontem para um melhor perfil de segurança e efetividade, é improvável que vildagliptina seja incluída no SUS no Brasil, a não ser que os limiares econômicos mudem sensivelmente.

5.8 QUESTÕES-CHAVE

- A prevalência e os custos associados ao DMT2 estão aumentando. Novos tratamentos são bem-vindos; contudo, eles precisam ser custo-efetivos para serem disponibilizados pelos sistemas públicos de saúde.
- Considerando a disponibilidade a pagar de até o PIB per capita, vildagliptina em monoterapia não é atualmente considerada custo-efetiva comparada à monoterapia com metformina, sob a perspectiva do SUS.
- Apesar do baixo RCEI da associação entre vildagliptina e metformina comparada a outras associações contendo metformina, foi identificada alta probabilidade de este valor estar acima da disponibilidade a pagar estabelecida, de acordo com simulação probabilística.
- Considerando dados de estudos observacionais, apesar do baixo RCEI, tratamentos contendo vildagliptina apresentam, também, baixa probabilidade de este valor estar abaixo do limiar utilizado.
- Tratamentos contendo vildagliptina não são atualmente recomendados para a incorporação no SUS. Tal recomendação pode ser alterada, especialmente para a

associação com metformina, desde que sejam disponibilizadas evidências sobre efetividade e segurança em longo período de acompanhamento.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Brasil é, ainda, um país em que se observa uma acentuada desigualdade social. O reconhecimento da saúde como direito de cidadania e a opção por um sistema universal de saúde – integral, equânime e com participação social, contemplam uma das políticas que mais conferem dignidade à vida daqueles que representam a maior parte da sua população, ou seja, a classe trabalhadora. Na ausência dessa importante política social, pelas contradições do capital, parcela expressiva da população estaria, ainda hoje, dependente do altruísmo e da caridade religiosa.

O reconhecimento da assistência farmacêutica como parte das ações de assistência terapêutica integral executadas pelo SUS é essencial para o sucesso das políticas públicas de saúde. O medicamento é um instrumento indispensável em grande parte das linhas de cuidado. Dessa forma, garantir a execução de todas as etapas da assistência farmacêutica e oferecer os seus serviços sem contrapartida financeira dos cidadãos é mais uma opção solidária, com efeitos sinérgicos na saúde em comunidade.

Dentre as doenças que acometem grande parte da população, o diabetes mellitus é uma das mais importantes. Em todo o mundo, não diferente no Brasil, os sistemas de saúde têm dedicado esforços para preveni-la e tratar as pessoas que vivem com ela. Ainda assim, desperta grande preocupação seja pela sua alta prevalência, pelas potenciais e graves complicações ou pela alta mortalidade precoce. Fatores esses que reduzem de forma considerável a qualidade de vida e consomem grande parte dos recursos investidos em saúde.

O Brasil era, até 2004, o único país do mundo com mais de cem milhões de habitantes a fornecer medicamentos gratuitos para sua população, mediante a necessidade e sem exigência de contrapartida financeira dos pacientes. A partir de então, foi implantado o programa ATEP, como complementar às farmácias públicas. Neste programa, apesar da drástica ampliação dos pontos de dispensação de medicamentos financiados com recursos públicos, os cidadãos passaram a arcar com no mínimo 10% do valor do medicamento. Dessa forma, quem não tem condições de arcar com esse copagamento, não tem direito a se beneficiar do programa. Somente mais tarde, em 2011, medicamentos para diabetes, hipertensão arterial e asma contaram com subsídio de 100% por parte do governo federal e, assim, os cidadãos que deles precisam ficaram isentos da contrapartida financeira. Ainda assim, restam dúvidas sobre a eficiência do investimento neste programa.

Conforme demonstrado neste estudo, de acordo com a modalidade de fornecimento, grandes diferenças são observadas na quantidade de recurso investido em medicamentos essenciais para o tratamento de pessoas vivendo com DMT2. O montante investido em um comprimido de medicamento essencial por meio do ATFP pode representar mais que 1000% do valor do mesmo medicamento adquirido pelo SUS pelos meios licitatórios convencionais. Dos seis medicamentos essenciais avaliados, em cinco deles o valor unitário foi maior via ATFP em relação ao fornecido convencionalmente pelo SUS.

Uma das possíveis explicações para esse fato é que no ATFP o governo federal aloca o recurso referente aos medicamentos e se isenta de manter estrutura física e quadro de profissionais suficientes para as etapas da assistência farmacêutica. Mas quanto vale não acompanhar diretamente seus pacientes? Sabendo-se que os dados clínicos de vida real são extremamente importantes para a formulação de políticas e decisões em saúde, quanto se perde por não os registrar? Quanto se perde por não os analisar? Qual a importância de o paciente ser acolhido por serviços e profissionais que não visam ao lucro? São questões para estudos futuros.

Numa comparação com outros países que também adotam sistemas universais de saúde e a modalidade de copagamento para medicamentos, o ATFP foi responsável pelos maiores valores unitários investidos e o SUS pelos menores. Outra potencial explicação é que no ATFP o subsídio dos hipoglicemiantes orais essenciais é de 100%. Contudo, não foi raro observar diferença maior que 10% entre ATFP e outros países. A cadeia logística da assistência farmacêutica é mais cara no Brasil que nos demais países? É uma outra questão para estudos futuros.

Nas últimas décadas, diversas novas tecnologias foram desenvolvidas e disponibilizadas comercialmente para o tratamento de pessoas vivendo com DMT2 – tipo da doença que acomete entre 85% a 95% das pessoas com diabetes mellitus. Tratadas como inovadoras por serem novas moléculas e por abordarem novos mecanismos de ação, tais tecnologias chegaram ao mercado com preços elevados e monopólios de comercialização resguardados por patentes. É o caso dos inibidores da DPP-4, que incluem a vildagliptina. Contudo, diante das incertezas sobre a

eficiência¹⁸ desses tratamentos, a adoção dessas tecnologias por sistemas universais de saúde deve ser respaldada por criteriosas avaliações.

No processo de ATS, a síntese de evidências clínicas por métodos sistemáticos e a análise da razão custo-efetividade são informações fundamentais para subsidiar as decisões. Quanto maior a quantidade de estudos clínicos disponíveis, maior a quantidade de pacientes e desfechos estudados, maior a representatividade da amostra agregada e maior precisão do resultado obtido por meio de síntese. Conseqüentemente, os modelos econômicos proporcionarão melhores aproximações à realidade, menos sensibilidade às incertezas das variáveis e maior segurança para a tomada de decisão.

O medicamento vildagliptina foi o mais frequente dentre as aquisições de medicamentos destinados ao cumprimento de decisões judiciais no ano de 2015 em Minas Gerais. Tal fato é gerador de diversos questionamentos. Seria a vildagliptina um medicamento importante na linha de cuidado a pessoas vivendo com DMT2? O sistema de saúde tem negligenciado à parcela expressiva dos pacientes o seu direito a um tratamento eficiente, ou seja, à assistência farmacêutica integral? Vildagliptina seria, de fato, um medicamento a ser considerado ou a ser evitado? Caso o tratamento com vildagliptina confira resultados clínicos superiores em relação ao atualmente disponível, sua razão custo-efetividade é aceitável?

Estes questionamentos motivaram a realização desse estudo. Para respondê-los, observamos na literatura científica que se trata de um medicamento que oferece expectativa de vida ligeiramente maior. No entanto, não supera metformina em manter o paciente com HbA1c abaixo de 7,0% – que, apesar de ser um desfecho intermediário, é o principal indicador de controle glicêmico persistente, bem como no risco de episódios de hipoglicemia. Analisando associações com metformina, estes achados clínicos se mantêm para vildagliptina comparada a outros hipoglicemiantes, exceto por oferecer menos risco de hipoglicemia. Em todas as comparações, para além do desfecho episódios de hipoglicemia, o perfil de segurança foi semelhante.

¹⁸ Considerando uma tecnologia em saúde, entende-se por eficiente uma tecnologia cuja relação entre custo e benefício clínico seja a melhor dentre as alternativas disponíveis para um tratamento em questão. Ou seja, mesmo que seja uma tecnologia eficaz e efetiva, seu custo não deve limitar sua implementação.

Analisando os custos, percebe-se a diferença de preços entre vildagliptina e os medicamentos essenciais incluídos na linha de cuidado do SUS aos brasileiros vivendo com DMT2. Em 2014, um comprimido de vildagliptina custou cerca de R\$ 1,92. O preço para uma unidade de metformina foi de aproximadamente R\$ 0,06 – 3% do preço da vildagliptina. Com isso, na comparação entre vildagliptina e metformina em monoterapia, a RCEI foi cerca de R\$ 35 mil – acima do PIB per capita brasileiro no período de análise. Ao comparar combinações com metformina, a que contém vildagliptina apresentou RCEI de cerca de R\$ 8 mil comparada aos controles. Considerando dados observacionais, a RCEI de tratamentos com vildagliptina foi de aproximadamente R\$ 15 mil. Mesmo considerando que estas duas RCEI se encontram em torno ou abaixo de meio PIB per capita, análises de sensibilidade demonstraram que é alta a probabilidade de serem maiores que o PIB per capita tendo em vista as incertezas do modelo.

Um bom ajuste de um modelo econômico à realidade é diretamente dependente da qualidade dos dados que o compõem. No campo da saúde, evidências em quantidade e qualidade suficientes são um desafio. O movimento de saúde baseada em evidências, por muitos anos, valorizou em demasia o ensaio clínico fase III como padrão-ouro em termos de evidência. De fato, a confiança estatística no resultado de um ensaio clínico de fase III bem conduzido é a melhor dentre os estudos clínicos. No entanto, uma importante limitação dos ensaios clínicos é que são estudos para avaliação da eficácia de tratamentos, ou seja, os resultados clínicos em condições particulares e controladas.

Essa supervalorização do ensaio clínico fase III moldou os aspectos regulatórios. Atualmente, as agências reguladoras exigem o ensaio clínico fase III para a concessão de registros de medicamentos novos. Após ter o registro concedido, o que se observa é que há grandes dificuldades em se revogar o registro de medicamentos. Uma explicação para esse fenômeno é que os estudos clínicos demandam alto investimento. Os laboratórios farmacêuticos têm grandes interesses econômicos no registro de seus medicamentos e são os principais patrocinadores de estudos clínicos – até a fase III. São escassas na literatura as evidências isentas sobre farmacovigilância, baseadas em estudos observacionais, dados de vida real, efetividade comparativa, ou mesmo ensaios clínicos fase IV. Estes estudos, além de proporcionarem planejamento de desfechos mais amplos, poderiam fornecer informações referentes a maiores períodos de acompanhamento. Estudos com seguimentos maiores são normalmente aqueles que representam a extensão de ensaios clínicos financiados pelos

laboratórios farmacêuticos, que tem compromisso de fornecer o tratamento aos pacientes voluntários enquanto precisarem.

Como foi possível observar neste estudo, foram poucos os estudos encontrados e que atenderam aos critérios de elegibilidade. Um dos critérios de elegibilidade, o seguimento mínimo de 52 semanas, foi o principal fator para exclusão de estudos. No entanto, não se pode abrir mão desse critério. A taxa de HbA1c é o principal desfecho encontrado em estudos clínicos de medicamentos para o tratamento de pessoas vivendo com DM2. É notório em estudos clínicos que, até as primeiras 24 semanas de tratamento, os inibidores da DPP-4 promovem uma acentuada redução na taxa de HbA1c em comparação com, por exemplo, metformina. Contudo, após esse período, é observada elevação das taxas do referido desfecho clínico. A estabilização dessa taxa se dá após 52 semanas de tratamento. Por esse motivo foi mantido o ciclo de um ano nos modelos de Markov, de forma a considerar valores mais factíveis com o tratamento crônico. Não surpreendente é a maior quantidade de estudos clínicos sobre vildagliptina com acompanhamento não superior a 24 semanas.

7 CONCLUSÕES

Considerando a importância de se manter um sistema de saúde universal e sustentável, a manutenção de serviços eficientes e equânimes de assistência farmacêutica, bem como os aspectos técnicos de uma avaliação de tecnologia em saúde, tratamentos contendo vildagliptina não são considerados custo-efetivos em relação a outros hipoglicemiantes orais disponibilizados pelo SUS e, portanto, não é recomendada a inclusão de vildagliptina na linha de cuidado de pessoas vivendo com DMT2.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ACURCIO, F. DE A.; GUERRA-JUNIOR, A. A. Aspectos conceituais e abordagens metodológicas em farmacoeconomia. In: ACURCIO, F. A. (Org.). *Medicamentos: Políticas, Assistência Farmacêutica, Farmacoepidemiologia e Farmacoeconomia*. 1. ed. Belo Horizonte: Coopmed, 2013. p. 235–263.
- AHREN, B. *et al.* Inhibition of Dipeptidyl Peptidase IV Improves Metabolic Control Over a 4-Week Study Period in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, v. 25, n. 5, p. 869–875, 1 maio 2002.
- AHREN, B. *et al.* Twelve- and 52-Week Efficacy of the Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitor LAF237 in Metformin-Treated Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, v. 27, n. 12, p. 2874–2880, 1 dez. 2004.
- AHRÉN, B. *et al.* Improved glucose tolerance and insulin secretion by inhibition of dipeptidyl peptidase IV in mice. *European Journal of Pharmacology*, v. 404, n. 1–2, p. 239–245, set. 2000.
- AHRÉN, B. *et al.* Inhibition of Dipeptidyl Peptidase-4 Reduces Glycemia, Sustains Insulin Levels, and Reduces Glucagon Levels in Type 2 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 89, n. 5, p. 2078–2084, maio 2004.
- AHRÉN, B. Vildagliptin: an inhibitor of dipeptidyl peptidase-4 with antidiabetic properties. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, v. 15, n. 4, p. 431–442, 21 abr. 2006.
- AHUJA, V.; CHOU, C.-H. Novel Therapeutics for Diabetes: Uptake, Usage Trends, and Comparative Effectiveness. *Current Diabetes Reports*, v. 16, n. 6, p. 47, 13 jun. 2016.
- ALVARES, J. *et al.* Farmacoeconomia: estado da arte no Brasil. In: ACURCIO, F. A. (Org.). *Medicamentos: Políticas, Assistência Farmacêutica, Farmacoepidemiologia e Farmacoeconomia*. 1. ed. Belo Horizonte: Coopmed, 2013. p. 265–291.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, v. 35, n. Supplement_1, p. S64–S71, 1 jan. 2012.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of Medical Care in Diabetes--2015: Summary of Revisions. *Diabetes Care*, v. 38, n. Supplement_1, p. S4–S4, 1 jan. 2015.
- ANDERSON, S. L.; MARRS, J. C. Dapagliflozin for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Annals of Pharmacotherapy*, v. 46, n. 4, p. 590–598, abr. 2012.
- ASCHNER, P. *et al.* Diabetes in South and Central America: An update. *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 103, n. 2, p. 238–243, fev. 2014.
- AWODELE, O.; OSUOLALE, J. Medication adherence in type 2 diabetes patients: study of patients in Alimosho General Hospital, Igando, Lagos, Nigeria. *African Health Sciences*, v. 15, n. 2, p. 513, 28 maio 2015.
- BAHIA, L. R. *et al.* The Costs of Type 2 Diabetes Mellitus Outpatient Care in the Brazilian Public Health System. *Value in Health*, v. 14, n. 5, p. S137–S140, jul. 2011.

BALKAN, B. *et al.* Inhibition of dipeptidyl peptidase IV with NVP-DPP728 increases plasma GLP-1 (7-36 amide) concentrations and improves oral glucose tolerance in obese Zucker rats. *Diabetologia*, v. 42, n. 11, p. 1324–1331, 19 out. 1999.

BAPTISTA, A. *et al.* The place of DPP-4 inhibitors in the treatment algorithm of diabetes type 2: a systematic review of cost-effectiveness studies. *The European Journal of Health Economics*, p. [Epub ahead of print], 17 out. 2016.

BARKAS, F. *et al.* Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and protection against stroke: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes & metabolism*, p. [Epub ahead of print], 1 dez. 2016.

BARONE, B. *et al.* Cetoacidose diabética em adultos: atualização de uma complicação antiga. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 51, n. 9, p. 1434–1447, dez. 2007.

BEAGLEY, J. *et al.* Global estimates of undiagnosed diabetes in adults. *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 103, n. 2, p. 150–160, fev. 2014.

BEKIARI, E. *et al.* Systematic review and meta-analysis of vildagliptin for treatment of type 2 diabetes. *Endocrine*, v. 52, n. 3, p. 458–480, 29 jun. 2016.

BELO HORIZONTE. *Transparência e acesso à informação - Remuneração - Servidores ativos*. Disponível em: <http://portalpbh.pbh.gov.br/pbh/ecp/comunidade.do?evento=portlet&pIdPlc=ecpTaxonomiaMenuPortal&app=acessoinformacao&tax=41984&lang=pt_BR&pg=10125&taxp=0&>. Acesso em: 1 jul. 2016.

BERGER, M. L. *et al.* *Health Care Cost, Quality and Outcomes: ISPOR Book of Terms*. 1. ed. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.

BERTRAM, M. Y. *et al.* Cost-effectiveness thresholds: pros and cons. *Bulletin of the World Health Organization*, v. 94, n. 12, p. 925–930, 1 dez. 2016.

BLATT, C. R.; DE CAMPOS, C. M. T.; BECKER, I. R. T. Armazenamento e Distribuição de Medicamentos. In: DIEHL, E. E.; DOS SANTOS, R. I.; SCHAEFER, S. C. (Org.). *Logística de Medicamentos*. 1. ed. Florianópolis: Editora UFSC, 2016. p. 67–91. (Assistência Farmacêutica no Brasil, v IV).

BOLEN, S. *et al.* *Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes: An Update [Internet]*. Rockville (MD): AHRQ Comparative Effectiveness Reviews, 2016.

BOLLI, G. *et al.* Comparison of vildagliptin and pioglitazone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 11, n. 6, p. 589–595, jun. 2009.

BRASIL. *Banco de Preços em Saúde - BPS*. Brasília: Ministério da Saúde, 2015a.

BRASIL. *Constituição (1988). Constituição da República Federativa do Brasil*. Brasília: Senado Federal: Centro Gráfico, 1988.

BRASIL. Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011. Dispõe sobre a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde e sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo Sistema Único de Saúde. *Diário Oficial da União*. 245. ed. Brasília, DF: Imprensa Nacional, 22 dez. 2011. Seção 1, 2011a. p. 3–5.

BRASIL. *Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica*. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

BRASIL. *Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: diabetes mellitus. Cadernos de Atenção Básica, nº 36*. 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2013a.

BRASIL. Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011. Altera a Lei no 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. *Diário Oficial da União*. 81. ed. Brasília, DF: Imprensa Nacional, 29 abr. 2011. Seção 1, 2011b. p. 1–2.

BRASIL. Lei nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973. Lei de controle sanitário de medicamentos. *Diário Oficial da União*. Brasília, DF: Imprensa Nacional, 19 dez. 1973. Seção 1, 1973. p. 13049.

BRASIL. Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. *Diário Oficial da União*. 182. ed. Brasília, DF: Imprensa Nacional, 20 set. 1990. Seção 1, 1990a. p. 18055–18059.

BRASIL. Lei nº 8.142, de 28 de dezembro de 1990. Dispõe sobre a participação da comunidade na gestão do Sistema Único de Saúde (SUS) e sobre as transferências intergovernamentais de recursos financeiros na área da saúde e dá outras providências. *Diário Oficial da União*. 249. ed. Brasília, DF: Imprensa Nacional, 31 dez. 1990. Seção 1, 1990b. p. 25694–25695.

BRASIL. Lei nº 8.666, de 21 de junho de 1993. Regulamenta o art. 37, inciso XXI, da Constituição Federal, institui normas para licitações e contratos da Administração Pública e dá outras providências. *Diário Oficial da União*. 116. ed. Brasília, DF: Imprensa Nacional, 22 jun. 1993. Seção 1, 1993. p. 8269–8281.

BRASIL. *Listas de Preços de Medicamentos*. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>>. Acesso em: 3 dez. 2015b.

BRASIL. Portaria GM/MS nº 1.554, de 30 de julho de 2013. Dispõe sobre as regras de financiamento e execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). *Diário Oficial da União*. 146. ed. Brasília, DF: Imprensa Nacional, 31 jul. 2013. Seção 1, 2013b. p. 69–71.

BRASIL. Portaria GM/MS nº 1.555, de 30 de julho de 2013. Dispõe sobre as normas de financiamento e de execução do Componente Básico da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). *Diário Oficial da União*. 146. ed. Brasília, DF: Imprensa Nacional, 31 jul. 2013. Seção 1, 2013c. p. 71–73.

BRASIL. Portaria GM/MS nº 2.009, de 13 de setembro de 2012. Aprova o Regimento Interno

da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). *Diário Oficial da União*. 179. ed. Brasília, DF: Imprensa Nacional, 14 set. 2012. Seção 1, 2012a. p. 65–68.

BRASIL. Portaria GM/MS nº 204, de 29 de janeiro de 2007. Regulamenta o financiamento e a transferência dos recursos federais para as ações e os serviços de saúde, na forma de blocos de financiamento, com o respectivo monitoramento e controle. *Diário Oficial da União*. 22. ed. Brasília, DF: Imprensa Nacional, 31 jan. 2007. Seção 1, 2007. p. 45–50.

BRASIL. Portaria GM/MS nº 3.916, de 30 de outubro de 1998. Política Nacional de Medicamentos. *Diário Oficial da União*. 215. ed. Brasília, DF: Imprensa Nacional, 10 nov. 1998. Seção 1, 1998. p. 18–22.

BRASIL. Portaria GM/MS nº 971, de 15 de maio de 2012. Dispõe sobre o Programa Farmácia Popular do Brasil. *Diário Oficial da União*. 95. ed. Brasília, DF: Imprensa Nacional, 17 maio 2012. Seção 1, 2012b. p. 67–71.

BRASIL. *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2014*. 9. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2015c.

BRASIL. Resolução CNS nº 338, de 6 de maio de 2004. Política Nacional de Assistência Farmacêutica. *Diário Oficial da União*. 96. ed. Brasília, DF: Imprensa Nacional, 20 maio 2004. Seção 1, 2004. p. 52–52.

BRASIL. *SIA - DATASUS*. Disponível em: <<http://datasus.saude.gov.br/sistemas-e-aplicativos/ambulatoriais/sia>>. Acesso em: 1 jul. 2016a.

BRASIL. *SIHSUS - DATASUS*. Disponível em: <<http://datasus.saude.gov.br/sistemas-e-aplicativos/hospitales/sihsus>>. Acesso em: 1 jul. 2016b.

BRASIL. *TabNet Win32 3.0: Sistema de Informação de Atenção Básica*. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?siab/cnv/SIABSMG.def>>. Acesso em: 1 maio 2016c.

BRIGGS, A.; SCULPHER, M.; CLAXTON, K. *Decision modelling for health economic evaluation*. Oxford: Oxford University Press, 2006.

CAIRES DE SOUZA, A. L. *et al.* Insulin Glargine in a Brazilian State: Should the Government Disinvest? An Assessment Based on a Systematic Review. *Applied Health Economics and Health Policy*, v. 12, n. 1, p. 19–32, 3 fev. 2014.

CÂMARA DE REGULAÇÃO DO MERCADO DE MEDICAMENTOS. *Comunicado nº 5, de 5 de setembro de 2013*. . [S.l.]: Diário Oficial da União. , 2013

CANADÁ. *Liste des médicaments: dernière mise à jour le 3 février 2014*. Disponível em: <https://www.prod.ramq.gouv.qc.ca/DPI/PO/Commun/PDF/Liste_Med/Liste_Med/liste_med_2014_02_03_fr.pdf>. Acesso em: 20 abr. 2001.

CHAROKOPOU, M. *et al.* Cost-effectiveness of dapagliflozin versus DPP-4 inhibitors as an add-on to Metformin in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus from a UK Healthcare

System Perspective. *BMC Health Services Research*, v. 15, n. 1, p. 496, 5 jun. 2015.

CIPOLLE, R. J.; STRAND, L.; MORLEY, P. *Pharmaceutical Care Practice: The Clinician's Guide*. 2. ed. New York: McGraw-Hill Companies, Incorporated, 2004.

COLLINS, R. *et al.* MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*, v. 361, n. 9374, p. 2005–2016, jun. 2003.

CRAMER, J. A. *et al.* The significance of compliance and persistence in the treatment of diabetes, hypertension and dyslipidaemia: a review. *International Journal of Clinical Practice*, v. 62, n. 1, p. 76–87, 5 nov. 2007.

CRAWFORD, A. G. *et al.* Prevalence of Obesity, Type II Diabetes Mellitus, Hyperlipidemia, and Hypertension in the United States: Findings from the GE Centricity Electronic Medical Record Database. *Population Health Management*, v. 13, n. 3, p. 151–161, jun. 2010.

D'ADAMO, E.; CAPRIO, S. Type 2 Diabetes in Youth: Epidemiology and Pathophysiology. *Diabetes Care*, v. 34, n. Supplement_2, p. S161–S165, 1 maio 2011.

DANEMAN, D. Type 1 diabetes. *The Lancet*, v. 367, n. 9513, p. 847–858, mar. 2006.

DAVIS, S. N.; GRANNER, D. K. Insulina, hipoglicemiantes orais e a farmacologia do pâncreas endócrino. In: HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E.; GILMAN, A. G. (Org.). *Goodman & Gilman, As bases farmacológicas da terapêutica*. 10. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2005. p. 1263–1289.

DE MATTOS, R. A. Princípios do Sistema Único de Saúde (SUS) e a humanização das práticas de saúde. *Interface - Comunicação, Saúde, Educação*, v. 13, p. 771–780, 2009.

DE NORONHA, J. C.; DE LIMA, L. D.; MACHADO, C. VIEIRA. O Sistema Único de Saúde - SUS. In: GIOVANELLA, L. *et al.* (Org.). *Políticas e sistema de saúde no Brasil*. 1. ed. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2008. p. 435–472.

DE OLIVEIRA, L. C. F.; ASSIS, M. M. A.; BARBONI, A. R. Assistência Farmacêutica no Sistema Único de Saúde: da Política Nacional de Medicamentos à Atenção Básica à Saúde. *Ciênc. saúde coletiva*, v. 15, n. supl.3, p. 3561–3567, 2010.

DRUMMOND, M. F. *et al.* *Métodos para la evaluación económica de los programas de asistencia sanitaria*. Madrid: Díaz de Santos, 2001.

ESCOREL, S. História das políticas de saúde no Brasil de 1964 a 1990. In: GIOVANELLA, L. *et al.* (Org.). *Políticas e sistema de saúde no Brasil*. 1. ed. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2008. p. 385–434.

ESCOREL, S.; DE BLOCH, R. A. As conferências nacionais de saúde na construção do SUS. In: LIMA, N. T. *et al.* (Org.). *Saúde e Democracia: história e perspectivas do SUS*. 1. ed. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2005. p. 83–119.

ESCOREL, S.; MOREIRA, M. R. Participação social. In: GIOVANELLA, L. *et al.* (Org.).

Políticas e sistema de saúde no Brasil. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2008. p. 979–1010.

ESPAÑA. *Información actualizada de los precios menores de las nuevas agrupaciones homogéneas* (Efectivo enero 2014). Disponible em: <<http://www.msssi.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/ListadoAgruHomoPMenero14.pdf>>. Acesso em: 20 abr. 2001.

FERRANNINI, E. *et al.* Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 11, n. 2, p. 157–166, fev. 2009.

FILOZOF, C.; GAUTIER, J.-F. A comparison of efficacy and safety of vildagliptin and glimepiride in combination with metformin in patients with Type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone: a 52-week, randomized study. *Diabetic Medicine*, v. 27, n. 3, p. 318–326, mar. 2010.

FISMAN, E. Z.; TENENBAUM, A. Antidiabetic treatment with gliptins: focus on cardiovascular effects and outcomes. *Cardiovascular Diabetology*, v. 14, n. 1, p. 129, 29 dez. 2015.

FORD, J. A. *et al.* NICE guidance: a comparative study of the introduction of the single technology appraisal process and comparison with guidance from Scottish Medicines Consortium. *BMJ Open*, v. 2, n. 1, p. e000671, 30 jan. 2012.

GARCÍA-PÉREZ, L.-E. *et al.* Adherence to Therapies in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Therapy*, v. 4, n. 2, p. 175–194, 30 dez. 2013.

GENG, J. *et al.* Cost Effectiveness of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors for Type 2 Diabetes. *PharmacoEconomics*, v. 33, n. 6, p. 581–597, 4 jun. 2015.

GODMAN, B. *et al.* Are new models needed to optimize the utilization of new medicines to sustain healthcare systems? *Expert Review of Clinical Pharmacology*, v. 8, n. 1, p. 77–94, 2 jan. 2015.

GODMAN, B. *et al.* Ongoing measures to enhance prescribing efficiency across Europe: implications for other countries. *J Health Tech Assess*, v. 1, p. 27–42, 2013.

GODMAN, B.; GUSTAFSSON, L. L. A New Reimbursement System for Innovative Pharmaceuticals Combining Value-Based and Free Market Pricing. *Applied Health Economics and Health Policy*, v. 11, n. 1, p. 79–82, 16 fev. 2013.

GUERRA-JUNIOR, A. A.; ACURCIO, F. DE A. Política de medicamentos e assistência farmacêutica. In: ACURCIO, F. A. (Org.). *Medicamentos: Políticas, Assistência Farmacêutica, Farmacoepidemiologia e Farmacoeconomia*. 1. ed. Belo Horizonte: Coopmed, 2013. p. 13–74.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. *Tratado de fisiologia médica*. 12. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

HAYES, A. J. *et al.* UKPDS Outcomes Model 2: a new version of a model to simulate lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes mellitus using data from the 30 year United

Kingdom Prospective Diabetes Study: UKPDS 82. *Diabetologia*, v. 56, n. 9, p. 1925–1933, 22 set. 2013.

HIPPISLEY-COX, J.; COUPLAND, C. Diabetes treatments and risk of heart failure, cardiovascular disease, and all cause mortality: cohort study in primary care. *BMJ*, p. i3477, 12 jul. 2016.

HOLST, J. J.; DEACON, C. F. Inhibition of the activity of dipeptidyl-peptidase IV as a treatment for type 2 diabetes. *Diabetes*, v. 47, n. 11, p. 1663–1670, 1 nov. 1998.

HURLEY, D. *Diabetes rising: How a rare disease became a modern pandemic, and what to do about it*. 1. ed. Michigan: Kaplan Pub, 2010.

IBGE. *IBGE | Brasil em síntese | contas nacionais | PIB - per capita*. Disponível em: <<http://brasilemsintese.ibge.gov.br/contas-nacionais/pib-per-capita>>. Acesso em: 1 jul. 2016.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. *IDF Diabetes Atlas*. 7. ed. Brussels: International Diabetes Federation, 2015.

KARAGIANNIS, T. *et al.* Cardiovascular risk with DPP-4 inhibitors: latest evidence and clinical implications. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, v. 7, n. 2, p. 36–38, 1 abr. 2016.

KASSAHUN, T.; ESHETIE, T.; GESESEW, H. Factors associated with glycemic control among adult patients with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional survey in Ethiopia. *BMC Research Notes*, v. 9, n. 1, p. 78, 9 dez. 2016.

LAUSTER, C. D.; MCKAVENEY, T. P.; MUENCH, S. V. Vildagliptin: A novel oral therapy for type 2 diabetes mellitus. *American Journal of Health-System Pharmacy*, v. 64, n. 12, p. 1265–1273, 15 jun. 2007.

LI, A.-R. *et al.* Discovery of non-glucoside SGLT2 inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 21, n. 8, p. 2472–2475, abr. 2011.

MARI, A. *et al.* Vildagliptin, a Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibitor, Improves Model-Assessed β -Cell Function in Patients with Type 2 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 90, n. 8, p. 4888–4894, ago. 2005.

MARUTHUR, N. M. *et al.* Diabetes Medications as Monotherapy or Metformin-Based Combination Therapy for Type 2 Diabetes. *Annals of Internal Medicine*, v. 164, n. 11, p. 740, 7 jun. 2016.

MATHIEU, C. *et al.* Effectiveness and tolerability of second-line therapy with vildagliptin vs. other oral agents in type 2 diabetes: A real-life worldwide observational study (EDGE). *International Journal of Clinical Practice*, v. 67, n. 10, p. 947–956, out. 2013.

MATTOS, L. V. *Assistência Farmacêutica na Atenção Básica e Programa Farmácia Popular do Brasil: uma análise crítica das políticas públicas de provisão de medicamentos no Brasil*. 2015. 218 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2015.

MCINNES, G. *et al.* Cardiovascular and heart failure safety profile of vildagliptin: a meta-analysis of 17 000 patients. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 17, n. 11, p. 1085–1092, nov. 2015.

MENDES, A. B. V. *et al.* Prevalence and correlates of inadequate glycaemic control: results from a nationwide survey in 6,671 adults with diabetes in Brazil. *Acta Diabetologica*, v. 47, n. 2, p. 137–145, 5 jun. 2010.

MENDES, Á.; MARQUES, R. M. O financiamento do SUS sob os “ventos” da financeirização. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 14, n. 3, p. 841–850, jun. 2009.

MENDES, E. V. *As redes de atenção à saúde*. Brasília, DF: Organização Pan-Americana da Saúde, 2011.

MINAS GERAIS. *Resolução SES-MG nº 2359 de 17 de junho de 2010*. Disponível em: <http://www.saude.mg.gov.br/images/documentos/resolucao_2359.pdf>. Acesso em: 1 maio 2016.

MONTILLA, S. *et al.* Drug utilization, safety, and effectiveness of exenatide, sitagliptin, and vildagliptin for type 2 diabetes in the real world: Data from the Italian AIFA Anti-diabetics Monitoring Registry. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, v. 24, n. 12, p. 1346–1353, dez. 2014.

MSH; OMS. *International Drug Price Indicator Guide*. Disponível em: <<http://erc.msh.org/mainpage.cfm?file=1.0.htm&module=DMP&language=English>>. Acesso em: 20 abr. 2001.

NITA, M. E. *et al.* Cost-effectiveness and budget impact of saxagliptine as additional therapy to metformin for the treatment of diabetes mellitus type 2 in the Brazilian private health system. *Revista da Associação Médica Brasileira (1992)*, v. 58, n. 3, p. 294–301, maio 2012.

OMS. *WHOCC - ATC/DDD Index 2014*. Disponível em: <http://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera/>. Acesso em: 20 abr. 2001.

PAIM, J. S. Modelos de atenção à saúde no Brasil. In: GIOVANELLA, L. *et al.* (Org.). *Políticas e sistema de saúde no Brasil*. 1. ed. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2008. p. 547–573.

PARIS, V.; BELLONI, A. Value in Pharmaceutical Pricing. *OECD Health Working Papers*, v. 63, p. 74, 2013.

PEDERSON, R. A. *et al.* Improved Glucose Tolerance in Zucker Fatty Rats by Oral Administration of the Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitor Isoleucine Thiazolidide. *Diabetes*, v. 47, n. 8, p. 1253–1258, 1 ago. 1998.

PERINI, E. Assistência Farmacêutica: fundamentos teóricos e conceituais. In: ACURCIO, F. A. (Org.). *Medicamentos e Assistência Farmacêutica*. 1. ed. Belo Horizonte: Coopmed, 2003. p. 9–30.

PICHON-RIVIERE, A. *et al.* The Efficiency Path: An Estimation of Cost-Effectiveness Thresholds for 185 Countries Based on Per Capita Health Expenditures and Life Expectancy.

Value in Health, v. 18, n. 7, p. A695–A696, nov. 2015.

PLOSKER, G. L. Dapagliflozin. *Drugs*, v. 72, n. 17, p. 2289–2312, dez. 2012.

PORTUGAL. *Infarmed*. Disponível em: <<http://www.infarmed.pt/>>. Acesso em: 20 jan. 2014.

POWERS, A. C.; D'ALESSIO, D. Pâncreas endócrino e farmacoterapia do diabetes melito e da hipoglicemia. In: BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. (Org.). *As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman*. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2012. p. 1237–1273.

RASCATI, K. L. *Introdução à Farmacoeconomia*: Porto Alegre: Artmed Editora, 2009.

REINO UNIDO. *Drug Tariff*. Disponível em: <http://www.ppa.org.uk/ppa/edt_intro.htm>. Acesso em: 20 abr. 2001.

REMUZZI, G.; MACIA, M.; RUGGENENTI, P. Prevention and Treatment of Diabetic Renal Disease in Type 2 Diabetes: The BENEDICT Study. *Journal of the American Society of Nephrology*, v. 17, n. 4_suppl_2, p. S90–S97, 1 abr. 2006.

RICHTER, B. *et al.* Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. In: RICHTER, B. (Org.). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2008. p. CD006739.

RYAN, A. S. Exercise in aging: its important role in mortality, obesity and insulin resistance. *Aging Health*, v. 6, n. 5, p. 551–563, out. 2010.

SCHWEIZER, A. *et al.* Comparison between vildagliptin and metformin to sustain reductions in HbA 1c over 1 year in drug-naïve patients with Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine*, v. 24, n. 9, p. 955–961, set. 2007.

SHIH, C.-J. *et al.* Cardiovascular Outcomes of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors in Elderly Patients With Type 2 Diabetes: A Nationwide Study. *Journal of the American Medical Directors Association*, v. 17, n. 1, p. 59–64, jan. 2016.

SICRAS-MAINAR, A.; NAVARRO-ARTIEDA, R. Healthcare Costs of the Combination of Metformin/Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors Compared with Metformin/Other Oral Antidiabetes Agents in Patients with Type 2 Diabetes and Metabolic Syndrome. *Diabetes Technology & Therapeutics*, v. 16, n. 11, p. 722–727, nov. 2014.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016)*. 1. ed. São Paulo: A.C. Farmacêutica, 2016.

SONNENBERG, F. A.; BECK, J. R. Markov models in medical decision making: a practical guide. *Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making*, v. 13, n. 4, p. 322–38, 1993.

STENSTROM, G. *et al.* Latent Autoimmune Diabetes in Adults: Definition, Prevalence, -Cell Function, and Treatment. *Diabetes*, v. 54, n. Supplement 2, p. S68–S72, 1 dez. 2005.

SVENSSON, M.; NILSSON, F. O. L.; ARNBERG, K. Reimbursement Decisions for Pharmaceuticals in Sweden: The Impact of Disease Severity and Cost Effectiveness. *PharmacoEconomics*, v. 33, n. 11, p. 1229–1236, 21 nov. 2015.

THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine*, v. 329, n. 14, p. 977–986, 30 set. 1993.

THE WORLD BANK. *PPP conversion factor, GDP (LCU per international \$)*. Disponível em: <<http://data.worldbank.org/indicador/PA.NUS.PPP>>. Acesso em: 15 jul. 2016.

THE WORLD BANK. *PPP Conversion Factor*. Disponível em: <[http://search.worldbank.org/data?qterm=ppp conversion factor&language=EN](http://search.worldbank.org/data?qterm=ppp+conversion+factor&language=EN)>. Acesso em: 20 abr. 2001.

THOMPSON, P. L.; DAVIS, T. M. E. Cardiovascular Effects of Glucose-Lowering Therapies for Type 2 Diabetes: New Drugs in Perspective. *Clinical Therapeutics*, p. [Epub ahead of print], 15 nov. 2016.

TIBALDI, J. M. Evolution of Insulin: From Human to Analog. *The American Journal of Medicine*, v. 127, n. 10, p. S25–S38, out. 2014.

Towards better patient care: drugs to avoid in 2016. *Prescrire international*, v. 25, n. 170, p. 105–11, abr. 2016.

TRIBUNAL DE CONTAS DA UNIÃO. *Portal TCU. TC 034.197/2011-7*. Disponível em: <http://portal3.tcu.gov.br/portal/page/portal/TCU/imprensa/noticias/noticias_arquivos/034197.pdf>. Acesso em: 20 maio 2003.

TUOMILEHTO, J. The Emerging Global Epidemic of Type 1 Diabetes. *Current Diabetes Reports*, v. 13, n. 6, p. 795–804, 27 dez. 2013.

UGÁ, M. A. *et al.* Descentralização e alocação de recursos no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 8, n. 2, p. 417–437, 2003.

UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY GROUP. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*, v. 317, n. 7160, p. 703–713, 12 set. 1998.

VELÁSQUEZ, G. Farmacoeconomía: ¿evaluación científica o estrategia comercial? *Revista Panamericana de Salud Pública*, v. 5, n. 1, jan. 1999.

VIEIRA, F. S. Assistência farmacêutica no sistema público de saúde no Brasil. *Revista Panamericana de Salud Pública*, v. 27, n. 2, p. 149–156, fev. 2010.

VIEIRA, F. S. Qualificação dos serviços farmacêuticos no Brasil: aspectos inconclusos da agenda do Sistema Único de Saúde. *Rev Panam Salud Publica*, v. 24, n. 2, p. 91–100, 2008.

VILLHAUER, E. B. *et al.* 1-[[[3-Hydroxy-1-adamantyl]amino]acetyl]-2-cyano-(S)-

pyrrolidine: A Potent, Selective, and Orally Bioavailable Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitor with Antihyperglycemic Properties. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 46, n. 13, p. 2774–2789, jun. 2003.

VIRIATO, D. *et al.* Cost-effectiveness of metformin plus vildagliptin compared with metformin plus sulphonylurea for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus: a Portuguese healthcare system perspective. *Journal of Medical Economics*, v. 17, n. 7, p. 499–507, 23 jul. 2014.

WAUGH, N. *et al.* Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*, v. 14, n. 36, p. 1–248, jul. 2010.

WILD, S. *et al.* Global Prevalence of Diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, v. 27, n. 5, p. 1047–1053, 1 maio 2004.

WISE, J. Metformin is backed as first line therapy for type 2 diabetes. *BMJ*, p. i2236, 19 abr. 2016.

WOODS, B. *et al.* Country-Level Cost-Effectiveness Thresholds: Initial Estimates and the Need for Further Research. *Value in Health*, v. 19, n. 8, p. 929–935, dez. 2016.

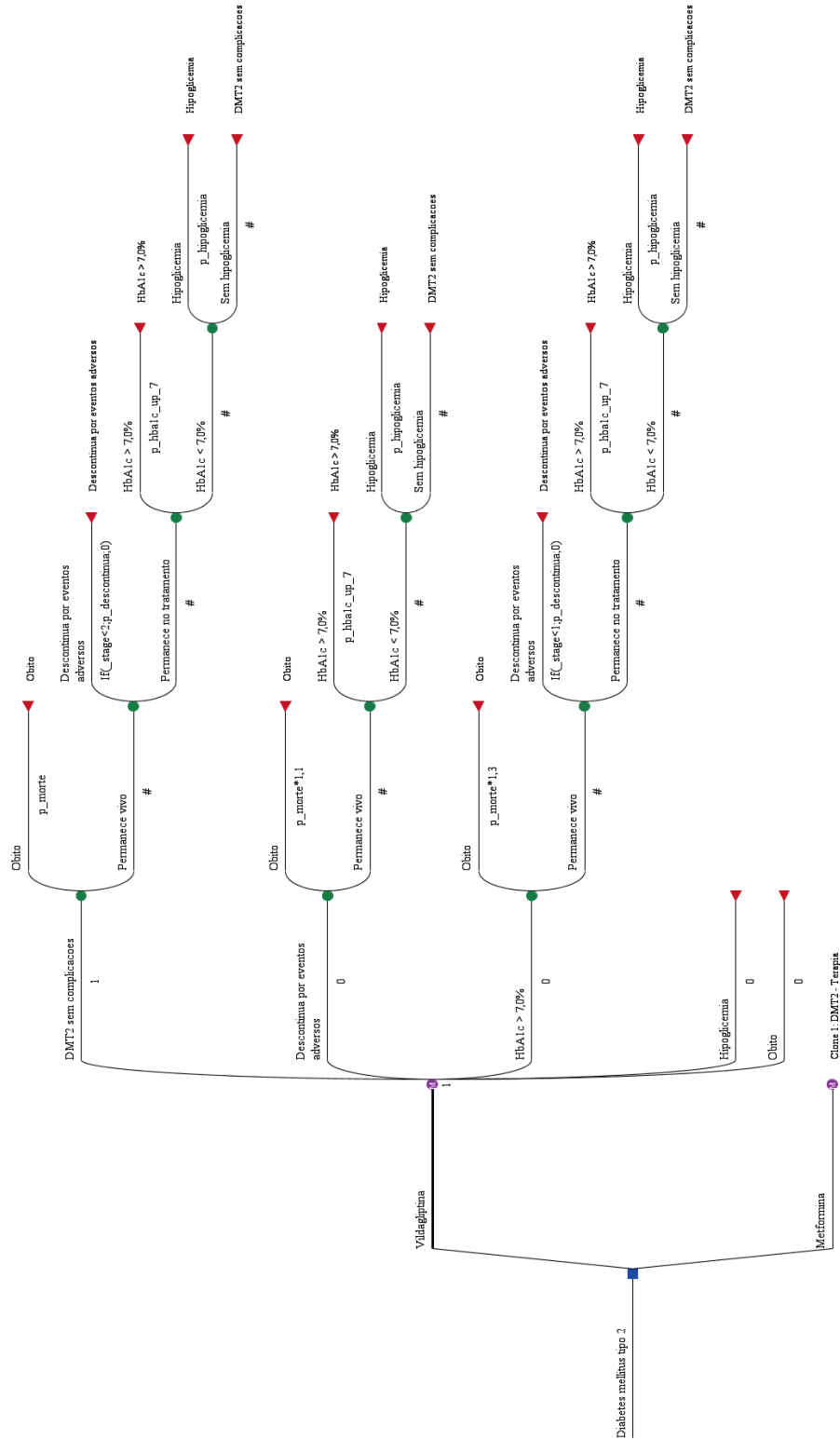
WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Global Report on Diabetes*. Geneva: World Health Organization, 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus*. 1. ed. Geneva: World Health Organization, 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION; INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. *Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation*. 1. ed. Geneva: World Health Organization, 2006.

APÊNDICE A

Modelo de Markov para avaliação de vildagliptina comparada a metformina, ambas em monoterapia



VARIÁVEIS

Nome	Definição na raiz	Limite inferior	Limite superior	Definição no nó Vildagliptina	Definição no nó Metformina
c_medicamento		0	0	c_vildagliptina	c_metformina
c_medicamento2		0	0	c_vildagliptina2	c_metformina2
c_metformina	$dg_metformina * 2 * 365,25$	0	0		
c_metformina2	$dg_metformina * 3 * 365,25$	0	0		
c_vildagliptina	$dg_vildagliptina * 2 * 365,25$	0	0		
c_vildagliptina2	$(dg_vildagliptina * 2 * 365,25) + (dg_metformina * 2 * 365,25)$	0	0		
p_descontinua		0	0	p_descontinua_vildagliptina	p_descontinua_metformina
p_descontinua_metformina	beta_descontinua_metformina	0,045	0,1107		
p_descontinua_vildagliptina	beta_descontinua_vildagliptina	0,0278	0,0637		
p_hba1c_up_7		0	0	p_hba1c_up_7_vildagliptina	p_hba1c_up_7_metformina
p_hba1c_up_7_metformina	beta_hba1c_up_7_metformina	0,5977	0,7148		
p_hba1c_up_7_vildagliptina	beta_hba1c_up_7_vildagliptina	0,7081	0,7833		
p_hipoglicemia		0	0	p_hipoglicemia_vildagliptina	p_hipoglicemia_metformina
p_hipoglicemia_metformina	beta_hipoglicemia_metformina	0	0,0244		
p_hipoglicemia_vildagliptina	beta_hipoglicemia_vildagliptina	0,0011	0,0177		
p_morte		0	0	t_morte_vildagliptina[_stage]	t_morte_metformina[_stage]

DISTRIBUIÇÕES

Tipo	Nome	Param 1	Param 2	Legenda
Gama	dg_aih_hipoglicemia	$(63,84440559^2)/(66,58523614^2)$	63,84440559/(66,58523614^2)	Param 1 = alfa; Param 2 = lambda
Gama	dg_sia_hipoglicemia	$(30,92054817^2)/(47,4956477^2)$	30,92054817/(47,4956477^2)	Param 1 = alfa; Param 2 = lambda
Gama	dg_aih_dmt2	$(486,0845753^2)/(683,5811375^2)$	486,0845753/(683,5811375^2)	Param 1 = alfa; Param 2 = lambda
Gama	dg_sia_dmt2	$(26,21621772^2)/(50,40721679^2)$	26,21621772/(50,40721679^2)	Param 1 = alfa; Param 2 = lambda
Gama	dg_vildagliptina	$((1,917064618)^2)/((0,040724779)^2)$	(1,917064618)/((0,040724779)^2)	Param 1 = alfa; Param 2 = lambda
Gama	dg_metformina	$(0,0580450115402713^2)/(0,0132526903937702^2)$	0,0580450115402713/(0,0132526903937702^2)	Param 1 = alfa; Param 2 = lambda
Gama	dg_medico_pbh	$(2725,51721779619^2)/(1320,81495431215^2)$	2725,51721779619/(1320,81495431215^2)	Param 1 = alfa; Param 2 = lambda
Gama	dg_enferm_pbh	$(767,508323306142^2)/(288,888105495342^2)$	767,508323306142/(288,888105495342^2)	Param 1 = alfa; Param 2 = lambda
Gama	dg_acs_pbh	$(185,3711854473^2)/(29,9127917841586^2)$	185,3711854473/(29,9127917841586^2)	Param 1 = alfa; Param 2 = lambda
Gama	dg_ass_pbh	$(317,785147415939^2)/(127,321263419109^2)$	317,785147415939/(127,321263419109^2)	Param 1 = alfa; Param 2 = lambda
Gama	dg_tss_pbh	$(277,200966159431^2)/(90,6143854981368^2)$	277,200966159431/(90,6143854981368^2)	Param 1 = alfa; Param 2 = lambda
Gama	dg_tsupss_pbh	$(617,847956467666^2)/(283,725413857197^2)$	617,847956467666/(283,725413857197^2)	Param 1 = alfa; Param 2 = lambda
Beta	beta_hba1c_up_7_vildagliptina	$((0,747554^2)*(1-0,747554)/(0,433653^2))$	$(0,747554*(1-0,747554)/(0,433653^2))-((0,747554^2)*(1-0,747554)/(0,433653^2))$	Param 1 = alfa; Param 2 = beta
Beta	beta_hipoglicemia_vildagliptina	$((0,005780^2)*(1-0,005780)/(0,096473^2))$	$(0,005780*(1-0,005780)/(0,096473^2))-((0,005780^2)*(1-0,005780)/(0,096473^2))$	Param 1 = alfa; Param 2 = beta
Beta	beta_descontinua_vildagliptina	$((0,042389^2)*(1-0,042389)/(0,208637^2))$	$(0,042389*(1-0,042389)/(0,208637^2))-((0,042389^2)*(1-0,042389)/(0,208637^2))$	Param 1 = alfa; Param 2 = beta
Beta	beta_hba1c_up_7_metformina	$((0,658635^2)*(1-0,658635)/(0,471379^2))$	$(0,658635*(1-0,658635)/(0,471379^2))-((0,658635^2)*(1-0,658635)/(0,471379^2))$	Param 1 = alfa; Param 2 = beta
Beta	beta_hipoglicemia_metformina	$((0,003968^2)*(1-0,003968)/(0,098811^2))$	$(0,003968*(1-0,003968)/(0,098811^2))-((0,003968^2)*(1-0,003968)/(0,098811^2))$	Param 1 = alfa; Param 2 = beta
Beta	beta_descontinua_metformina	$((0,071429^2)*(1-0,071429)/(0,266060^2))$	$(0,071429*(1-0,071429)/(0,266060^2))-((0,071429^2)*(1-0,071429)/(0,266060^2))$	Param 1 = alfa; Param 2 = beta

TABELAS

Ciclo	<u>t_morte_vildagliptina</u>	<u>t_morte_metformina</u>
1	0.006792	0.013989
2	0.007293	0.01502
3	0.007837	0.01614
4	0.008422	0.017346
5	0.009038	0.018615
6	0.009683	0.019942
7	0.010369	0.021355
8	0.011109	0.022879
9	0.011927	0.024564
10	0.012844	0.026452
11	0.013879	0.028585
12	0.015035	0.030966
13	0.016286	0.033541
14	0.017644	0.036338
15	0.019162	0.039464
16	0.020867	0.042976
17	0.022758	0.04687
18	0.024794	0.051063
19	0.026985	0.055577
20	0.0294	0.06055
21	0.032072	0.066054
22	0.035005	0.072093
23	0.038159	0.078589
24	1.0	1.0

CÁLCULOS NOS ESTADOS DE TRANSIÇÃO**DMT2 sem complicacoes**

Init Cost	$0,5 * (\text{Discount}(c_medicamento+dg_sia_dmt2+dg_medico_pbh+dg_enferm_pbh+dg_acs_pbh+dg_ass_pbh+dg_tss_pbh+dg_tsupss_pbh;5\%;_stage))$
Incr Cost	$\text{Discount}(c_medicamento+dg_sia_dmt2+dg_medico_pbh+dg_enferm_pbh+dg_acs_pbh+dg_ass_pbh+dg_tss_pbh+dg_tsupss_pbh;5\%;_stage)$
Final Cost	$0,5 * (\text{Discount}(c_medicamento+dg_sia_dmt2+dg_medico_pbh+dg_enferm_pbh+dg_acs_pbh+dg_ass_pbh+dg_tss_pbh+dg_tsupss_pbh;5\%;_stage))$
Init Effectiveness	$0,5 * (\text{Discount}(1;5\%;_stage))$
Incr Effectiveness	$\text{Discount}(1;5\%;_stage)$
Final Effectiveness	$0,5 * (\text{Discount}(1;5\%;_stage))$

Descontinua por eventos adversos

Init Cost	$0,5 * (\text{Discount}(c_medicamento+dg_sia_dmt2+dg_aih_dmt2+dg_medico_pbh+dg_enferm_pbh+dg_acs_pbh+dg_ass_pbh+dg_tss_pbh+dg_tsupss_pbh;5\%;_stage))$
Incr Cost	$\text{Discount}(c_medicamento+dg_sia_dmt2+dg_aih_dmt2+dg_medico_pbh+dg_enferm_pbh+dg_acs_pbh+dg_ass_pbh+dg_tss_pbh+dg_tsupss_pbh;5\%;_stage)$
Final Cost	$0,5 * (\text{Discount}(c_medicamento+dg_sia_dmt2+dg_aih_dmt2+dg_medico_pbh+dg_enferm_pbh+dg_acs_pbh+dg_ass_pbh+dg_tss_pbh+dg_tsupss_pbh;5\%;_stage))$
Init Effectiveness	$0,5 * (\text{Discount}(1;5\%;_stage))$
Incr Effectiveness	$\text{Discount}(1;5\%;_stage)$
Final Effectiveness	$0,5 * (\text{Discount}(1;5\%;_stage))$

HbA1c > 7,0%

Init Cost	$0,5 * (\text{Discount}(c_medicamento2+dg_sia_dmt2+dg_medico_pbh+dg_enferm_pbh+dg_acs_pbh+dg_ass_pbh+dg_tss_pbh+dg_tsupss_pbh;5\%;_stage))$
Incr Cost	$\text{Discount}(c_medicamento2+dg_sia_dmt2+dg_medico_pbh+dg_enferm_pbh+dg_acs_pbh+dg_ass_pbh+dg_tss_pbh+dg_tsupss_pbh;5\%;_stage)$
Final Cost	$0,5 * (\text{Discount}(c_medicamento2+dg_sia_dmt2+dg_medico_pbh+dg_enferm_pbh+dg_acs_pbh+dg_ass_pbh+dg_tss_pbh+dg_tsupss_pbh;5\%;_stage))$
Init Effectiveness	$0,5 * (\text{Discount}(1;5\%;_stage))$
Incr Effectiveness	$\text{Discount}(1;5\%;_stage)$
Final Effectiveness	$0,5 * (\text{Discount}(1;5\%;_stage))$

Hipoglicemia

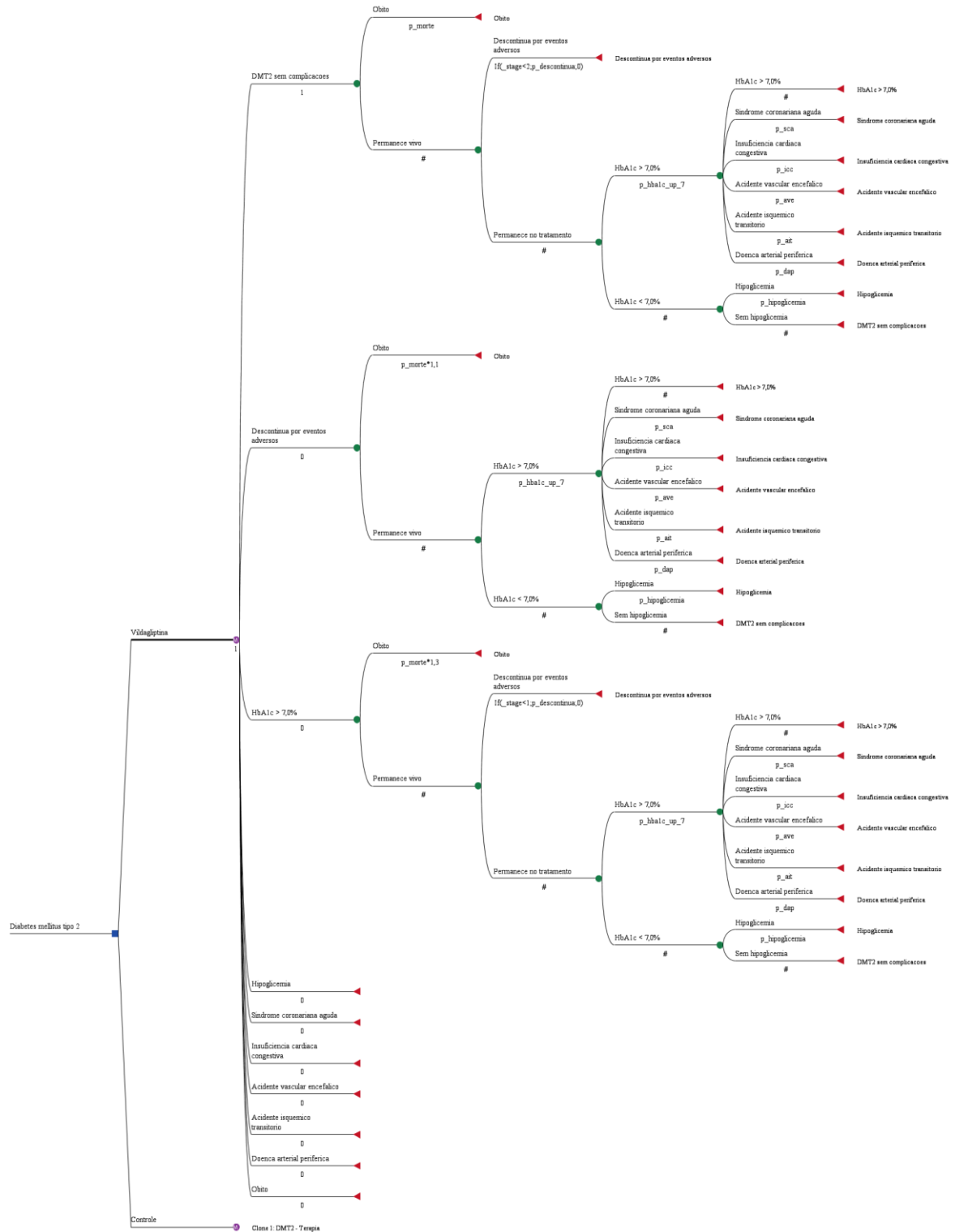
Init Cost	$0,5 * (\text{Discount}(c_medicamento+dg_sia_dmt2+dg_aih_hipoglicemia+dg_sia_hipoglicemia+dg_medico_pbh+dg_enferm_pbh+dg_acs_pbh+dg_ass_pbh+dg_tss_pbh+dg_tsupss_pbh;5\%;_stage))$
Incr Cost	$\text{Discount}(c_medicamento+dg_sia_dmt2+dg_aih_hipoglicemia+dg_sia_hipoglicemia+dg_medico_pbh+dg_enferm_pbh+dg_acs_pbh+dg_ass_pbh+dg_tss_pbh+dg_tsupss_pbh;5\%;_stage)$
Final Cost	$0,5 * (\text{Discount}(c_medicamento+dg_sia_dmt2+dg_aih_hipoglicemia+dg_sia_hipoglicemia+dg_medico_pbh+dg_enferm_pbh+dg_acs_pbh+dg_ass_pbh+dg_tss_pbh+dg_tsupss_pbh;5\%;_stage))$
Init Effectiveness	$0,5 * (\text{Discount}(0;5\%;_stage))$
Incr Effectiveness	$\text{Discount}(0;5\%;_stage)$
Final Effectiveness	$0,5 * (\text{Discount}(0;5\%;_stage))$

Obito

Init Cost	$0,5 * (\text{Discount}(c_medicamento+dg_sia_dmt2+dg_aih_dmt2+dg_medico_pbh+dg_enferm_pbh+dg_acs_pbh+dg_ass_pbh+dg_tss_pbh+dg_tsupss_pbh;5\%;_stage))$
Incr Cost	$\text{Discount}(c_medicamento+dg_sia_dmt2+dg_aih_dmt2+dg_medico_pbh+dg_enferm_pbh+dg_acs_pbh+dg_ass_pbh+dg_tss_pbh+dg_tsupss_pbh;5\%;_stage)$
Final Cost	$0,5 * (\text{Discount}(c_medicamento+dg_sia_dmt2+dg_aih_dmt2+dg_medico_pbh+dg_enferm_pbh+dg_acs_pbh+dg_ass_pbh+dg_tss_pbh+dg_tsupss_pbh;5\%;_stage))$
Init Effectiveness	$0,5 * (\text{Discount}(0;5\%;_stage))$
Incr Effectiveness	$\text{Discount}(0;5\%;_stage)$
Final Effectiveness	$0,5 * (\text{Discount}(0;5\%;_stage))$

APÊNDICE B

Modelo de Markov para avaliação de vildagliptina associada a metformina em comparação a outras associações com metformina



VARIÁVEIS

Nome	Definição na raiz	Limite inferior	Limite superior	Definição no nó Vildagliptina	Definição no nó Controle
c_medicamento		0	0	c_vildagliptina+c_metformina	c_qualquer+c_metformina
c_medicamento2		0	0	c_vildagliptina+c_metformina2	c_qualquer+c_metformina2
c_metformina	dg_metformina*2*365,25	0	0		
c_metformina2	dg_metformina*3*365,25	0	0		
c_qualquer	dg_qualquer*365,25	0	0		
c_vildagliptina	dg_vildagliptina*2*365,25	0	0		
p_ait		0	0	p_ait_vildagliptina	p_ait_qualquer
p_ait_qualquer	beta_ait_qualquer	0	0,022		
p_ait_vildagliptina	0/295	0	0,0155		
p_ave		0	0	p_ave_vildagliptina	p_ave_qualquer
p_ave_qualquer	beta_ave_qualquer	0,0027	0,0104		
p_ave_vildagliptina	beta_ave_vildagliptina	0	0,0037		
p_dap		0	0	p_dap_vildagliptina	p_dap_qualquer
p_dap_qualquer	beta_dap_qualquer	0	0,0045		
p_dap_vildagliptina	0/1389	0	0,0033		
p_descontinua		0	0	p_descontinua_vildagliptina	p_descontinua_qualquer
p_descontinua_qualquer	beta_descontinua_qualquer	0,0601	0,0834		
p_descontinua_vildagliptina	beta_descontinua_vildagliptina	0,0444	0,0648		
p_hba1c_up_7		0	0	p_hba1c_up_7_vildagliptina	p_hba1c_up_7_qualquer
p_hba1c_up_7_qualquer	beta_hba1c_up_7_qualquer	0,6378	0,7198		
p_hba1c_up_7_vildagliptina	beta_hba1c_up_7_vildagliptina	0,6628	0,7416		
p_hipoglicemia		0	0	p_hipoglicemia_vildagliptina	p_hipoglicemia_qualquer
p_hipoglicemia_qualquer	beta_hipoglicemia_qualquer	0,097	0,1234		
p_hipoglicemia_vildagliptina	beta_hipoglicemia_vildagliptina	0,0095	0,0195		
p_icc		0	0	p_icc_vildagliptina	p_icc_qualquer
p_icc_qualquer	beta_icc_qualquer	0	0,0056		
p_icc_vildagliptina	beta_icc_vildagliptina	0	0,0056		
p_morte		0	0	t_morte_vildagliptina[_stage]	t_morte_qualquer[_stage]
p_sca		0	0	p_sca_vildagliptina	p_sca_qualquer
p_sca_qualquer	beta_sca_qualquer	0,0023	0,0096		
p_sca_vildagliptina	beta_sca_vildagliptina	0,0014	0,008		

DISTRIBUIÇÕES

Tipo	Nome	Param 1	Param 2	Legenda
Gama	dg_aih_hipoglicemia	$(63,84440559^2)/(66,58523614^2)$	$63,84440559/(66,58523614^2)$	Param 1 = alfa; Param 2 = lambda
Gama	dg_sia_hipoglicemia	$(30,92054817^2)/(47,4956477^2)$	$30,92054817/(47,4956477^2)$	Param 1 = alfa; Param 2 = lambda
Gama	dg_aih_dmt2	$(486,0845753^2)/(683,5811375^2)$	$486,0845753/(683,5811375^2)$	Param 1 = alfa; Param 2 = lambda
Gama	dg_sia_dmt2	$(26,21621772^2)/(50,40721679^2)$	$26,21621772/(50,40721679^2)$	Param 1 = alfa; Param 2 = lambda
Gama	dg_vildagliptina	$((1,917064618)^2)/(0,040724779^2)$	$(1,917064618)/(0,040724779^2)$	Param 1 = alfa; Param 2 = lambda
Gama	dg_metformina	$(0,0580450115402713^2)/(0,0132526903937702^2)$	$0,0580450115402713/(0,0132526903937702^2)$	Param 1 = alfa; Param 2 = lambda
Gama	dg_medico_pbh	$(2725,51721779619^2)/(1320,81495431215^2)$	$2725,51721779619/(1320,81495431215^2)$	Param 1 = alfa; Param 2 = lambda
Gama	dg_enferm_pbh	$(767,508323306142^2)/(288,888105495342^2)$	$767,508323306142/(288,888105495342^2)$	Param 1 = alfa; Param 2 = lambda
Gama	dg_acs_pbh	$(185,3711854473^2)/(29,9127917841586^2)$	$185,3711854473/(29,9127917841586^2)$	Param 1 = alfa; Param 2 = lambda
Gama	dg_ass_pbh	$(317,785147415939^2)/(127,321263419109^2)$	$317,785147415939/(127,321263419109^2)$	Param 1 = alfa; Param 2 = lambda
Gama	dg_tss_pbh	$(277,200966159431^2)/(90,6143854981368^2)$	$277,200966159431/(90,6143854981368^2)$	Param 1 = alfa; Param 2 = lambda
Gama	dg_tsupss_pbh	$(617,847956467666^2)/(283,725413857197^2)$	$617,847956467666/(283,725413857197^2)$	Param 1 = alfa; Param 2 = lambda
Gama	dg_aih_sca	$(3773,60335896521^2)/(4356,00498560285^2)$	$3773,60335896521/(4356,00498560285^2)$	Param 1 = alfa; Param 2 = lambda
Gama	dg_aih_icc	$(1552,10029749786^2)/(3872,15659258378^2)$	$1552,10029749786/(3872,15659258378^2)$	Param 1 = alfa; Param 2 = lambda
Gama	dg_aih_ave	$(1215,77294434896^2)/(2253,40375041764^2)$	$1215,77294434896/(2253,40375041764^2)$	Param 1 = alfa; Param 2 = lambda
Gama	dg_aih_ait	$(953,170687155333^2)/(1868,61365126087^2)$	$953,170687155333/(1868,61365126087^2)$	Param 1 = alfa; Param 2 = lambda
Gama	dg_aih_dap	$(2526,94035479044^2)/(2945,40806033152^2)$	$2526,94035479044/(2945,40806033152^2)$	Param 1 = alfa; Param 2 = lambda
Gama	dg_sia_sca	$(304,303791195229^2)/(264,227271122476^2)$	$304,303791195229/(264,227271122476^2)$	Param 1 = alfa; Param 2 = lambda
Gama	dg_sia_icc	$(117,219724111579^2)/(258,499774995417^2)$	$117,219724111579/(258,499774995417^2)$	Param 1 = alfa; Param 2 = lambda
Gama	dg_sia_ave	$(44,1113329165532^2)/(59,3957997241549^2)$	$44,1113329165532/(59,3957997241549^2)$	Param 1 = alfa; Param 2 = lambda
Gama	dg_sia_ait	$(32,6335323539859^2)/(37,1391598834617^2)$	$32,6335323539859/(37,1391598834617^2)$	Param 1 = alfa; Param 2 = lambda
Gama	dg_sia_dap	$(52,947521060202^2)/(78,7163820955905^2)$	$52,947521060202/(78,7163820955905^2)$	Param 1 = alfa; Param 2 = lambda
Gama	dg_qualquer	$(0,405351309^2)/(0,060766809^2)$	$0,405351309/(0,060766809^2)$	Param 1 = alfa; Param 2 = lambda
Beta	beta_hba1c_up_7_vildagliptina	$((0,703704^2)^*(1-0,703704)/(0,455301^2))$	$(0,703704*(1-0,703704)/(0,455301^2))-((0,703704^2)^*(1-0,703704)/(0,455301^2))$	Param 1 = alfa; Param 2 = beta
Beta	beta_hipoglicemia_vildagliptina	$((0,013674^2)^*(1-0,013674)/(0,119490^2))$	$(0,013674*(1-0,013674)/(0,119490^2))-((0,013674^2)^*(1-0,013674)/(0,119490^2))$	Param 1 = alfa; Param 2 = beta
Beta	beta_descontinua_vildagliptina	$((0,053712^2)^*(1-0,053712)/(0,226781^2))$	$(0,053712*(1-0,053712)/(0,226781^2))-((0,053712^2)^*(1-0,053712)/(0,226781^2))$	Param 1 = alfa; Param 2 = beta
Beta	beta_sca_vildagliptina	$((0,003563^2)^*(1-0,003563)/(0,069092^2))$	$(0,003563*(1-0,003563)/(0,069092^2))-((0,003563^2)^*(1-0,003563)/(0,069092^2))$	Param 1 = alfa; Param 2 = beta
Beta	beta_icc_vildagliptina	$((0,001440^2)^*(1-0,001440)/(0,053242^2))$	$(0,001440*(1-0,001440)/(0,053242^2))-((0,001440^2)^*(1-0,001440)/(0,053242^2))$	Param 1 = alfa; Param 2 = beta
Beta	beta_ave_vildagliptina	$((0,000594^2)^*(1-0,000594)/(0,038733^2))$	$(0,000594*(1-0,000594)/(0,038733^2))-((0,000594^2)^*(1-0,000594)/(0,038733^2))$	Param 1 = alfa; Param 2 = beta
Beta	beta_ait_vildagliptina	$((0,000001^2)^*(1-0,000001)/(0,067914^2))$	$(0,000001*(1-0,000001)/(0,067914^2))-((0,000001^2)^*(1-0,000001)/(0,067914^2))$	Param 1 = alfa; Param 2 = beta
Beta	beta_dap_vildagliptina	$((0,000001^2)^*(1-0,000001)/(0,031375^2))$	$(0,000001*(1-0,000001)/(0,031375^2))-((0,000001^2)^*(1-0,000001)/(0,031375^2))$	Param 1 = alfa; Param 2 = beta
Beta	beta_hba1c_up_7_qualquer	$((0,680162^2)^*(1-0,680162)/(0,464934^2))$	$(0,680162*(1-0,680162)/(0,464934^2))-((0,680162^2)^*(1-0,680162)/(0,464934^2))$	Param 1 = alfa; Param 2 = beta

Beta	beta_hipoglicemia_qualquer	$((0,109462^2)^*(1-0,109462)/(0,312710^2))$	$(0,109462*(1-0,109462)/(0,312710^2))-((0,109462^2)^*(1-0,109462)/(0,312710^2))$	Param 1 = alfa; Param 2 = beta
Beta	beta_descontinua_qualquer	$((0,070896^2)^*(1-0,070896)/(0,257446^2))$	$(0,070896*(1-0,070896)/(0,257446^2))-((0,070896^2)^*(1-0,070896)/(0,257446^2))$	Param 1 = alfa; Param 2 = beta
Beta	beta_sca_qualquer	$((0,004811^2)^*(1-0,004811)/(0,075942^2))$	$(0,004811*(1-0,004811)/(0,075942^2))-((0,004811^2)^*(1-0,004811)/(0,075942^2))$	Param 1 = alfa; Param 2 = beta
Beta	beta_icc_qualquer	$((0,001446^2)^*(1-0,001446)/(0,053127^2))$	$(0,001446*(1-0,001446)/(0,053127^2))-((0,001446^2)^*(1-0,001446)/(0,053127^2))$	Param 1 = alfa; Param 2 = beta
Beta	beta_ave_qualquer	$((0,005412^2)^*(1-0,005412)/(0,080103^2))$	$(0,005412*(1-0,005412)/(0,080103^2))-((0,005412^2)^*(1-0,005412)/(0,080103^2))$	Param 1 = alfa; Param 2 = beta
Beta	beta_ait_qualquer	$((0,003571^2)^*(1-0,003571)/(0,093911^2))$	$(0,003571*(1-0,003571)/(0,093911^2))-((0,003571^2)^*(1-0,003571)/(0,093911^2))$	Param 1 = alfa; Param 2 = beta
Beta	beta_dap_qualquer	$((0,000723^2)^*(1-0,000723)/(0,042691^2))$	$(0,000723*(1-0,000723)/(0,042691^2))-((0,000723^2)^*(1-0,000723)/(0,042691^2))$	Param 1 = alfa; Param 2 = beta

TABELAS

Ciclo	<u>t_morte_vildagliptina</u>	<u>t_morte_qualquer</u>
1	0.009682907	0.013069
2	0.010368942	0.013995
3	0.011109087	0.014994
4	0.011926827	0.016097
5	0.012843839	0.017335
6	0.013879438	0.018733
7	0.015035465	0.020293
8	0.016285759	0.021981
9	0.017643728	0.023813
10	0.019161901	0.025862
11	0.020867086	0.028164
12	0.022757816	0.030716
13	0.024793831	0.033464
14	0.026985442	0.036422
15	0.029400077	0.039681
16	0.032072335	0.043287
17	0.035004816	0.047245
18	0.038158852	0.051502
19	1.0	1.0

CÁLCULOS NOS ESTADOS DE TRANSIÇÃO**DMT2 sem complicacoes**

Init Cost	$0,5 * (\text{Discount}(c_medicamento+dg_sia_dmt2+dg_medico_pbh+dg_enferm_pbh+dg_acs_pbh+dg_ass_pbh+dg_tss_pbh+dg_tsupss_pbh;5\%;_stage))$
Incr Cost	$\text{Discount}(c_medicamento+dg_sia_dmt2+dg_medico_pbh+dg_enferm_pbh+dg_acs_pbh+dg_ass_pbh+dg_tss_pbh+dg_tsupss_pbh;5\%;_stage)$
Final Cost	$0,5 * (\text{Discount}(c_medicamento+dg_sia_dmt2+dg_medico_pbh+dg_enferm_pbh+dg_acs_pbh+dg_ass_pbh+dg_tss_pbh+dg_tsupss_pbh;5\%;_stage))$
Init Effectiveness	$0,5 * (\text{Discount}(1;5\%;_stage))$
Incr Effectiveness	$\text{Discount}(1;5\%;_stage)$
Final Effectiveness	$0,5 * (\text{Discount}(1;5\%;_stage))$

Descontinua por eventos adversos

Init Cost	$0,5 * (\text{Discount}(c_medicamento+dg_sia_dmt2+dg_aih_dmt2+dg_medico_pbh+dg_enferm_pbh+dg_acs_pbh+dg_ass_pbh+dg_tss_pbh+dg_tsupss_pbh;5\%;_stage))$
Incr Cost	$\text{Discount}(c_medicamento+dg_sia_dmt2+dg_aih_dmt2+dg_medico_pbh+dg_enferm_pbh+dg_acs_pbh+dg_ass_pbh+dg_tss_pbh+dg_tsupss_pbh;5\%;_stage)$
Final Cost	$0,5 * (\text{Discount}(c_medicamento+dg_sia_dmt2+dg_aih_dmt2+dg_medico_pbh+dg_enferm_pbh+dg_acs_pbh+dg_ass_pbh+dg_tss_pbh+dg_tsupss_pbh;5\%;_stage))$
Init Effectiveness	$0,5 * (\text{Discount}(1;5\%;_stage))$
Incr Effectiveness	$\text{Discount}(1;5\%;_stage)$
Final Effectiveness	$0,5 * (\text{Discount}(1;5\%;_stage))$

HbA1c > 7,0%

Init Cost	$0,5 * (\text{Discount}(c_medicamento2+dg_sia_dmt2+dg_medico_pbh+dg_enferm_pbh+dg_acs_pbh+dg_ass_pbh+dg_tss_pbh+dg_tsupss_pbh;5\%;_stage))$
Incr Cost	$\text{Discount}(c_medicamento2+dg_sia_dmt2+dg_medico_pbh+dg_enferm_pbh+dg_acs_pbh+dg_ass_pbh+dg_tss_pbh+dg_tsupss_pbh;5\%;_stage)$
Final Cost	$0,5 * (\text{Discount}(c_medicamento2+dg_sia_dmt2+dg_medico_pbh+dg_enferm_pbh+dg_acs_pbh+dg_ass_pbh+dg_tss_pbh+dg_tsupss_pbh;5\%;_stage))$
Init Effectiveness	$0,5 * (\text{Discount}(1;5\%;_stage))$
Incr Effectiveness	$\text{Discount}(1;5\%;_stage)$
Final Effectiveness	$0,5 * (\text{Discount}(1;5\%;_stage))$

Hipoglicemia

Init Cost	$0,5 * (\text{Discount}(c_medicamento+dg_sia_dmt2+dg_aih_hipoglicemia+dg_sia_hipoglicemia+dg_medico_pbh+dg_enferm_pbh+dg_acs_pbh+dg_ass_pbh+dg_tss_pbh+dg_tsupss_pbh;5\%;_stage))$
Incr Cost	$\text{Discount}(c_medicamento+dg_sia_dmt2+dg_aih_hipoglicemia+dg_sia_hipoglicemia+dg_medico_pbh+dg_enferm_pbh+dg_acs_pbh+dg_ass_pbh+dg_tss_pbh+dg_tsupss_pbh;5\%;_stage)$
Final Cost	$0,5 * (\text{Discount}(c_medicamento+dg_sia_dmt2+dg_aih_hipoglicemia+dg_sia_hipoglicemia+dg_medico_pbh+dg_enferm_pbh+dg_acs_pbh+dg_ass_pbh+dg_tss_pbh+dg_tsupss_pbh;5\%;_stage))$
Init Effectiveness	$0,5 * (\text{Discount}(0;5\%;_stage))$
Incr Effectiveness	$\text{Discount}(0;5\%;_stage)$
Final Effectiveness	$0,5 * (\text{Discount}(0;5\%;_stage))$

Síndrome coronariana aguda

Init Cost	$0,5 * (\text{Discount}(c_medicamento+dg_sia_dmt2+dg_aih_sca+dg_sia_sca+dg_medico_pbh+dg_enferm_pbh+dg_acs_pbh+dg_ass_pbh+dg_tss_pbh+dg_tsupss_pbh;5\%;_stage))$
Incr Cost	$\text{Discount}(c_medicamento+dg_sia_dmt2+dg_aih_sca+dg_sia_sca+dg_medico_pbh+dg_enferm_pbh+dg_acs_pbh+dg_ass_pbh+dg_tss_pbh+dg_tsupss_pbh;5\%;_stage)$
Final Cost	$0,5 * (\text{Discount}(c_medicamento+dg_sia_dmt2+dg_aih_sca+dg_sia_sca+dg_medico_pbh+dg_enferm_pbh+dg_acs_pbh+dg_ass_pbh+dg_tss_pbh+dg_tsupss_pbh;5\%;_stage))$
Init Effectiveness	$0,5 * (\text{Discount}(0;5\%;_stage))$
Incr Effectiveness	$\text{Discount}(0;5\%;_stage)$
Final Effectiveness	$0,5 * (\text{Discount}(0;5\%;_stage))$

Insuficiencia cardiaca congestiva

Init Cost	$0,5 * (\text{Discount}(c_medicamento+dg_sia_dmt2+dg_aih_icc+dg_sia_icc+dg_medico_pbh+dg_enferm_pbh+dg_acs_pbh+dg_ass_pbh+dg_tss_pbh+dg_tsupss_pbh;5\%;_stage))$
Incr Cost	$\text{Discount}(c_medicamento+dg_sia_dmt2+dg_aih_icc+dg_sia_icc+dg_medico_pbh+dg_enferm_pbh+dg_acs_pbh+dg_ass_pbh+dg_tss_pbh+dg_tsupss_pbh;5\%;_stage)$
Final Cost	$0,5 * (\text{Discount}(c_medicamento+dg_sia_dmt2+dg_aih_icc+dg_sia_icc+dg_medico_pbh+dg_enferm_pbh+dg_acs_pbh+dg_ass_pbh+dg_tss_pbh+dg_tsupss_pbh;5\%;_stage))$
Init Effectiveness	$0,5 * (\text{Discount}(0;5\%;_stage))$
Incr Effectiveness	$\text{Discount}(0;5\%;_stage)$
Final Effectiveness	$0,5 * (\text{Discount}(0;5\%;_stage))$

Acidente vascular encefálico

Init Cost	$0,5 * (\text{Discount}(c_medicamento+dg_sia_dmt2+dg_aih_ave+dg_sia_ave+dg_medico_pbh+dg_enferm_pbh+dg_acs_pbh+dg_ass_pbh+dg_tss_pbh+dg_tsupss_pbh;5\%;_stage))$
Incr Cost	$\text{Discount}(c_medicamento+dg_sia_dmt2+dg_aih_ave+dg_sia_ave+dg_medico_pbh+dg_enferm_pbh+dg_acs_pbh+dg_ass_pbh+dg_tss_pbh+dg_tsupss_pbh;5\%;_stage)$
Final Cost	$0,5 * (\text{Discount}(c_medicamento+dg_sia_dmt2+dg_aih_ave+dg_sia_ave+dg_medico_pbh+dg_enferm_pbh+dg_acs_pbh+dg_ass_pbh+dg_tss_pbh+dg_tsupss_pbh;5\%;_stage))$
Init Effectiveness	$0,5 * (\text{Discount}(0;5\%;_stage))$
Incr Effectiveness	$\text{Discount}(0;5\%;_stage)$
Final Effectiveness	$0,5 * (\text{Discount}(0;5\%;_stage))$

Acidente isquémico transitorio

Init Cost	$0,5 * (\text{Discount}(c_medicamento+dg_sia_dmt2+dg_aih_ait+dg_sia_ait+dg_medico_pbh+dg_enferm_pbh+dg_acs_pbh+dg_ass_pbh+dg_tss_pbh+dg_tsupss_pbh;5\%;_stage))$
Incr Cost	$\text{Discount}(c_medicamento+dg_sia_dmt2+dg_aih_ait+dg_sia_ait+dg_medico_pbh+dg_enferm_pbh+dg_acs_pbh+dg_ass_pbh+dg_tss_pbh+dg_tsupss_pbh;5\%;_stage)$
Final Cost	$0,5 * (\text{Discount}(c_medicamento+dg_sia_dmt2+dg_aih_ait+dg_sia_ait+dg_medico_pbh+dg_enferm_pbh+dg_acs_pbh+dg_ass_pbh+dg_tss_pbh+dg_tsupss_pbh;5\%;_stage))$
Init Effectiveness	$0,5 * (\text{Discount}(0;5\%;_stage))$
Incr Effectiveness	$\text{Discount}(0;5\%;_stage)$
Final Effectiveness	$0,5 * (\text{Discount}(0;5\%;_stage))$

Doença arterial periferica

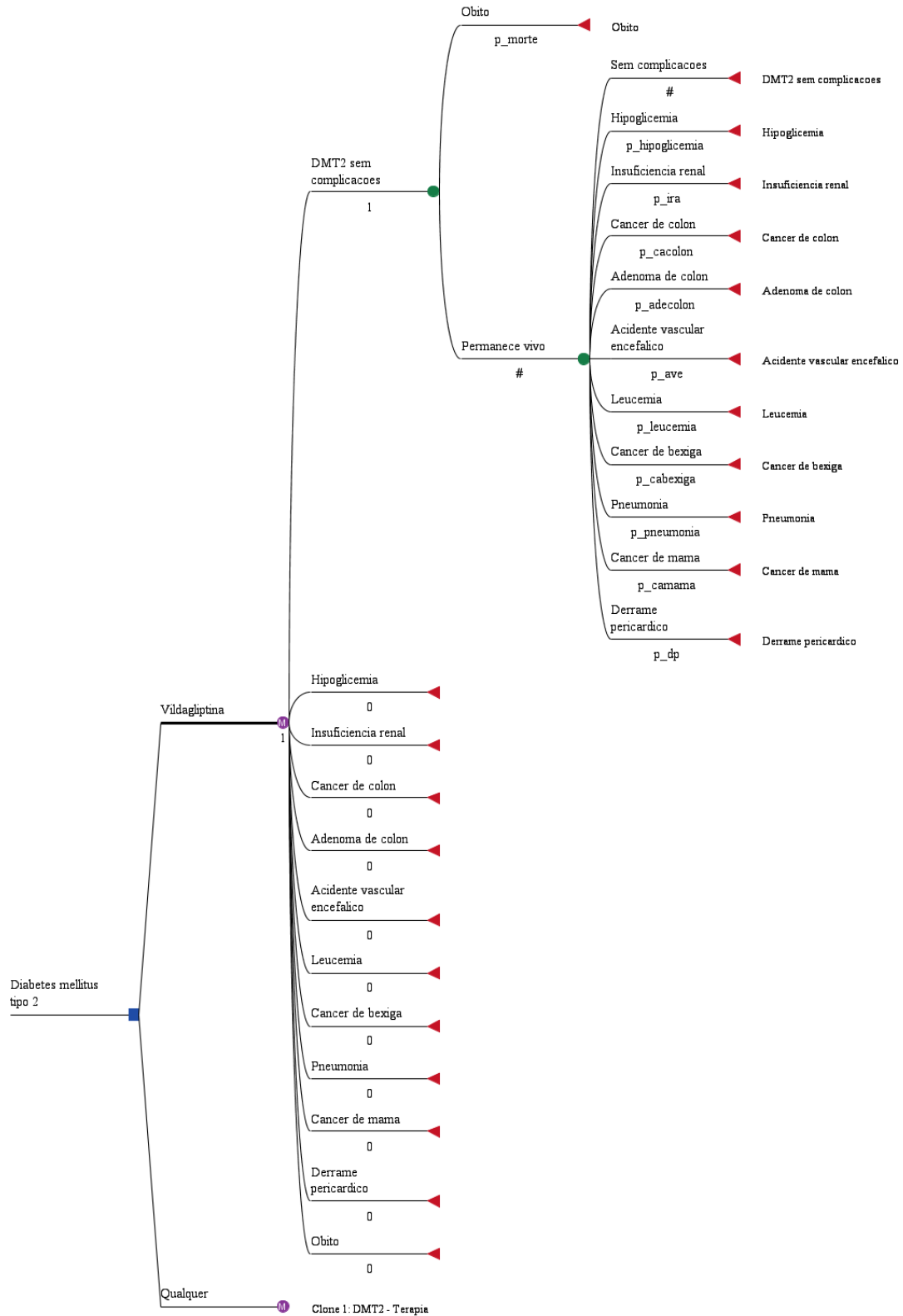
Init Cost	$0,5 * (\text{Discount}(c_medicamento+dg_sia_dmt2+dg_aih_dap+dg_sia_dap+dg_medico_pbh+dg_enferm_pbh+dg_acs_pbh+dg_ass_pbh+dg_tss_pbh+dg_tsupss_pbh;5\%;_stage))$
Incr Cost	$\text{Discount}(c_medicamento+dg_sia_dmt2+dg_aih_dap+dg_sia_dap+dg_medico_pbh+dg_enferm_pbh+dg_acs_pbh+dg_ass_pbh+dg_tss_pbh+dg_tsupss_pbh;5\%;_stage)$
Final Cost	$0,5 * (\text{Discount}(c_medicamento+dg_sia_dmt2+dg_aih_dap+dg_sia_dap+dg_medico_pbh+dg_enferm_pbh+dg_acs_pbh+dg_ass_pbh+dg_tss_pbh+dg_tsupss_pbh;5\%;_stage))$
Init Effectiveness	$0,5 * (\text{Discount}(0;5\%;_stage))$
Incr Effectiveness	$\text{Discount}(0;5\%;_stage)$
Final Effectiveness	$0,5 * (\text{Discount}(0;5\%;_stage))$

Obito

Init Cost	$0,5 * (\text{Discount}(c_medicamento+dg_sia_dmt2+dg_aih_dmt2+dg_medico_pbh+dg_enferm_pbh+dg_acs_pbh+dg_ass_pbh+dg_tss_pbh+dg_tsupss_pbh;5\%;_stage))$
Incr Cost	$\text{Discount}(c_medicamento+dg_sia_dmt2+dg_aih_dmt2+dg_medico_pbh+dg_enferm_pbh+dg_acs_pbh+dg_ass_pbh+dg_tss_pbh+dg_tsupss_pbh;5\%;_stage)$
Final Cost	$0,5 * (\text{Discount}(c_medicamento+dg_sia_dmt2+dg_aih_dmt2+dg_medico_pbh+dg_enferm_pbh+dg_acs_pbh+dg_ass_pbh+dg_tss_pbh+dg_tsupss_pbh;5\%;_stage))$
Init Effectiveness	$0,5 * (\text{Discount}(0;5\%;_stage))$
Incr Effectiveness	$\text{Discount}(0;5\%;_stage)$
Final Effectiveness	$0,5 * (\text{Discount}(0;5\%;_stage))$

APÊNDICE C

Modelo de Markov baseado em dados de estudos observacionais para avaliar tratamentos duplos contendo vildagliptina comparados a outros tratamentos duplos



VARIÁVEIS

Nome	Definição na raiz	Limite inferior	Limite superior	Definição no nó Vildagliptina	Definição no nó Qualquer
c_medicamento		0	0	c_vildagliptina+c_metformina	c_qualquer+c_metformina
c_metformina	dg_metformina*3*365,25	0	0		
c_qualquer	dg_qualquer*365,25	0	0		
c_vildagliptina	dg_vildagliptina*2*365,25	0	0		
p_adecolon		0	0	p_adecolon_vildagliptina	p_adecolon_qualquer
p_adecolon_qualquer	0/1000	0	0,000081		
p_adecolon_vildagliptina	beta_adecolon_vildagliptina	0,000008	0,000119		
p_ave		0	0	p_ave_vildagliptina	p_ave_qualquer
p_ave_qualquer	beta_ave_qualquer	0,000018	0,000272		
p_ave_vildagliptina	beta_ave_vildagliptina	0,000008	0,000119		
p_cabexiga		0	0	p_cabexiga_vildagliptina	p_cabexiga_qualquer
p_cabexiga_qualquer	0/1000	0	0,000081		
p_cabexiga_vildagliptina	beta_cabexiga_vildagliptina	0,000008	0,000119		
p_cacolon		0	0	p_cacolon_vildagliptina	p_cacolon_qualquer
p_cacolon_qualquer	beta_cacolon_qualquer	0,00002	0,00018		
p_cacolon_vildagliptina	beta_cacolon_vildagliptina	0,000008	0,000119		
p_camama		0	0	p_capulmao_vildagliptina	p_capulmao_qualquer
p_camama_qualquer	beta_capulmao_qualquer	0,00002	0,00018		
p_camama_vildagliptina	0/1000	0	0,000185		
p_dp		0	0	p_dp_vildagliptina	p_dp_qualquer
p_dp_qualquer	beta_dp_qualquer	0,000018	0,000272		
p_dp_vildagliptina	0/1000	0	0,000185		
p_hipoglicemia		0	0	p_hipoglicemia_vildagliptina	p_hipoglicemia_qualquer
p_hipoglicemia_qualquer	beta_hipoglicemia_qualquer	0,0101	0,0135		
p_hipoglicemia_vildagliptina	beta_hipoglicemia_vildagliptina	0,002	0,0032		
p_ira		0	0	p_ira_vildagliptina	p_ira_qualquer
p_ira_qualquer	0/1000	0	0,000081		
p_ira_vildagliptina	beta_ira_vildagliptina	0,000008	0,000119		
p_leucemia		0	0	p_leucemia_vildagliptina	p_leucemia_qualquer

p_leucemia_qualquer	beta_leucemia_qualquer	0,00002	0,00018		
p_leucemia_vildagliptina	beta_leucemia_vildagliptina	0,000008	0,000119		
p_morte		0	0	t_morte_vildagliptina[_stage]	t_morte_qualquer[_stage]
p_perdavisual		0	0	p_perdavisual_vildagliptina	p_perdavisual_qualquer
p_perdavisual_qualquer	0,032/1000	0,000018	0,000272		
p_perdavisual_vildagliptina	0/1000	0	0,000185		
p_pneumonia		0	0	p_pneumonia_vildagliptina	p_pneumonia_qualquer
p_pneumonia_qualquer	beta_pneumonia_qualquer	0,00002	0,00018		
p_pneumonia_vildagliptina	0/1000	0	0,000185		

DISTRIBUIÇÕES

Tipo	Nome	Param 1	Param 2	Legenda
Gama	dg_aih_hipoglicemia	$(63,84440559^2)/(66,58523614^2)$	63,84440559/(66,58523614^2)	Param 1 = alfa; Param 2 = lambda
Gama	dg_sia_hipoglicemia	$(30,92054817^2)/(47,4956477^2)$	30,92054817/(47,4956477^2)	Param 1 = alfa; Param 2 = lambda
Gama	dg_aih_dmt2	$(486,0845753^2)/(683,5811375^2)$	486,0845753/(683,5811375^2)	Param 1 = alfa; Param 2 = lambda
Gama	dg_sia_dmt2	$(26,21621772^2)/(50,40721679^2)$	26,21621772/(50,40721679^2)	Param 1 = alfa; Param 2 = lambda
Gama	dg_vildagliptina	$(1,917064618^2)/(0,040724779^2)$	1,917064618/(0,040724779^2)	Param 1 = alfa; Param 2 = lambda
Gama	dg_metformina	$(0,0580450115402713^2)/(0,0132526903937702^2)$	0,0580450115402713/(0,0132526903937702^2)	Param 1 = alfa; Param 2 = lambda
Gama	dg_medico_pbh	$(2725,51721779619^2)/(1320,81495431215^2)$	2725,51721779619/(1320,81495431215^2)	Param 1 = alfa; Param 2 = lambda
Gama	dg_enferm_pbh	$(767,508323306142^2)/(288,888105495342^2)$	767,508323306142/(288,888105495342^2)	Param 1 = alfa; Param 2 = lambda
Gama	dg_acs_pbh	$(185,3711854473^2)/(29,9127917841586^2)$	185,3711854473/(29,9127917841586^2)	Param 1 = alfa; Param 2 = lambda
Gama	dg_ass_pbh	$(317,785147415939^2)/(127,321263419109^2)$	317,785147415939/(127,321263419109^2)	Param 1 = alfa; Param 2 = lambda
Gama	dg_tss_pbh	$(277,200966159431^2)/(90,6143854981368^2)$	277,200966159431/(90,6143854981368^2)	Param 1 = alfa; Param 2 = lambda
Gama	dg_tsupss_pbh	$(617,847956467666^2)/(283,725413857197^2)$	617,847956467666/(283,725413857197^2)	Param 1 = alfa; Param 2 = lambda
Gama	dg_aih_cacolon	$(1157,02661818378^2)/(1387,5311310831^2)$	1157,02661818378/(1387,5311310831^2)	Param 1 = alfa; Param 2 = lambda
Gama	dg_aih_adecolon	$(3481,83684210525^2)/(2728,3168956965^2)$	3481,83684210525/(2728,3168956965^2)	Param 1 = alfa; Param 2 = lambda
Gama	dg_aih_ave	$(1215,77294434896^2)/(2253,40375041764^2)$	1215,77294434896/(2253,40375041764^2)	Param 1 = alfa; Param 2 = lambda
Gama	dg_aih_leucemia	$(2494,54756880734^2)/(3895,41071451795^2)$	(2494,54756880734)/(3895,41071451795^2)	Param 1 = alfa; Param 2 = lambda
Gama	dg_aih_cabexiga	$(1227,46883187211^2)/(1865,38612797172^2)$	1227,46883187211/(1865,38612797172^2)	Param 1 = alfa; Param 2 = lambda
Gama	dg_sia_cacolon	$(915,883167562314^2)/(900,343414763266^2)$	915,883167562314/(900,343414763266^2)	Param 1 = alfa; Param 2 = lambda
Gama	dg_sia_adecolon	$(132,28647966931^2)/(55,337797671241^2)$	132,28647966931/(55,337797671241^2)	Param 1 = alfa; Param 2 = lambda
Gama	dg_sia_ave	$(44,1113329165532^2)/(59,3957997241549^2)$	44,1113329165532/(59,3957997241549^2)	Param 1 = alfa; Param 2 = lambda
Gama	dg_sia_leucemia	$(168,053487654321^2)/(149,883448788219^2)$	168,053487654321/(149,883448788219^2)	Param 1 = alfa; Param 2 = lambda
Gama	dg_sia_cabexiga	$(318,647383549529^2)/(409,019850056282^2)$	318,647383549529/(409,019850056282^2)	Param 1 = alfa; Param 2 = lambda
Gama	dg_qualquer	$(1,908200456^2)/(0,00983695^2)$	1,908200456/(0,00983695^2)	Param 1 = alfa; Param 2 = lambda
Gama	dg_aih_ira	$(1835,32421773652^2)/(3529,59552552579^2)$	1835,32421773652/(3529,59552552579^2)	Param 1 = alfa; Param 2 = lambda
Gama	dg_sia_ira	$(62,8281318681318^2)/(171,13351884665^2)$	62,8281318681318/(171,13351884665^2)	Param 1 = alfa; Param 2 = lambda
Gama	dg_aih_pneumonia	$(1008,74746590498^2)/(1918,07503260254^2)$	1008,74746590498/(1918,07503260254^2)	Param 1 = alfa; Param 2 = lambda
Gama	dg_aih_camama	$(781,255545080106^2)/(1290,76708859192^2)$	(781,255545080106)/(1290,76708859192^2)	Param 1 = alfa; Param 2 = lambda
Gama	dg_aih_dp	$(2745,20683513838^2)/(3585,66362323095^2)$	2745,20683513838/(3585,66362323095^2)	Param 1 = alfa; Param 2 = lambda
Gama	dg_sia_pneumonia	$(26,7389422391248^2)/(40,1340219063953^2)$	26,7389422391248/(40,1340219063953^2)	Param 1 = alfa; Param 2 = lambda

Gama	dg_sia_camama	$(518,384092186775^2)/(378,098300159011^2)$	$518,384092186775/(378,098300159011^2)$	Param 1 = alfa; Param 2 = lambda
Gama	dg_sia_dp	$(44,1064495114007^2)/(52,4715337778274^2)$	$44,1064495114007/(52,4715337778274^2)$	Param 1 = alfa; Param 2 = lambda
Beta	beta_hipoglicemia_vildagliptina	$((0,002531^2)*(1-0,002531)/(0,051627^2))$	$(0,002531*(1-0,002531)/(0,051627^2))-((0,002531^2)*(1-0,002531)/(0,051627^2))$	Param 1 = alfa; Param 2 = beta
Beta	beta_ave_vildagliptina	$((0,000074^2)*(1-0,000074)/(0,000895^2))$	$(0,000074*(1-0,000074)/(0,000895^2))-((0,000074^2)*(1-0,000074)/(0,000895^2))$	Param 1 = alfa; Param 2 = beta
Beta	beta_ira_vildagliptina	$((0,000074^2)*(1-0,000074)/(0,000895^2))$	$(0,000074*(1-0,000074)/(0,000895^2))-((0,000074^2)*(1-0,000074)/(0,000895^2))$	Param 1 = alfa; Param 2 = beta
Beta	beta_cacolon_vildagliptina	$((0,000074^2)*(1-0,000074)/(0,000895^2))$	$(0,000074*(1-0,000074)/(0,000895^2))-((0,000074^2)*(1-0,000074)/(0,000895^2))$	Param 1 = alfa; Param 2 = beta
Beta	beta_adecolon_vildagliptina	$((0,000074^2)*(1-0,000074)/(0,000895^2))$	$(0,000074*(1-0,000074)/(0,000895^2))-((0,000074^2)*(1-0,000074)/(0,000895^2))$	Param 1 = alfa; Param 2 = beta
Beta	beta_leucemia_vildagliptina	$((0,000074^2)*(1-0,000074)/(0,000895^2))$	$(0,000074*(1-0,000074)/(0,000895^2))-((0,000074^2)*(1-0,000074)/(0,000895^2))$	Param 1 = alfa; Param 2 = beta
Beta	beta_cabexiga_vildagliptina	$((0,000074^2)*(1-0,000074)/(0,000895^2))$	$(0,000074*(1-0,000074)/(0,000895^2))-((0,000074^2)*(1-0,000074)/(0,000895^2))$	Param 1 = alfa; Param 2 = beta
Beta	beta_hipoglicemia_qualquer	$((0,011727^2)*(1-0,011727)/(0,107457^2))$	$(0,011727*(1-0,011727)/(0,107457^2))-((0,011727^2)*(1-0,011727)/(0,107457^2))$	Param 1 = alfa; Param 2 = beta
Beta	beta_ave_qualquer	$((0,000032^2)*(1-0,000032)/(0,002049^2))$	$(0,000032*(1-0,000032)/(0,002049^2))-((0,000032^2)*(1-0,000032)/(0,002049^2))$	Param 1 = alfa; Param 2 = beta
Beta	beta_cacolon_qualquer	$((0,000065^2)*(1-0,000065)/(0,001291^2))$	$(0,000065*(1-0,000065)/(0,001291^2))-((0,000065^2)*(1-0,000065)/(0,001291^2))$	Param 1 = alfa; Param 2 = beta
Beta	beta_leucemia_qualquer	$((0,000065^2)*(1-0,000065)/(0,001291^2))$	$(0,000065*(1-0,000065)/(0,001291^2))-((0,000065^2)*(1-0,000065)/(0,001291^2))$	Param 1 = alfa; Param 2 = beta
Beta	beta_pneumonia_qualquer	$((0,000065^2)*(1-0,000065)/(0,001291^2))$	$(0,000065*(1-0,000065)/(0,001291^2))-((0,000065^2)*(1-0,000065)/(0,001291^2))$	Param 1 = alfa; Param 2 = beta
Beta	beta_camama_qualquer	$((0,000065^2)*(1-0,000065)/(0,001291^2))$	$(0,000065*(1-0,000065)/(0,001291^2))-((0,000065^2)*(1-0,000065)/(0,001291^2))$	Param 1 = alfa; Param 2 = beta
Beta	beta_dp_qualquer	$((0,000032^2)*(1-0,000032)/(0,002049^2))$	$(0,000032*(1-0,000032)/(0,002049^2))-((0,000032^2)*(1-0,000032)/(0,002049^2))$	Param 1 = alfa; Param 2 = beta

TABELAS

Ciclo	<u>t_morte_vildagliptina</u>	<u>t_morte_qualquer</u>
1	0.012844	0.015522
2	0.013879	0.016621
3	0.015035	0.017808
4	0.016286	0.019119
5	0.017644	0.020589
6	0.019162	0.022249
7	0.020867	0.024102
8	0.022758	0.026106
9	0.024794	0.028283
10	0.026985	0.030716
11	0.0294	0.03345
12	0.032072	0.036481
13	0.035005	0.039744
14	0.038159	0.043258
15	1.0	1.0

CÁLCULOS NOS ESTADOS DE TRANSIÇÃO**DMT2 sem complicacoes**

Init Cost	$0,5 * (\text{Discount}(c_medicamento+dg_sia_dmt2+dg_medico_pbh+dg_enferm_pbh+dg_acs_pbh+dg_ass_pbh+dg_tss_pbh+dg_tsupss_pbh;5\%;_stage))$
Incr Cost	$\text{Discount}(c_medicamento+dg_sia_dmt2+dg_medico_pbh+dg_enferm_pbh+dg_acs_pbh+dg_ass_pbh+dg_tss_pbh+dg_tsupss_pbh;5\%;_stage)$
Final Cost	$0,5 * (\text{Discount}(c_medicamento+dg_sia_dmt2+dg_medico_pbh+dg_enferm_pbh+dg_acs_pbh+dg_ass_pbh+dg_tss_pbh+dg_tsupss_pbh;5\%;_stage))$
Init Effectiveness	$0,5 * (\text{Discount}(1;5\%;_stage))$
Incr Effectiveness	$\text{Discount}(1;5\%;_stage)$
Final Effectiveness	$0,5 * (\text{Discount}(1;5\%;_stage))$

Hipoglicemia

Init Cost	$0,5 * (\text{Discount}(c_medicamento+dg_sia_dmt2+dg_aih_hipoglicemia+dg_sia_hipoglicemia+dg_medico_pbh+dg_enferm_pbh+dg_acs_pbh+dg_ass_pbh+dg_tss_pbh+dg_tsupss_pbh;5\%;_stage))$
Incr Cost	$\text{Discount}(c_medicamento+dg_sia_dmt2+dg_aih_hipoglicemia+dg_sia_hipoglicemia+dg_medico_pbh+dg_enferm_pbh+dg_acs_pbh+dg_ass_pbh+dg_tss_pbh+dg_tsupss_pbh;5\%;_stage)$
Final Cost	$0,5 * (\text{Discount}(c_medicamento+dg_sia_dmt2+dg_aih_hipoglicemia+dg_sia_hipoglicemia+dg_medico_pbh+dg_enferm_pbh+dg_acs_pbh+dg_ass_pbh+dg_tss_pbh+dg_tsupss_pbh;5\%;_stage))$
Init Effectiveness	$0,5 * (\text{Discount}(0;5\%;_stage))$
Incr Effectiveness	$\text{Discount}(0;5\%;_stage)$
Final Effectiveness	$0,5 * (\text{Discount}(0;5\%;_stage))$

Insuficiencia renal

Init Cost	$0,5 * (\text{Discount}(c_medicamento+dg_sia_dmt2+dg_aih_ira+dg_sia_ira+dg_medico_pbh+dg_enferm_pbh+dg_acs_pbh+dg_ass_pbh+dg_tss_pbh+dg_tsupss_pbh;5\%;_stage))$
Incr Cost	$\text{Discount}(c_medicamento+dg_sia_dmt2+dg_aih_ira+dg_sia_ira+dg_medico_pbh+dg_enferm_pbh+dg_acs_pbh+dg_ass_pbh+dg_tss_pbh+dg_tsupss_pbh;5\%;_stage)$
Final Cost	$0,5 * (\text{Discount}(c_medicamento+dg_sia_dmt2+dg_aih_ira+dg_sia_ira+dg_medico_pbh+dg_enferm_pbh+dg_acs_pbh+dg_ass_pbh+dg_tss_pbh+dg_tsupss_pbh;5\%;_stage))$
Init Effectiveness	$0,5 * (\text{Discount}(0;5\%;_stage))$
Incr Effectiveness	$\text{Discount}(0;5\%;_stage)$
Final Effectiveness	$0,5 * (\text{Discount}(0;5\%;_stage))$

Cancer de colon

Init Cost	$0,5 * (\text{Discount}(c_medicamento+dg_sia_dmt2+dg_aih_cacolon+dg_sia_cacolon+dg_medico_pbh+dg_enferm_pbh+dg_acs_pbh+dg_ass_pbh+dg_tss_pbh+dg_tsupss_pbh;5\%;_stage))$
Incr Cost	$\text{Discount}(c_medicamento+dg_sia_dmt2+dg_aih_cacolon+dg_sia_cacolon+dg_medico_pbh+dg_enferm_pbh+dg_acs_pbh+dg_ass_pbh+dg_tss_pbh+dg_tsupss_pbh;5\%;_stage)$
Final Cost	$0,5 * (\text{Discount}(c_medicamento+dg_sia_dmt2+dg_aih_cacolon+dg_sia_cacolon+dg_medico_pbh+dg_enferm_pbh+dg_acs_pbh+dg_ass_pbh+dg_tss_pbh+dg_tsupss_pbh;5\%;_stage))$
Init Effectiveness	$0,5 * (\text{Discount}(0;5\%;_stage))$
Incr Effectiveness	$\text{Discount}(0;5\%;_stage)$
Final Effectiveness	$0,5 * (\text{Discount}(0;5\%;_stage))$

Adenoma de colon

Init Cost	$0,5 * (\text{Discount}(c_medicamento+dg_sia_dmt2+dg_aih_adecolon+dg_sia_adecolon+dg_medico_pbh+dg_enferm_pbh+dg_acs_pbh+dg_ass_pbh+dg_tss_pbh+dg_tsupss_pbh;5\%;_stage))$
Incr Cost	$\text{Discount}(c_medicamento+dg_sia_dmt2+dg_aih_adecolon+dg_sia_adecolon+dg_medico_pbh+dg_enferm_pbh+dg_acs_pbh+dg_ass_pbh+dg_tss_pbh+dg_tsupss_pbh;5\%;_stage)$
Final Cost	$0,5 * (\text{Discount}(c_medicamento+dg_sia_dmt2+dg_aih_adecolon+dg_sia_adecolon+dg_medico_pbh+dg_enferm_pbh+dg_acs_pbh+dg_ass_pbh+dg_tss_pbh+dg_tsupss_pbh;5\%;_stage))$
Init Effectiveness	$0,5 * (\text{Discount}(0;5\%;_stage))$
Incr Effectiveness	$\text{Discount}(0;5\%;_stage)$
Final Effectiveness	$0,5 * (\text{Discount}(0;5\%;_stage))$

Acidente vascular encefalico

Init Cost	$0,5 * (\text{Discount}(c_medicamento+dg_sia_dmt2+dg_aih_ave+dg_sia_ave+dg_medico_pbh+dg_enferm_pbh+dg_acs_pbh+dg_ass_pbh+dg_tss_pbh+dg_tsupss_pbh;5\%;_stage))$
Incr Cost	$\text{Discount}(c_medicamento+dg_sia_dmt2+dg_aih_ave+dg_sia_ave+dg_medico_pbh+dg_enferm_pbh+dg_acs_pbh+dg_ass_pbh+dg_tss_pbh+dg_tsupss_pbh;5\%;_stage)$
Final Cost	$0,5 * (\text{Discount}(c_medicamento+dg_sia_dmt2+dg_aih_ave+dg_sia_ave+dg_medico_pbh+dg_enferm_pbh+dg_acs_pbh+dg_ass_pbh+dg_tss_pbh+dg_tsupss_pbh;5\%;_stage))$
Init Effectiveness	$0,5 * (\text{Discount}(0;5\%;_stage))$
Incr Effectiveness	$\text{Discount}(0;5\%;_stage)$
Final Effectiveness	$0,5 * (\text{Discount}(0;5\%;_stage))$

Leucemia

Init Cost	$0,5 * (\text{Discount}(c_medicamento+dg_sia_dmt2+dg_aih_leucemia+dg_sia_leucemia+dg_medico_pbh+dg_enferm_pbh+dg_acs_pbh+dg_ass_pbh+dg_tss_pbh+dg_tsupss_pbh;5\%;_stage))$
Incr Cost	$\text{Discount}(c_medicamento+dg_sia_dmt2+dg_aih_leucemia+dg_sia_leucemia+dg_medico_pbh+dg_enferm_pbh+dg_acs_pbh+dg_ass_pbh+dg_tss_pbh+dg_tsupss_pbh;5\%;_stage)$
Final Cost	$0,5 * (\text{Discount}(c_medicamento+dg_sia_dmt2+dg_aih_leucemia+dg_sia_leucemia+dg_medico_pbh+dg_enferm_pbh+dg_acs_pbh+dg_ass_pbh+dg_tss_pbh+dg_tsupss_pbh;5\%;_stage))$
Init Effectiveness	$0,5 * (\text{Discount}(0;5\%;_stage))$
Incr Effectiveness	$\text{Discount}(0;5\%;_stage)$
Final Effectiveness	$0,5 * (\text{Discount}(0;5\%;_stage))$

Cancer de bexiga

Init Cost	$0,5 * (\text{Discount}(c_medicamento+dg_sia_dmt2+dg_aih_cabexiga+dg_sia_cabexiga+dg_medico_pbh+dg_enferm_pbh+dg_acs_pbh+dg_ass_pbh+dg_tss_pbh+dg_tsupss_pbh;5\%;_stage))$
Incr Cost	$\text{Discount}(c_medicamento+dg_sia_dmt2+dg_aih_cabexiga+dg_sia_cabexiga+dg_medico_pbh+dg_enferm_pbh+dg_acs_pbh+dg_ass_pbh+dg_tss_pbh+dg_tsupss_pbh;5\%;_stage)$
Final Cost	$0,5 * (\text{Discount}(c_medicamento+dg_sia_dmt2+dg_aih_cabexiga+dg_sia_cabexiga+dg_medico_pbh+dg_enferm_pbh+dg_acs_pbh+dg_ass_pbh+dg_tss_pbh+dg_tsupss_pbh;5\%;_stage))$
Init Effectiveness	$0,5 * (\text{Discount}(0;5\%;_stage))$
Incr Effectiveness	$\text{Discount}(0;5\%;_stage)$
Final Effectiveness	$0,5 * (\text{Discount}(0;5\%;_stage))$

Pneumonia

Init Cost	$0,5 * (\text{Discount}(c_medicamento+dg_sia_dmt2+dg_aih_pneumonia+dg_sia_pneumonia+dg_medico_pbh+dg_enferm_pbh+dg_acs_pbh+dg_ass_pbh+dg_tss_pbh+dg_tsupss_pbh;5\%;_stage))$
Incr Cost	$\text{Discount}(c_medicamento+dg_sia_dmt2+dg_aih_pneumonia+dg_sia_pneumonia+dg_medico_pbh+dg_enferm_pbh+dg_acs_pbh+dg_ass_pbh+dg_tss_pbh+dg_tsupss_pbh;5\%;_stage)$
Final Cost	$0,5 * (\text{Discount}(c_medicamento+dg_sia_dmt2+dg_aih_pneumonia+dg_sia_pneumonia+dg_medico_pbh+dg_enferm_pbh+dg_acs_pbh+dg_ass_pbh+dg_tss_pbh+dg_tsupss_pbh;5\%;_stage))$
Init Effectiveness	$0,5 * (\text{Discount}(0;5\%;_stage))$
Incr Effectiveness	$\text{Discount}(0;5\%;_stage)$
Final Effectiveness	$0,5 * (\text{Discount}(0;5\%;_stage))$

Cancer de mama

Init Cost	$0,5 * (\text{Discount}(c_medicamento+dg_sia_dmt2+dg_aih_capulmao+dg_sia_capulmao+dg_medico_pbh+dg_enferm_pbh+dg_acs_pbh+dg_ass_pbh+dg_tss_pbh+dg_tsupss_pbh;5\%;_stage))$
Incr Cost	$\text{Discount}(c_medicamento+dg_sia_dmt2+dg_aih_capulmao+dg_sia_capulmao+dg_medico_pbh+dg_enferm_pbh+dg_acs_pbh+dg_ass_pbh+dg_tss_pbh+dg_tsupss_pbh;5\%;_stage)$
Final Cost	$0,5 * (\text{Discount}(c_medicamento+dg_sia_dmt2+dg_aih_capulmao+dg_sia_capulmao+dg_medico_pbh+dg_enferm_pbh+dg_acs_pbh+dg_ass_pbh+dg_tss_pbh+dg_tsupss_pbh;5\%;_stage))$
Init Effectiveness	$0,5 * (\text{Discount}(0;5\%;_stage))$
Incr Effectiveness	$\text{Discount}(0;5\%;_stage)$
Final Effectiveness	$0,5 * (\text{Discount}(0;5\%;_stage))$

Derrame pericardico

Init Cost	$0,5 * (\text{Discount}(c_medicamento+dg_sia_dmt2+dg_aih_dp+dg_sia_dp+dg_medico_pbh+dg_enferm_pbh+dg_acs_pbh+dg_ass_pbh+dg_tss_pbh+dg_tsupss_pbh;5\%;_stage))$
Incr Cost	$\text{Discount}(c_medicamento+dg_sia_dmt2+dg_aih_dp+dg_sia_dp+dg_medico_pbh+dg_enferm_pbh+dg_acs_pbh+dg_ass_pbh+dg_tss_pbh+dg_tsupss_pbh;5\%;_stage)$
Final Cost	$0,5 * (\text{Discount}(c_medicamento+dg_sia_dmt2+dg_aih_dp+dg_sia_dp+dg_medico_pbh+dg_enferm_pbh+dg_acs_pbh+dg_ass_pbh+dg_tss_pbh+dg_tsupss_pbh;5\%;_stage))$
Init Effectiveness	$0,5 * (\text{Discount}(0;5\%;_stage))$
Incr Effectiveness	$\text{Discount}(0;5\%;_stage)$
Final Effectiveness	$0,5 * (\text{Discount}(0;5\%;_stage))$

Obito

Init Cost	$0,5 * (\text{Discount}(c_medicamento+dg_sia_dmt2+dg_aih_dmt2+dg_medico_pbh+dg_enferm_pbh+dg_acs_pbh+dg_ass_pbh+dg_tss_pbh+dg_tsupss_pbh;5\%;_stage))$
Incr Cost	$\text{Discount}(c_medicamento+dg_sia_dmt2+dg_aih_dmt2+dg_medico_pbh+dg_enferm_pbh+dg_acs_pbh+dg_ass_pbh+dg_tss_pbh+dg_tsupss_pbh;5\%;_stage)$
Final Cost	$0,5 * (\text{Discount}(c_medicamento+dg_sia_dmt2+dg_aih_dmt2+dg_medico_pbh+dg_enferm_pbh+dg_acs_pbh+dg_ass_pbh+dg_tss_pbh+dg_tsupss_pbh;5\%;_stage))$
Init Effectiveness	$0,5 * (\text{Discount}(0;5\%;_stage))$
Incr Effectiveness	$\text{Discount}(0;5\%;_stage)$
Final Effectiveness	$0,5 * (\text{Discount}(0;5\%;_stage))$

APÊNDICE D

Publicação de artigo científico de resultados relacionado ao tema da tese



Cost-effectiveness of vildagliptin for people with type 2 diabetes mellitus in Brazil; findings and implications

Gustavo Laine Araujo De Oliveira, Augusto Afonso Guerra Júnior, Brian Godman & Francisco de Assis Acurcio

To cite this article: Gustavo Laine Araujo De Oliveira, Augusto Afonso Guerra Júnior, Brian Godman & Francisco de Assis Acurcio (2017): Cost-effectiveness of vildagliptin for people with type 2 diabetes mellitus in Brazil; findings and implications, Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research, DOI: [10.1080/14737167.2017.1292852](https://doi.org/10.1080/14737167.2017.1292852)

To link to this article: <http://dx.doi.org/10.1080/14737167.2017.1292852>



Accepted author version posted online: 09 Feb 2017.
Published online: 22 Feb 2017.



Submit your article to this journal [↗](#)



Article views: 19



View related articles [↗](#)



View Crossmark data [↗](#)

DRUG PROFILE

Cost-effectiveness of vildagliptin for people with type 2 diabetes mellitus in Brazil; findings and implications

Gustavo Laine Araujo De Oliveira^{a,b}, Augusto Afonso Guerra Júnior^{a,c}, Brian Godman^{d,e} and Francisco de Assis Acurcio^{a,c,f}

^aDepartment of Social Pharmacy, School of Pharmacy, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil; ^bDepartment of Management and Incorporation of Health Technology, Ministry of Health, Brasilia, Brazil; ^cSUS Collaborating Centre – Technology Assessment & Excellence in Health, School of Pharmacy, Federal University of Minas Gerais, Minas Gerais, Brazil; ^dStrathclyde Institute of Pharmacy and Biomedical Sciences, University of Strathclyde, Glasgow, UK; ^eDepartment of Laboratory Medicine, Division of Clinical Pharmacology, Karolinska Institutet, Karolinska University Hospital Huddinge, Stockholm, Sweden; ^fSchool of Medicine, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

ABSTRACT

Introduction: Vildagliptin is an inhibitor of the enzyme dipeptidyl peptidase 4, indicated for the treatment of type 2 diabetes mellitus, combined or not with metformin. This study aims to evaluate the cost-effectiveness of vildagliptin in the Brazilian context.

Areas covered: Using MEDLINE, Cochrane Library, Lilacs and CRD, six studies were selected for the economic models. This study utilised cost data in the Brazilian health system to provide the context.

Expert commentary: Type 2 diabetes mellitus is an epidemic disease and represents a challenge for all health care systems. Although guidelines clearly define first-line treatment, there are several other promising treatments. Vildagliptin is one of them, resulting in a mean lifetime increase of 0.31 years compared to metformin alone and 1.19 more life years compared to other metformin combinations. Considering observational data, life years with dual vildagliptin-containing treatments were 0.37 more compared to other dual treatments. However, its high cost versus generic metformin and its unclear safety profile weakens its subsequent cost-effectiveness. Consequently, the incorporation of vildagliptin or its combination with metformin is currently not recommended for the Brazilian Health Care System. This may change as more data becomes available.

ARTICLE HISTORY

Received 19 December 2016
Accepted 6 February 2017

KEYWORDS

Vildagliptin;
cost-effectiveness; Brazil;
type 2 diabetes; metformin

1. Introduction

Diabetes mellitus is a major public health problem. In 2014, it was estimated that there were 422 million people worldwide with the disease, 8.5% of the adult population [1], although others estimated 415 million in 2015. In any event, the prevalence is envisaged to increase to 642 million by 2040 [2]. Globally, diabetes alone was estimated to kill 4.6 million people in 2013 [3]. Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is the most prevalent affecting between 90% and 95% of patients with diabetes. Annual treatment expenditures of people living with diabetes are currently estimated at US\$827 billion, representing 12% of the total worldwide expenditure on health. Approximately half of adults affected by diabetes are currently undiagnosed, and it is estimated that one person dies from this disease every 6 s [1,2].

There are many medicines available for treatment of patients with T2DM. Among these, there are insulin preparations including insulin analogs as well as oral and injectable and hypoglycemic agents. In the essential medicines lists of Brazil, there are regular and neutral protamine Hagedorn (NPH) insulins, in addition to oral hypoglycemic agents such as metformin, glibenclamide,

and gliclazide [4]. This alongside encouraging lifestyle changes including diet and exercise.

Antihypertensives, including renin-angiotensin inhibitors, statins, and antiplatelet medicines, are also prescribed concomitantly with hypoglycemic medicines and insulin to reduce the complications of patients with T2DM, which include cardiovascular complications and nephropathy [5–7]. Metformin is usually prescribed as first-line therapy in patients with T2DM, given its beneficial effects on HbA1c, weight, and cardiovascular mortality as well as its relative safety profile [8–12]. In addition, it has a very low cost compared with newer treatments. The place of second-line medicines in combination with metformin is now becoming clearer following recent studies and meta-analyses. For instance in a recent cohort study conducted in the UK, dual treatment with dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors, also called gliptins, and metformin was associated with a decreased risk in heart failure (38%), cardiovascular disease (33%), and mortality (48%). Triple treatment with metformin, sulfonylureas, and gliptins was also associated with a decreased risk of key outcomes, e.g. 40% reduction for heart failure, 30% for cardiovascular disease, and 51% for all-cause mortality [10]. Reductions in cardiovascular events were also seen in other studies [13]. However, other

authors are more cautious about the impact of dual therapy with gliptins reducing cardiovascular risk [14]. Recent reviews have further pointed out that gliptins have a neutral effect on cardiovascular outcomes and stroke [15–18]. A crucial area in the management of patients with T2DM is adherence to medicines, which is typically seen as suboptimal across countries [3,19–21], although studies have suggested greater compliance with metformin and the gliptins versus other combinations [22].

Vildagliptin is a selective DPP-4 inhibitor. It acts on the alpha and beta pancreatic cells, preventing incretins degradation. With increased levels of these substances, there is a good response of the islets of Langerhans to help with glycemic control through insulin regulation and glucagon [23]. The potential benefits of vildagliptin include a lower incidence of weight gain, hypoglycemia, and peripheral edema compared with other oral hypoglycemic medicines [24].

The recent beneficial findings with the gliptins, including vildagliptin, have resulted in the Brazilian public health system being sued in the courts and requested to provide vildagliptin for patients. This is because of the stated goal of universal access to health care for all patients in Brazil, with the potential for citizens to take their case to court if they believe they are not being treated appropriately [25]. According to data from the federal government in 2014, more than 460,000 tablets of vildagliptin were acquired, representing an expenditure of nearly US\$515,000, with vildagliptin the most requested gliptin in lawsuits [26]. Brazilian states and municipalities also need to fulfill any regional court rulings, further increasing sales. This is why vildagliptin was chosen for this study as opposed to other gliptins.

However, evidence to support the use of vildagliptin in Brazilian context is scarce for both monotherapy and combination therapy. To check the relevance or not of the inclusion of vildagliptin into Brazilian T2DM guidelines, studies are needed to understand the economic impact alongside any clinical benefits. Consequently, we sought to evaluate the cost-effectiveness of vildagliptin monotherapy or combined with any oral hypoglycemic agent for people living with T2DM from the Brazilian public health system perspective based on available data from clinical trials and observational studies.

2. Methods

2.1. Search strategy

A systematic search using the MEDLINE, Cochrane Library, Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS), and Centre for Reviews and Dissemination (CRD) databases was conducted in July 2016 to identify published articles assessing the clinical outcomes of vildagliptin for diabetes mellitus type 2. The search strategies were constructed with terms related to the disease and the medication.

2.2. Eligibility criteria

Two reviewers were involved in assessing the abstracts, and disagreements were resolved by consensus. The studies were

considered relevant if (a) they evaluated the treatment of patients with T2DM; (b) vildagliptin, combined or not with metformin, was an arm of the study; and (c) comprised a follow-up of at least 52 weeks as this is a chronic medication with long-term outcomes. Following this process, 770 abstracts were identified. Six papers were finally selected for the analysis. Data on efficacy, effectiveness, and safety of treatments were extracted. The complications of the disease were classified according to the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD)-10 code, which allows the identification of the associated costs in the databases of the Brazilian health system. The definition of outcomes was considered as reported in the studies. In particular, hypoglycemia was defined as symptoms suggestive of low blood glucose confirmed by self-monitored blood glucose measurement of <3.1 mmol/l.

2.3. Economic models

A Markov model was designed considering a hypothetical cohort of T2DM patients, divided into groups according to their pharmacotherapy and the type of studies considered. Based on the transition probabilities between a stage of the disease and another, this type of model allows the simulation of the disease's progression in a population according to time cycles. Consequently, each stage of the disease is considered in the model as a transition state [27].

The main objective of treatment is to keep the patient free of T2DM complications. Second, HbA1c levels are expected to remain below 7.0% to help prevent the complications of T2DM including hospitalization. In this way, the models were developed to assess the efficiency of different approaches in keeping patients free of clinical conditions that result in either secondary or tertiary care. We did not look further at efficiency based on cost per quality adjusted life years (cost/QALYs) as no utility data were available in the Brazilian context. This is research for the future.

To evaluate the retention capacity of patients at the primary care level, all stages of the disease that require specialized care were considered absorbent states. Absorbent states are those in which the patient does not progress to another state within the built hypothetical cohort.

In this study, each cycle has 1-year duration, and the model comprises a time horizon of 10 years that starts with the mean age of patients reported in the literature. In the first model cycle, the hypothetical cohort's population is comprised of individuals with T2DM, HbA1c higher than 7.0%, and no complications from the disease. Transition from the first to the second cycle, and successively, takes place according to the probabilities of transition from each state.

Models were composed of transition states, mutually exclusive, which correspond to the possible stages of the disease. Consequently, transitions were considered from T2DM no complications to other states as reported in studies directly comparing vildagliptin with other therapeutic alternatives, combined or not with metformin.

Transition probabilities are developed with data on disease's progression and the efficacy or effectiveness of the medicines in question. The relevant information was obtained

from randomized clinical trials and retrospective or prospective observational studies with a minimum follow-up of 52 weeks. Studies with short follow-ups were not used because in this period there is the greatest reduction in HbA1c and then its elevation is observed. Studies with a minimum follow-up of 52 weeks best represent sustained levels of HbA1c. Consequently, study selection was made based on this criterion in our models.

Model 1 was built to evaluate the cost-effectiveness of vildagliptin 50 mg twice a day (b.i.d.) monotherapy, compared to metformin 850 mg b.i.d. monotherapy, to avoid the occurrence of hypoglycemic events according to Schweizer et al. [28]. In Model 2, the cost-effectiveness of vildagliptin 50 mg b.i.d. and metformin 850 mg b.i.d. in combination was estimated to avoid the occurrence of complications, such as those documented on the clinical trials of Bolli et al. [29], Ferrannini et al. [30], and Filozof and Gautier [31]. These studies compared this combination to, respectively, pioglitazone 30 mg/day, glimepiride 2–6 mg/day, and gliclazide 320 mg/day, all combined with metformin. In Model 3, we considered data from observational studies of Mathieu et al. [32] and Montilla et al. [33] to estimate the cost-effectiveness of vildagliptin-containing treatments compared to regimens which do not contain this medicine. Mathieu et al. (2013) reported the comparative effectiveness of metformin combined with vildagliptin or to any other oral hypoglycemic agent. In the study of Montilla et al. (2014), the populations were divided by those that used vildagliptin and those that had not used vildagliptin, combined or not with any other oral hypoglycemic agent. There was no dose setting in these two studies.

In Model 1, the transition states were the discontinuation of the treatment due to adverse events, HbA1c higher than 7.0%, hypoglycemia, and death. Model 2 considered the same states of Model 1 with the addition of acute coronary syndrome, congestive heart failure, stroke, transient ischemic attacks, and peripheral arterial disease. In Model 3, as this was derived from observational studies, hypoglycemia, renal insufficiency, stroke, pneumonia, pericardial effusion, leukemia, colon adenoma, colon cancer, bladder cancer, breast cancer, and death were considered (Table 1).

In Models 1 and 2, patients who discontinued treatment due to adverse events, or remained with HbA1c higher than 7.0%, followed the hypothetical cohort with rescue therapy considering the same transition probabilities for the other stages, except for the increase of, respectively, 10% and 30% in the risk of death. Treatment discontinuation due to adverse events was considered only in the first 2 years of the cohort. In Model 3, because there are insufficient observational data to model these two clinical conditions, the patients remained in the T2DM, no complications stage until they went on to some modeled complication.

According to the literature, the average ages of entry for patients in the hypothetical cohorts were 53, 58, and 62 years for models 1, 2, and 3, respectively. Since death probabilities in these studies were lower compared to the Brazilian population, and lower for vildagliptin compared to controls, the overall death probability for each age in the Brazilian population was considered, in 2014, for the groups treated with vildagliptin. For the comparator groups, the same probability

has been multiplied by the ratio of its superiority in relation to the value of vildagliptin obtained in the study (Table 2).

To balance the timeliness and data consistency, all monetary values used are for 2014. Medicines' prices considered in the study were taken from the Integrated System of Administration and General Services (Siasg) through the Health Prices Database (Brazilian Health Prices Database) [26].

Through the Hospital Information System [34] and the Outpatient Information System [35], the average costs for hospitalization and outpatient services for each identified transition states were obtained. For these costs, means and standard deviations were calculated (Table 1).

Based on the city of Belo Horizonte, Minas Gerais, as a representative city within Brazil, average remuneration levels were obtained for health professionals who participate directly in the care of patients affected by T2DM in primary care. This includes doctors, nurses, community health-care workers as well as technicians, and other relevant health-care workers treating these patients [36]. Considering a monthly follow-up, half an hour per month was considered the equivalent of the remuneration of each professional for the total annual value (Table 1).

Models 1 and 2 considered rescue therapy in cases of discontinuation due to adverse events and HbA1c higher than 7.0%. For Model 1, this means adding metformin 850 mg b.i.d. to vildagliptin 50 mg b.i.d. and the increase of monotherapy with metformin 850 mg from b.i.d. to three times a day (t.i.d.) In Model 2, metformin 850 mg increased from b.i.d. to t.i.d. in combination with vildagliptin or control (pioglitazone, glimepiride, or gliclazide).

In health technology economic evaluations, the use of a discount rate in cost and effectiveness analyses is recommended. Where there is often a difference in time between the investment in health service resources and benefits in health associated with the investment, we used the arbitrary rate of 5% for costs and effects, recommended by the Ministry of Health in Brazil when the analysis is for longer than 1 year [37].

Effectiveness was measured in life years (LYs). An LY was computed for each cycle in which patients remained free of complications that resulted in either secondary or tertiary care. We also considered, according to each cycle, costs related to their transition states.

At the end of the hypothetical cohort, costs and effectiveness were calculated according to the different interventions. For each intervention, the cost-effectiveness ratios (CERs) were calculated. CER will correspond to the monetary value that will need to be invested in a particular treatment in order to obtain an LY under primary care. In this cost-effectiveness analysis, currency values were adjusted for purchasing power parity, whose conversion factor was approximately 1.73 (local currency for international \$) in 2014 [38]. Adjusted values were expressed with currency symbol \$.

In this study, the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) reflects the cost of an LY gained or one hypoglycemia episode avoided compared to other treatments. ICER is the ratio of the differences in cost and effectiveness between the assessed therapeutic alternatives. An intervention is considered cost-effective in Brazil if the ICER value is lower than the Brazilian

Table 1. Annual probabilities and costs for the evaluation of vildagliptin-containing treatments for type 2 diabetes mellitus (T2DM).

	Transition probabilities		Reference
	Value	Distribution	
Model 1 variables			
Discontinuation of metformin	0.0714	Beta[0.0669;0.8701]	Schweizer 2007
Discontinuation of vildagliptin	0.0424	Beta[0.0395;0.8930]	Schweizer 2007
Hypoglycemia – metformin	0.0040	Beta[0.0016;0.4032]	Schweizer 2007
Hypoglycemia – vildagliptin	0.0058	Beta[0.0036;0.6139]	Schweizer 2007
HbA1c >7.0% – metformin	0.6586	Beta[0.6665;0.3454]	Schweizer 2007
HbA1c >7.0% – vildagliptin	0.7476	Beta[0.7502;0.2533]	Schweizer 2007
Model 2 variables			
TIA – control	0.0036	Beta[0.0014;0.4020]	Bolli 2009
TIA – vildagliptin	1.00E-06	Beta[2.168E-10;0.0002]	Bolli 2009
Stroke – control	0.0054	Beta[0.0045;0.8343]	Bolli 2009, Ferrannini 2009
Stroke – vildagliptin	0.0006	Beta[0.0002;0.3955]	Bolli 2009, Ferrannini 2009
PAD – control	0.0007	Beta[0.0003;0.3961]	Ferrannini 2009
PAD – vildagliptin	1.00E-01	Beta[1.016E-09;0.0010]	Ferrannini 2009
Discontinuation of control	0.0709	Beta[0.0705;0.9234]	Ferrannini 2009, Filozof 2010
Discontinuation of vildagliptin	0.0537	Beta[0.0531;0.9352]	Ferrannini 2009, Filozof 2010
Hypoglycemia – control	0.1095	Beta[0.1091;0.8877]	Bolli 2009, Ferrannini 2009, Filozof 2010
Hypoglycemia – vildagliptin	0.0137	Beta[0.0129;0.9317]	Bolli 2009, Ferrannini 2009, Filozof 2010
Heart failure – control	0.0014	Beta[0.0007;0.5108]	Ferrannini 2009
Heart failure – vildagliptin	0.0014	Beta[0.0007;0.5065]	Ferrannini 2009
HbA1c >7.0% – control	0.6802	Beta[0.6845;0.3219]	Filozof 2010
HbA1c >7.0% – vildagliptin	0.7037	Beta[0.7078;0.2980]	Filozof 2010
ACS – control	0.0048	Beta[0.0040;0.8262]	Bolli 2009, Ferrannini 2009
ACS – vildagliptin	0.0036	Beta[0.0026;0.7411]	Bolli 2009, Ferrannini 2009
Model 3 variables			
Colon adenoma – vildagliptin	0.0001	Beta[0.0068;92.3680]	Montilla 2014
Stroke – control	3.2E-05	Beta[0.0002;7.6215]	Montilla 2014
Stroke – vildagliptin	0.0001	Beta[0.0068;92.3680]	Montilla 2014
Bladder cancer – vildagliptin	0.0001	Beta[0.0068;92.3680]	Montilla 2014
Colon cancer – control	0.0001	Beta[0.0025;38.9946]	Montilla 2014
Colon cancer – vildagliptin	0.0001	Beta[0.0068;92.3680]	Montilla 2014
Breast cancer – control	0.0001	Beta[0.0025;38.9946]	Montilla 2014
Pericardial effusion – control	3.2E-05	Beta[0.0002;7.6215]	Montilla 2014
Hypoglycemia – control	0.0117	Beta[0.0118;0.9919]	Mathieu 2013
Hypoglycemia – vildagliptin	0.0025	Beta[0.0024;0.9448]	Mathieu 2013
Renal failure – vildagliptin	0.0001	Beta[0.0068;92.3680]	Montilla 2014
Leukemia – control	0.0001	Beta[0.0025;38.9946]	Montilla 2014
Leukemia – vildagliptin	0.0001	Beta[0.0068;92.3680]	Montilla 2014
Pneumonia – control	0.0001	Beta[0.0025;38.9946]	Montilla 2014
Costs (R\$)^a			
Models variables			
Outpatient T2DM	26.2162	Gamma[0.2705;0.0103]	SIA
Outpatient hypoglycemia	30.9205	Gamma[0.4238;0.0137]	SIA
Inpatient T2DM	486.0846	Gamma[0.5056;0.0010]	SIH
Inpatient hypoglycemia	63.8444	Gamma[0.9194;0.0144]	SIH
Metformin (tablet)	0.0580	Gamma[19.1832;330.4888]	BPS
Salary CHA	185.3712	Gamma[38.4035;0.2072]	PBH
Salary HSA	317.7851	Gamma[6.2297;0.0196]	PBH
Salary nurse	767.5083	Gamma[7.0584;0.0092]	PBH
Salary doctor	2725.5172	Gamma[4.2581;0.0016]	PBH
Salary HST	277.2010	Gamma[9.3583;0.0338]	PBH
Salary HSST	617.8480	Gamma[4.7421;0.0077]	PBH
Vildagliptin (tablet)	1.9171	Gamma[2215.93;1155.8974]	BPS
Model 2 variables			
Outpatient TIA	32.6335	Gamma[0.7721;0.0237]	SIA
Outpatient stroke	44.1113	Gamma[0.5516;0.0125]	SIA
Outpatient PAD	52.9475	Gamma[0.4524;0.0085]	SIA
Outpatient heart failure	117.2197	Gamma[0.2056;0.0018]	SIA
Outpatient ACS	304.3038	Gamma[1.3264;0.0044]	SIA
Inpatient TIA	953.1707	Gamma[0.2602;0.0003]	SIH
Inpatient stroke	1215.7729	Gamma[0.2911;0.0002]	SIH
Inpatient PAD	2526.9404	Gamma[0.7360;0.0003]	SIH
Inpatient heart failure	1552.1003	Gamma[0.1607;0.0001]	SIH
Inpatient ACS	3773.6034	Gamma[0.7505;0.0002]	SIH
Control (tablet)	0.4054	Gamma[44.497;109.7738]	BPS
Model 3 variables			
Outpatient colon adenoma	132.2865	Gamma[5.7146;0.0432]	SIA
Outpatient stroke	44.1113	Gamma[0.5516;0.0125]	SIA
Outpatient bladder cancer	318.6474	Gamma[0.6069;0.0019]	SIA
Outpatient colon cancer	915.8832	Gamma[1.0348;0.0011]	SIA
Outpatient breast cancer	518.3841	Gamma[1.8797;0.0036]	SIA
Outpatient pericardial effusion	44.1064	Gamma[0.7066;0.0160]	SIA

(Continued)

Table 1. (Continued).

	Transition probabilities		
	Value	Distribution	Reference
Outpatient renal failure	62.8281	Gamma[0.1348;0.0021]	SIA
Outpatient leukemia	168.0535	Gamma[1.2572;0.0075]	SIA
Outpatient pneumonia	26.7389	Gamma[0.4439;0.0166]	SIA
Inpatient colon adenoma	3481.8368	Gamma[1.6286;0.0005]	SIH
Inpatient stroke	1215.7729	Gamma[0.2911;0.0002]	SIH
Inpatient bladder cancer	1227.4688	Gamma[0.4330;0.0004]	SIH
Inpatient colon cancer	1157.0266	Gamma[0.6953;0.0006]	SIH
Inpatient breast cancer	781.2555	Gamma[0.3663;0.0005]	SIH
Inpatient pericardial effusion	2745.2068	Gamma[0.5862;0.0002]	SIH
Inpatient renal failure	1835.3242	Gamma[0.2704;0.0001]	SIH
Inpatient leukemia	2494.5476	Gamma[0.4101;0.0002]	SIH
Inpatient pneumonia	1008.7475	Gamma[0.2766;0.0003]	SIH
Control (tablet)	1.9082	Gamma[37,629.38;19,719.8255]	BPS

^aMonetary amounts in Brazilian currency. Conversion factor to purchasing power parity: 1.73 (local currency per international \$), World Bank, 2014.

ACS: acute coronary syndrome; BPS: Brazilian Health Prices Database; CHA: community health agent; HbA1c: glycosylated hemoglobin A1c; HSA: health service agent; HSSST: health service superior technician; HST: health service technical; PAD: peripheral artery disease; PBH: Municipality of Belo Horizonte; PE: pericardial effusion; SIA: Brazilian Outpatient Information System; SIH: Brazilian Hospital Information System; TIA: transient ischemic attack.

Table 2. Annual probability of death used in the models for evaluation of vildagliptin-containing treatments for type 2 diabetes mellitus.

Age	Model 1 ^a		Model 2 ^b		Model 3 ^c	
	Vildagliptin	Metformin	Vildagliptin	Control	Vildagliptin	Control
53	0.0068	0.0140				
54	0.0073	0.0150				
55	0.0078	0.0161				
56	0.0084	0.0173				
57	0.0090	0.0186				
58	0.0097	0.0199	0.0097	0.0131		
59	0.0104	0.0214	0.0104	0.0140		
60	0.0111	0.0229	0.0111	0.0150		
61	0.0119	0.0246	0.0119	0.0161		
62	0.0128	0.0265	0.0128	0.0173	0.0128	0.0155
63			0.0139	0.0187	0.0139	0.0166
64			0.0150	0.0203	0.0150	0.0178
65			0.0163	0.0220	0.0163	0.0191
66			0.0176	0.0238	0.0176	0.0206
67			0.0192	0.0259	0.0192	0.0222
68					0.0209	0.0241
69					0.0228	0.0261
70					0.0248	0.0283
71					0.0270	0.0307

^aVildagliptin monotherapy vs. metformin monotherapy.

^bVildagliptin combined with metformin vs. metformin combined with other hypoglycemic agent.

^cDual vildagliptin-containing treatment vs. other dual treatment.

gross domestic product (GDP) per capita, equivalent to \$16,210.24 in 2014 [39].

Results obtained by economic evaluations in health are subjected to uncertainties, which are mainly justified by the limited data available [37]. In this study, a probabilistic sensitivity analysis was conducted to assess how far the uncertainties of variables interfere with an outcome. Consequently, a Monte Carlo simulation was performed to generate a sample of 1000 interactions between variables considering willingness to pay between half and one GDP per capita. Beta distributions were used for each progression data of the disease and gamma distributions for each allocated costs. For presenting random values between 0 and 1, beta distribution has its recommended use to simulate distribution of transition probabilities of hypothetical cohorts. However, for the cost data, which are not random and cannot be negative, the use of gamma distribution for sensitivity analysis is recommended [40].

All the models were built using TreeAge Pro 2016 software (TreeAge Software, Williamstown, MA).

3. Results

At the end of 10 years, 22.2% of patients who were treated with vildagliptin monotherapy and 27.0% of those using only metformin remained without complications and with HbA1c levels lower than 7.0%. For treatments in combination, proportions were 23.3% and 15.2% for metformin associated with, respectively, vildagliptin and control, i.e. pioglitazone, glimepiride, or gliclazide. Considering observational data, 81.3% and 71.9% of patients who received vildagliptin and control, respectively, remained without complications (Table 3). Most of the patients showed HbA1c higher than 7.0% at the end of follow-up in models where this clinical situation was a transition state. Comparing monotherapies, the proportion of patients treated with vildagliptin in this situation was 26.8% higher compared to metformin. As for the association between vildagliptin and metformin, the superiority was 56.1% compared to control (Table 3).

Among the complications evaluated in the model, acute coronary syndrome showed a higher proportion at the end of the model, with 2.2% for patients who were treated with the combination of vildagliptin and metformin and 2.4% for controls. A higher proportion than 1% was observed only for stroke and transient ischemic attack in patients treated with metformin associated with control. In all models, the proportion of death was lower in groups treated with vildagliptin, with inferiority ranging between 8.9% and 48.0% (Table 3).

In all models, the total cost of patients' treatment using vildagliptin was greater than those who used controls. Values were 27.0%, 22.9%, and 12.2% higher considering Models 1, 2, and 3, respectively. On the other hand, treatments containing vildagliptin offered higher LYs with no complications, being, respectively, 4.3%, 19.8%, and 5.3% longer than controls. Differences between cost and effectiveness of treatment with vildagliptin were higher in all comparisons, being 21.7% higher in the comparison of monotherapy with metformin,

Table 3. Patients proportion in each transition state at the end of the hypothetical cohort.

Stage	Model 1 ^a		Model 2 ^b		Model 3 ^c	
	Vildagliptin	Metformin	Vildagliptin	Control	Vildagliptin	Control
T2DM without complications	0.2223	0.2696	0.2330	0.1521	0.8126	0.7193
Discontinuation for adverse events	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000		
HbA1c >7.0%	0.6621	0.5223	0.5580	0.3574		
Hypoglycemia	0.0137	0.0120	0.0361	0.2590	0.0230	0.1007
Death	0.1019	0.1960	0.1378	0.1513	0.1605	0.1771
Acute coronary syndrome			0.0223	0.0242		
Heart failure			0.0090	0.0073		
Stroke			0.0037	0.0272	0.0007	0.0003
Transient ischemic attack			0.0000	0.0180		
Peripheral artery disease			0.0000	0.0036		
Renal failure					0.0007	0.0000
Colon cancer					0.0007	0.0006
Colon adenoma					0.0007	0.0000
Leukemia					0.0007	0.0006
Bladder cancer					0.0007	0.0000
Pneumonia					0.0000	0.0006
Breast cancer					0.0000	0.0006
Pericardial effusion					0.0000	0.0003

^aVildagliptin monotherapy vs. metformin monotherapy.

^bVildagliptin combined with metformin vs. metformin combined with other hypoglycemic agent.

^cDual vildagliptin-containing treatment vs. other dual treatment.

Table 4. Cost-effectiveness of vildagliptin-containing treatments for type 2 diabetes mellitus.

Treatment	Cost (\$)	Incremental cost (\$)	Effectiveness (LY)	Incremental effectiveness (LY) CER (\$)	ICER (\$)
Model 1^a					
Metformin	23,089.40		7.23		3159.55
Vildagliptin	29,228.68	6139.27	7.54	0.31	3878.25
Model 2^b					
Control	24,123.31		6.01		4012.62
Vildagliptin	29,651.22	5527.91	7.20	1.19	4119.26
Model 3^{10b}					
Control	26,175.59		6.92		3783.67
Vildagliptin	29,373.38	3197.80	7.29	0.37	4029.03

^aVildagliptin monotherapy vs. metformin monotherapy.

^bVildagliptin combined with metformin vs. metformin combined with other hypoglycemic agent.

^cDual vildagliptin-containing treatment vs. other dual treatment.

\$: Currency values were adjusted for purchasing power parity (PPP). Conversion factor to PPP: 1.73 (local currency per international \$), World Bank, 2014.

LY: life year; CER: cost-effectiveness ratio; ICER: incremental cost-effectiveness ratio.

2.6% higher between combinations, and 6.4% higher considering observational data (Table 4).

ICER of vildagliptin monotherapy compared to metformin was \$19,735.91, which means 21.7% above the cost-effectiveness threshold set for this study based on the Brazilian context. On the other hand, it was below GDP per capita in the other two comparisons. Considering the comparison between metformin combined with vildagliptin or other medicines, the ICER was equivalent to 28.7% of the considered threshold, totalizing \$4659.62. For the comparison involving observational data, the ICER was from \$8587.09, corresponding to 53.0% of GDP per capita (Table 4).

According to the sensitivity analysis, considering willingness to pay between half and one GDP per capita, none of the simulations for treatment with vildagliptin had a higher proportion of presenting a lower CER compared to controls. The vildagliptin CER was lower than the control CER in 0.5–12.2% of the simulations in Model 1, 23.4–28.9% in Model 2, and 3.0–5.0% in Model 3 (Figure 1).

In the ICER analysis, these were higher than the willingness to pay in most simulations involving treatment with

vildagliptin. In addition, in these simulations, vildagliptin was more expensive and more effective. The simulations proportion in this situation was 86.8%, 65.9%, and 89.0%, respectively, in the Models 1, 2, and 3 (Table 5).

4. Discussion

Despite treatments with vildagliptin offering longer life without complications, differences compared to controls were small in the comparison with metformin or among observational data. Difference between treatments combined with metformin was the largest, meaning approximately a year and 2 months longer life for patients who received vildagliptin. However in all comparisons, treatment costs with vildagliptin were higher in relation to controls, especially since metformin is available as a low cost generic in Brazil.

Considering data used and willingness to pay, the use of vildagliptin in T2DM treatment is not cost-effective using the definitions in Brazil. This is even more so if a cost/QALY ICER was used, which is normally the metric used by health authorities using cost-effectiveness evaluations in their decision-making

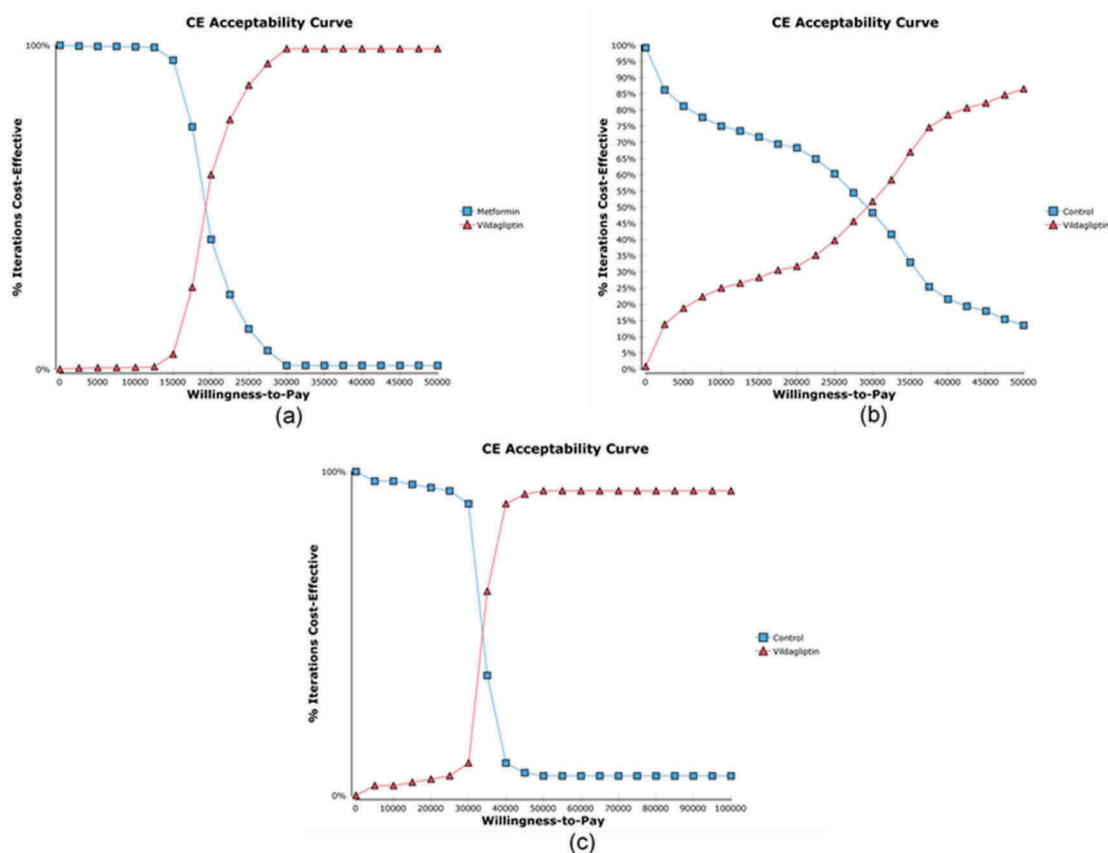


Figure 1. Probabilistic sensitivity analysis for the cost-effectiveness of vildagliptin-containing treatments for Type 2 Diabetes Mellitus. (a) Vildagliptin monotherapy vs. metformin monotherapy; (b) Vildagliptin combined with metformin vs. metformin combined with other hypoglycemic agent; (c) Dual vildagliptin-containing treatment vs. other dual treatment.

Table 5. Incremental cost-effectiveness ratio (ICER) simulations from the probabilistic sensitivity analysis for the cost-effectiveness of vildagliptin-containing treatments for type 2 diabetes mellitus.

Settings	Proportion (%)		
	Model 1 ^a	Model 2 ^b	Model 3 ^c
IE > 0, IC < 0	0.0	0.8	0.0
IE > 0, IC > 0, ICER < GDP per capita	12.2	28.1	5.0
IE < 0, IC < 0, ICER > GDP per capita	0.0	0.0	0.0
IE > 0, IC > 0, ICER > GDP per capita	86.8	65.9	89.0
IE < 0, IC < 0, ICER < GDP per capita	0.0	0.0	0.0
IE < 0, IC > 0	1.0	5.2	6.0
IE = 0, IC = 0	0.0	0.0	0.0

^aVildagliptin monotherapy vs. metformin monotherapy.

^bVildagliptin combined with metformin vs. metformin combined with other hypoglycemic agent.

^cDual vildagliptin-containing treatment vs. other dual treatment.

IC: incremental cost; IE: incremental effectiveness; GDP: gross domestic product.

[8,41–45]. Compared with metformin, the ICER for vildagliptin was higher than GDP per capita. Comparing its combination with metformin and with other drugs, despite the ICER being lower than GDP per capita, it is predominantly higher than the willingness to pay on the uncertainties of variables used. For the same reason, treatments involving vildagliptin cannot be considered cost-effective based on available data.

As previously mentioned, oral hypoglycemic agents provided by the Brazilian public health system are metformin, glibenclamide, and gliclazide. In addition to these, regular and NPH insulins are included in the essential drug lists for

treatment of people living with diabetes mellitus. Some Brazilian states have also included insulin analogs in their supply lists [25]. Considering the comparison between monotherapies, vildagliptin cannot currently be recommended as a substitute of metformin as monotherapy in line with current treatment guidelines [10,13,22]. In the assessment of metformin combinations, it is not possible to conclude about the superiority of vildagliptin compared to gliclazide because we needed to include data from other medicines in vildagliptin-comparator modeling. The study of Filozof et al. (2010) was the data source of the combination of gliclazide and metformin, whose variables extracted were HbA1c >7.0%, hypoglycemia, discontinuation due to adverse events, and overall death [31]. In fact, the mean values of this study were lower for the combination of metformin and gliclazide than vildagliptin combined with metformin, except for hypoglycemia. The similarity between the combinations in HbA1c lowering was the conclusion of the study.

Comparisons involving observational data were made even though there is acknowledged heterogeneity in the patients enrolled. Two studies were used, one of which included any oral hypoglycemic agent as a control and the other considered sitagliptin – a DPP-4 inhibitor currently not provided by Brazilian public health system. Furthermore, most of the data used in the model was extracted from this study, being the only data source of progression to complications. Consequently, in this evaluation, vildagliptin is basically compared to other DPP-

4 inhibitors. Therefore, its ICER should be interpreted with caution for inclusion in the health system drugs list.

Health economic models are a simplification of what is considered as treatment and actual clinical prognoses. In this way, treatment of a disease is not typically fully addressed in a multifactorial complex way. Economic analysis based on models helps in decision-making by those responsible for coordinating programs and health services within finite resources. Factors, parameters, and assumptions considered in the model, as well the non-modeled situation, should be considered for decision-making.

We accept a number of limitations with our analysis and review. These include the fact that the effectiveness and efficacy data obtained were from non-Brazilian patients as there was no clinical trial or observational data including patients from Brazil. We also only included studies with longer-term follow-up for the reasons discussed in the methodology. In addition, available studies typically only had a short follow-up period. In this way, clinical data were extrapolated until the end of the hypothetical cohort. Literature on the efficacy and effectiveness of vildagliptin is scarce, although approved by the Brazilian regulatory agency in 2007. Most studies comprise only 24 weeks of follow-up. Richter et al. (2008), in a systematic review concerning DPP-4 inhibitors for the treatment of T2DM published by Cochrane Collaboration, indicated the urgent need for data about safety and follow-up for long periods to aid decision-making [46].

Shortage of this data is acknowledged in the models presented, implying the potential underestimation of disease complications and treatment costs. Waugh et al. (2010), in a systematic review and economic evaluation of new medications for glycemic control from a UK perspective [47], included only one 24-week study, comparing metformin combined with vildagliptin or pioglitazone. The results of 52 weeks were published by Bolli et al. (2009) and included in the models presented in this study [29]. In the economic model, patients' starting age was 58 years and the follow-up duration was 40 years. Effectiveness ranged from 8.56 years for men and 9.43 years for women. Considering that life expectancy of Brazilian population is lower than in UK, and that the model presented here has a time horizon of 10 years, it seems reasonable that effectiveness results ranged between 6.01 and 7.54 years.

We are also aware that we only look at ICERs based on LY saved and not cost/QALYs in our research. From the perspective of Portuguese health system, Viriato et al. (2014) evaluated the cost-effectiveness between vildagliptin and metformin compared to metformin with sulfonylurea in a period of 40 years of follow-up [48]. For this, they used the UK Prospective Diabetes Study Outcomes Model – model based on data from 30-year United Kingdom Prospective Diabetes Study carried out in English population [49]. Therapeutic alternatives demonstrated similar clinical results, with an increase of 2.3% in the QALYs with the use of vildagliptin (5.7681 vs. 5.6401). However, this alternative increased spending by 8.8% (€14,409 vs. €13,248), providing an ICER of €9072 [49]. Costs and effectiveness of the different therapeutic alternatives were lower than observed in our study. This may be

due to the fact that Viriato et al. did not consider costs with health professionals in their model, but considered different clinical complications and having adjusted LYs to their quality.

Regarding the Brazilian context, an evaluation was recently performed with saxagliptin compared to rosiglitazone and pioglitazone, all combined with metformin, from the perspective of private health insurance companies. This study considered the clinical and economic data of insurers' records over a 3-year time horizon. In all comparisons, the authors considered saxagliptin was cost-saving when combined with metformin versus the glitazone combinations. However, they did not research saxagliptin as monotherapy [50]. In a recent systematic review summarizing the results of the cost-effectiveness assessments of gliptins either as monotherapy or in combination, the authors concluded that gliptins combined with metformin are a cost-effective option compared to sulfonylureas and insulin. However, the quality of these studies was low, and there are few studies free of conflicts of interest [51].

In another recent review, the authors considered gliptins cost-effective as add-on to metformin compared to sulfonylureas. However, the gliptins were not cost-effective when compared to Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and insulin analog glargine [52]. There were also concerns that the analyses were based on studies financed by the manufacturers. In a further cost-effectiveness evaluation of combined treatments with metformin, despite no significant differences in effectiveness and costs, dapagliflozin was considered cost-effective compared to gliptins from the UK Healthcare System Perspective [53].

In view of the current cost of \$1.11 for a vildagliptin tablet and \$0.03 for a metformin tablet in Brazil, only a dramatic reduction in the price of vildagliptin would make this treatment become cost-effective in Brazil as monotherapy. Despite recent publications on the benefits of dual treatment with gliptins and metformin, doubts still remain about the choice of vildagliptin over other gliptins as well as the overall safety of the gliptins [14–18]. The lack of safety data precludes the proper assessment of complications associated with this disease or other potential events associated with vildagliptin and their costs. Since the first register of vildagliptin, there has been concern about their limited effectiveness and the potential increased risk of patients experiencing cardiac and liver disorders, infections, pancreatitis, anaphylactic reactions, intestinal obstruction, bullous pemphigoid, and neoplasms [54]. Because of the uncertainties about its safety, the US FDA has not currently registered vildagliptin. As a result, still a concern in Brazil.

More studies of comparative effectiveness and safety are needed using real-life data to improve our knowledge of vildagliptin, especially in Latin American countries such as Brazil. Long-term evidence on clinical outcomes, safety, and economic implications of new antidiabetic drugs are limited in the literature. Such evidence is even more limited on the direct comparison between medicines not grouped by pharmacological class [55]. Budgetary and logistical impact assessments will also aid decision-making.

5. Conclusion

Considering the clinical and monetary data from the treatment of T2DM patients, monotherapy with vildagliptin is not

cost-effective compared to the monotherapy with metformin. In combination with metformin, vildagliptin demonstrated a low ICER in relation to other controls. However, sensitivity analysis identified a higher probability of this value to be more expensive than the willingness to pay threshold in Brazil, as well as in the analysis involving observational data comparing vildagliptin combinations in relation to other combinations between two oral hypoglycemic agents. Consequently, the incorporation of vildagliptin or its combination with metformin is currently not recommended for the Brazilian Health Care System. This may change as more long-term data becomes available, especially safety data given current concerns, and ICER thresholds change. In addition, more studies of comparative effectiveness are needed using Brazilian real-life data to further assess the safety, effectiveness, and cost-effectiveness of vildagliptin, especially in combination with metformin. This also includes the generation of cost-utility data in the future. These are considerations for the future.

6. Expert commentary

The prevalence and expenditure on patients living with T2DM are increasingly challenging health-care systems especially those striving to provide universal health care. Typically, guidelines for these patients, including Brazil, have metformin and sulfonylureas such as glibenclamide and gliclazide first line followed by insulin if needed. More recently, vildagliptin as monotherapy, or combined with metformin, has the potential to help achieve glycemic control as well as decrease episodes of hypoglycemia and peripheral edema. However, there are concerns with its cost-effectiveness in Brazil where new treatments are considered as cost-effective at between half and one GDP per capita. Developed models showed that the use of vildagliptin increased life by a mean of 0.31 years compared to metformin and 1.19 more LYs when combined with metformin when compared to other metformin combinations. However, despite reducing the occurrence of hypoglycemic events and increasing life expectancy, treatments for patients with T2DM containing vildagliptin are not currently considered cost-effective from the perspective of the Brazilian Health System.

7. Five-year perspective

It is likely that metformin and sulfonylureas will remain first-choice treatments for patients with T2DM in Brazil over the next 5 years, given the published evidence and their continued low costs. For patients where these medications are no longer sufficient for glycemic control, insulin administration or additional oral treatments with the gliptins such as vildagliptin will increasingly be used. New studies will provide insights into the safety, the risk of anaphylactic reactions as well as the potential for increased infections, pancreatitis and bullous pemphigoid with vildagliptin. However, unless new evidence points to an improved safety profile and effectiveness, it is unlikely that vildagliptin will be included within the Public

Health System in Brazil unless the economic thresholds appreciably change.

Key issues

- The prevalence and costs associated with Type 2 diabetes is increasing. New treatments are welcomed; however they need to be cost-effective to be affordable within public healthcare systems
- Considering the willingness to pay up to a per capita GDP, vildagliptin monotherapy is not currently considered cost-effective compared to metformin monotherapy within the Brazilian public healthcare system
- Despite the low ICER of vildagliptin combined with metformin compared to other metformin combinations, we identified a higher probability of this value to be above the willingness to pay threshold based on Markov models and simulations
- Involving observational data, despite the low ICER, vildagliptin-containing treatments have again a lower probability to be below the cost-effectiveness threshold.
- Incorporation of vildagliptin or its combination with metformin is not currently recommended for the Brazilian Health System. This may change, especially for vildagliptin combined with metformin, once more long-term safety and outcome are reported.

Acknowledgments

The research was supported by the Research Group in Pharmacoepidemiology of the Federal University of Minas Gerais (UFMG).

Funding

This work was funded by National Council for Scientific and Technological Development (CNPq) and the Foundation for Research Support of the State of Minas Gerais (FAPEMIG). The write-up was in part supported by a Newton Advanced Fellowship awarded to Professor Augusto Afonso Guerra Junior by the Academy of Medical Sciences, through the UK Government's Newton Fund program.

Declaration of interest

Gustavo Laine Araujo de Oliveira received a scholarship from the Brazilian Federal Agency for the Support and Evaluation of Graduate Education (Capes). The authors have no other relevant affiliations or financial involvement with any organization or entity with a financial interest in or financial conflict with the subject matter or materials discussed in the manuscript apart from those disclosed.

References

Papers of special note have been highlighted as either of interest (*) or of considerable interest (***) to readers.

1. World Health Organization. Global report on diabetes. Geneva: World Health Organization; 2016. p. 86.
2. International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas. 7th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2015.
3. Kassahun T, Eshetie T, Gesesew H. Factors associated with glycemic control among adult patients with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional survey in Ethiopia. *BMC Res Notes*. 2016 Dec 9;9(1):78.
4. Brasil. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2014. 9th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2015. p. 228.

5. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Bmj*. 1998 Sep 12;317(7160):703–713.
- **Important data about the association between diabetes and cardiovascular events.**
6. Remuzzi G, Macia M, Ruggenenti P. Prevention and treatment of diabetic renal disease in type 2 diabetes: the BENEDICT study. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Apr 1;17(4_suppl_2):S90–7.
7. Collins R, Armitage J, Parish S, et al., Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003 Jun; 361(9374):2005–2016.
8. Godman B, Malmström RE, Diogene E, et al. Are new models needed to optimize the utilization of new medicines to sustain healthcare systems? *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2015 Jan 2;8(1):77–94.
9. Bolen S, Tseng E, Hutfless S, et al. Diabetes medications for adults with type 2 diabetes: an update [internet]. Rockville (MD): AHRQ Comparative Effectiveness Reviews; 2016.
10. Hippisley-Cox J, Coupland C. Diabetes treatments and risk of heart failure, cardiovascular disease, and all cause mortality: cohort study in primary care. *BMJ*. 2016 Jul 12;3477.
- **Real-life data on safety outcomes.**
11. Wise J. Metformin is backed as first line therapy for type 2 diabetes. *BMJ*. 2016 Apr 19;353:i2236.
12. Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, et al. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes. *Ann Intern Med*. 2016 Jun 7;164(11):740.
13. Shih C-J, Chen H-T, Kuo S-C, et al. Cardiovascular outcomes of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in elderly patients with type 2 diabetes: a nationwide study. *J Am Med Dir Assoc*. 2016 Jan;17(1):59–64.
14. Fisman EZ, Tenenbaum A. Antidiabetic treatment with gliptins: focus on cardiovascular effects and outcomes. *Cardiovasc Diabetol*. 2015 Dec 29;14(1):129.
15. McInnes G, Evans M, Del Prato S, et al. Cardiovascular and heart failure safety profile of vildagliptin: a meta-analysis of 17 000 patients. *Diabetes, Obes Metab*. 2015 Nov;17(11):1085–1092.
- **Important data on the risks of DPP-4 inhibitors.**
16. Karagiannis T, Bekiari E, Boura P, et al. Cardiovascular risk with DPP-4 inhibitors: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Drug Saf*. 2016 Apr 1;7(2):36–38.
17. Thompson PL, Davis TME. Cardiovascular effects of glucose-lowering therapies for type 2 diabetes: new drugs in perspective. *Clin Ther*. 2016 Nov 15. pii: S0149-2918(16)30793-7.
18. Barkas F, Elisaf M, Tsimihodimos V, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and protection against stroke: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab*. 2017;43(1):1–8.
19. Cramer JA, Benedict Á, Muszbek N, et al. The significance of compliance and persistence in the treatment of diabetes, hypertension and dyslipidaemia: a review. *Int J Clin Pract*. 2007 Nov 5;62(1):76–87.
20. Awodele O, Osuolale J. Medication adherence in type 2 diabetes patients: study of patients in Alimosho General Hospital, Ibadan, Lagos, Nigeria. *Afr Health Sci*. 2015 May 28;15(2):513.
21. García-Pérez L-E, Álvarez M, Dilla T, et al. Adherence to therapies in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Ther*. 2013 Dec 30;4(2):175–194.
22. Sicras-Mainar A, Navarro-Artieda R. Healthcare costs of the combination of metformin/dipeptidyl peptidase-4 inhibitors compared with metformin/other oral antidiabetes agents in patients with type 2 diabetes and metabolic syndrome. *Diabetes Technol Ther*. 2014 Nov;16(11):722–727.
23. Mari A, Sallas WM, He YL, et al. Vildagliptin, a dipeptidyl peptidase-iv inhibitor, improves model-assessed β -cell function in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Aug;90(8):4888–4894.
24. Bekiari E, Rizava C, Athanasiadou E, et al. Systematic review and meta-analysis of vildagliptin for treatment of type 2 diabetes. *Endocrine*. 2016 Jun 29;52(3):458–480.
- **Summary of clinical data on vildagliptin for type 2 diabetes mellitus.**
25. De Souza ALC, De A Acúrcio F, Júnior AAG, et al. Insulin glargine in a Brazilian State: should the government disinvest? An assessment based on a systematic review. *Appl Health Econ Health Policy*. 2014 Feb 3;12(1):19–32.
26. Brasil. Banco de Preços em Saúde – BPS. Brasília: Ministério da Saúde; 2015.
27. Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making: a practical guide. *Med Decis Making*. 1993;13(4):322–338.
28. Schweizer A, Couturier A, Foley JE, et al. Comparison between vildagliptin and metformin to sustain reductions in HbA1c over 1 year in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2007 Sep;24(9):955–961.
29. Bolli G, Dotta F, Colin L, et al. Comparison of vildagliptin and pioglitazone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes, Obes Metab*. 2009 Jun;11(6):589–595.
30. Ferrannini E, Fonseca V, Zinman B, et al. Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy. *Diabetes, Obes Metab*. 2009 Feb;11(2):157–166.
31. Filozof C, Gautier J-F. A comparison of efficacy and safety of vildagliptin and gliclazide in combination with metformin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone: a 52-week, randomized study. *Diabet Med*. 2010 Mar;27(3):318–326.
32. Mathieu C, Barnett AH, Brath H, et al. Effectiveness and tolerability of second-line therapy with vildagliptin vs. other oral agents in type 2 diabetes: a real-life worldwide observational study (EDGE). *Int J Clin Pract*. 2013 Oct;67(10):947–956.
33. Montilla S, Marchesini G, Sammarco A, et al. Drug utilization, safety, and effectiveness of exenatide, sitagliptin, and vildagliptin for type 2 diabetes in the real world: data from the Italian AIFA Anti-diabetics Monitoring Registry. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014 Dec;24(12):1346–1353.
34. Brazil. SIHSUS - DATASUS [Internet]. SIHSUS - Sistema de Informações Hospitalares do SUS. 2016 [cited 2016 Jul 1]. Available from: <http://datasus.saude.gov.br/sistemas-e-aplicativos/hospitales/sihsus>
35. Brazil. SIA - DATASUS [Internet]. SIA - Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS. 2016 [cited 2016 Jul 1]. Available from: <http://datasus.saude.gov.br/sistemas-e-aplicativos/ambulatoriais/sia>
36. Belo Horizonte. Transparência e acesso à informação – Remuneração – Servidores ativos [internet]. 2016 [cited 2016 Jul 1]. Available from: http://portalpbh.pbh.gov.br/pbh/ecp/comunidade.do?evento=portlet&pIdPlc=ecpTaxonomiaMenuPortal&app=acessoinformacao&tax=41984&lang=pt_BR&pg=10125&taxp=0&
37. Berger ML, Bingefors K, Hedblom EC, et al. Health care cost, quality and outcomes: ISPOR book of terms. 1st ed. Lawrenceville, NJ: ISPOR; 2003. p. 264.
38. The World Bank. PPP conversion factor, GDP (LCU per international \$) [Internet]. 2016 [cited 2016 Jul 15]. Available from: <http://data.worldbank.org/indicator/PA.NUS.PPP>
39. IBGE. IBGE |brasil em síntese |contas nacionais |PIB - per capita [Internet]. PIB - Per capita - Brasil - 2009/2015. 2016 [cited 2016 Jul 1]. Available from: <http://brasilemsintese.ibge.gov.br/contas-nacionais/pib-per-capita>
40. Briggs A, Sculpher M, Claxton K. Decision modelling for health economic evaluation. Oxford: Oxford University Press; 2006. p. 237.
41. Godman B, Gustafsson LL. A new reimbursement system for innovative pharmaceuticals combining value-based and free market pricing. *Appl Health Econ Health Policy*. 2013 Feb 16;11(1):79–82.
42. Paris V, Belloni A. Value in pharmaceutical pricing. *OECD Heal Work Pap*. Paris. 2013;63:74.

43. Godman B, Campbell S, Suh HS, et al. Ongoing measures to enhance prescribing efficiency across Europe: implications for other countries. *J Heal Tech Assess*. 2013;1:27–42.
44. Ford JA, Waugh N, Sharma P, et al. NICE guidance: a comparative study of the introduction of the single technology appraisal process and comparison with guidance from Scottish Medicines Consortium. *BMJ Open*. 2012 Jan 30;2(1):e000671.
45. Svensson M, Nilsson FOL, Arnberg K. Reimbursement decisions for pharmaceuticals in Sweden: the impact of disease severity and cost effectiveness. *Pharmacoeconomics*. 2015 Nov 21;33(11):1229–1236.
46. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, et al. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. In: Richter B, editor. *Cochrane database of systematic reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2008. p. CD006739.
47. Waugh N, Cummins E, Royle P, et al. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2010 Jul;14(36):1–248.
 - **Detailed health technology assessment on DPP-4 inhibitors.**
48. Viriato D, Calado F, Gruenberger J-B, et al. Cost-effectiveness of metformin plus vildagliptin compared with metformin plus sulphonylurea for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus: a Portuguese healthcare system perspective. *J Med Econ*. 2014 Jul 23;17(7):499–507.
49. Hayes AJ, Leal J, Gray AM, et al. UKPDS outcomes model 2: a new version of a model to simulate lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes mellitus using data from the 30 year United Kingdom Prospective Diabetes Study: UKPDS 82. *Diabetologia*. 2013 Sep 22;56(9):1925–1933.
50. Nita ME, Eliaschewitz FG, Ribeiro E, et al. Cost-effectiveness and budget impact of saxagliptine as additional therapy to metformin for the treatment of diabetes mellitus type 2 in the Brazilian private health system. *Rev Assoc Med Bras*. 2012 May;58(3):294–301.
51. Geng J, Yu H, Mao Y, et al. Cost effectiveness of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for type 2 diabetes. *Pharmacoeconomics*. 2015 Jun 4;33(6):581–597.
52. Baptista A, Teixeira I, Romano S, et al. The place of DPP-4 inhibitors in the treatment algorithm of diabetes type 2: a systematic review of cost-effectiveness studies. *Eur J Heal Econ*. 2016 Oct 17. Epub ahead of print
53. Charokopou M, McEwan P, Lister S, et al. Cost-effectiveness of dapagliflozin versus DPP-4 inhibitors as an add-on to metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus from a UK Healthcare System Perspective. *BMC Health Serv Res*. 2015 Jun 5;15(1):496.
54. Towards better patient care: drugs to avoid in 2016. *Prescrire Int*. 2016 Apr;25(170):105–111.
55. Ahuja V, Chou C-H. Novel therapeutics for diabetes: uptake, usage trends, and comparative effectiveness. *Curr Diab Rep*. 2016 Jun 13;16(6):47.

APÊNDICE E

Estratégias de busca para a revisão sistemática

1) *Medline* – via *PubMed*

((("vildagliptin" [Supplementary Concept]) OR vildagliptin*[Title/Abstract]) OR Galvus[Title/Abstract]) AND (((((((((((("Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh]) OR ("Diabetes Complications"[Mesh]) OR (obes* AND diabet*[Text Word])) OR (((MODY[Text Word]) OR (NIDDM[Text Word]) OR (T2DM[Text Word]))) OR (((non insulin* AND depend*[Text Word]) OR noninsulin* AND depend*[Text Word]) OR noninsulin*depend*[Text Word]) OR non insulin*depend*[Text Word])) OR (((typ* AND 2 diabet*[Text Word]) OR (typ* AND II diabet*[Text Word]) OR (typ*2 diabet*[Text Word]) OR (typ*II diabet*[Text Word]))) OR (((((diabet* AND typ* AND 2[Text Word]) OR (diabet* AND typ* AND II[Text Word]) OR (diabet* AND typ*2[Text Word]) OR (diabet* AND typ*II[Text Word]))) OR (((((adult* AND diabet*[Text Word]) OR (matur* AND diabet*[Text Word]) OR (late diabet*[Text Word]) OR (slow diabet*[Text Word]) OR (stabl* AND diabet*[Text Word]))) NOT (((("Diabetes Insipidus"[Mesh]) OR (diabet* AND insipidus[Text Word])))) AND (((("Cohort Studies"[Mesh]) OR ((cohort\$[Text Word]) OR controlled clinical trial[Publication Type]) OR epidemiologic methods))) OR (((((((((((randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR (randomized[tiab]) OR (placebo[tiab]) OR (drug therapy[sh]) OR (randomly[tiab]) OR (trial[tiab]) OR (groups[tiab])) NOT (animals[mh] NOT humans[mh]))))

Data: 07/07/2016

Total: 499

2) *Cochrane Library*

ID	Search
#1	vildagliptin
#2	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees
#3	MeSH descriptor: [Diabetes Complications] explode all trees
#4	diabete*
#5	dmt2
#6	mody
#7	dmim
#8	niddm
#9	dmnid
#10	t2dm
#11	adult-onset
#12	ketosis-resistant
#13	maturity-onset
#14	slow-onset
#15	#1 and (#2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14) in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials

Data: 07/07/2016

Total: 235

3) Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde – Lilacs

((tw:vildagliptin\$) OR (ti:vildagliptin\$) OR (ab:vildagliptin\$)) AND ((mh:"Diabetes Mellitus Tipo 2" OR "Complicações do Diabetes") OR (tw:(("diabetes mellitus" OR diabete\$ OR "diabetes melito" OR "diabete melito" OR "diabetes melito")) OR (obes\$ AND diabet\$) OR ("não-insulinodependente" OR "não insulinodependente") OR dmt2 OR (diabet\$ tip\$II) OR (diabet\$ tip\$2) OR (diabet\$ tip\$ II) OR (diabet\$ tip\$ 2) OR (MODY OR DMIM) OR (NIDDM OR DMNID) OR (T2DM) OR ("Diabetes Mellitus de Início no Adulto" OR "Diabetes Mellitus de Inicio Adulto" OR "Diabetes Mellitus, Adult-Onset" OR " Adult-Onset Diabetes Mellitus") OR ("Diabetes Mellitus Resistente a Cetose" OR "Diabetes Mellitus Resistente a la Cetosis" OR "Diabetes Mellitus, Ketosis-Resistant" OR "Ketosis-Resistant Diabetes Mellitus") OR ("Diabetes Mellitus não Insulinodependente" OR "Diabetes Mellitus no Insulino-Dependiente" OR "Diabetes Mellitus, Non-Insulin-Dependent" OR "Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus" OR "Diabetes Mellitus não Dependente de Insulina") OR ("Diabetes Mellitus Estável" OR "Diabetes Mellitus Estable" OR "Diabetes Mellitus, Stable" OR "Stable Diabetes Mellitus") OR ("Diabetes Mellitus de Início na Maturidade" OR "Diabetes Mellitus de Inicio en la Madurez" OR "Diabetes Mellitus, Maturity-Onset" OR "Maturity-Onset Diabetes Mellitus") OR ("Diabetes Mellitus de Início Gradativo" OR "Diabetes Mellitus de Inicio Lento" OR "Diabetes Mellitus, Slow-Onset" OR "Slow-Onset Diabetes Mellitus") OR (adult\$ diabet\$) OR (matur\$ díabet\$) OR ((estable OR estável OR stable) AND (diabet\$))) AND NOT (mh:"Diabetes Insípido" OR tw:(diabet\$ insipid\$))

Data: 07/07/2016

Total: 7

4) *Centre for Reviews and Dissemination – CRD*

1 (vildagliptin)

2 MeSH DESCRIPTOR Diabetes Mellitus, Type 2 EXPLODE ALL TREES

3 MeSH DESCRIPTOR Diabetes Complications EXPLODE ALL TREES

4 (diabete*)

5 (dmt2)

6 (mody)

7 (dmim)

8 (niddm)

9 (dmnid)

10 (t2dm)

11 (adult-onset)

12 (ketosis-resistant)

13 (maturity-onset)

14 (slow-onset)

15 (#1 and (#2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14))
IN DARE, HTA

Data: 07/07/2016

Total: 29

